

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

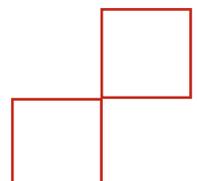
Curso 2022-23

**Influencia de la periodontitis crónica en la patogénesis
de las lesiones ateroscleróticas: una revisión sistemática.**

Presentado por: Inès Uhaina Pauline HEMERY

Tutor: Juan José MENEU ESTELLES

Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com



AGRADECIMIENTOS

Agradezco mi tutor, el profesor Dr. Juan José Meneu Estelles, me ha permitido profundizar mi comprensión del tema, desarrollar sólidas habilidades de investigación y ampliar los límites de mi reflexión académica. Gracias por animarme a superar mis límites para producir un trabajo de calidad.

Me gustaría dar las gracias a mis profesores de este año, la profesora Dra. Amparo Aloy Prosper y el profesor Dr. Santiago Arias Herrera por su apoyo a lo largo de esta aventura, con tanta paciencia y ánimo para conseguir el resultado deseado.

Agradezco la profesora Dra. Patricia Guillem Saiz por su capacidad a apoyar todos los alumnos con tanta dedicación. Fue una verdadera oportunidad ser uno de sus alumnos y un enriquecimiento personal.

Quiero dar mi gratitud a la profesora Dra. Esther Carramolino Cuellar por todo lo que me enseñó durante mi año de clínica, tanto al nivel profesional como personalmente. Supiste tranquilizarme y iluminarme en situaciones de duda sobre mi trabajo. Espero que nuestras trayectorias sigan cruzándose en el futuro.

A todo ellos muchas gracias.

INDICE

1.	RESUMEN	6
2.	ABSTRACT	7
3.	PALABRAS CLAVES	8
4.	INTRODUCCION	9
4.1.	DEFINICIÓN DE LA ATROSCLEROSIS.....	9
4.2.	COMPOSICIÓN ESTRUCTURAL DE LA PLACA DE ATEROMA.....	10
4.2.1.	<i>Estadios evolutivos según H. Stary en 1995: clasificación del American Heart Association.</i>	10
4.2.2.	<i>Proceso de formación de la placa de ateroma.</i>	11
4.3.	LA VULNERABILIDAD DE LAS PLACAS DE ATEROMA.	14
4.4.	LA FUNCIÓN ENDOTELIAL.	15
4.5.	LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	17
4.5.1.	<i>Definición</i>	17
4.5.2.	<i>Clasificación de la periodontitis y periodontopatógenos de la periodontitis crónica.</i>	18
4.6.	LA ENFERMEDAD PERIODONTAL CRÓNICA Y LA ATROSCLEROSIS.	19
5.	JUSTIFICACION E HIPOTESIS	21
6.	OBJETIVOS	22
7.	MATERIAL Y MÉTODOS	23
7.1.	IDENTIFICACIÓN DE LA PREGUNTA PEO.....	23
7.2.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	24
7.3.	FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	25
7.4.	PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	26
7.5.	EXTRACCIÓN DE DATOS.....	27
7.6.	VALORACIÓN DE LA CALIDAD.....	28
7.7.	SÍNTESIS DE DATOS	28
8.	RESULTADOS	29
8.1.	SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS – FLOW CHART.....	29
8.2.	ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS.	31
8.3.	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y RIESGO DE SESGO.	32
8.4.	SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS.....	34
9.	DISCUSIÓN	39
9.1.	RELACIÓN ENTRE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y PERIODONTITIS CRÓNICA.....	39
9.2.	MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y PERIODONTITIS CRÓNICA.....	42
9.3.	LIMITACIONES.....	44
9.4.	APLICACIONES FUTURAS.....	45
10.	CONCLUSION	46
11.	BIBLIOGRAFIA	47
12.	ANEXOS	52

LISTAS DE SIMBOLOS Y SIGLAS

- **MEC:** matriz extracelular
- **LDL:** lipoproteínas de baja densidades
- **CML:** células musculares lisas
- **TNF:** factor de necrosis tumoral
- **INF:** interferón
- **IL:** interleucina
- **TF:** factor tisular
- **ROS:** especies reactivas del oxígeno
- **CAL:** nivel de inserción clínica
- **PD:** profundidad de sondaje
- **CRP:** proteína C-reactiva
- **Hs-CRP:** proteína C-reactiva de ultra sensibilidad
- **DMF:** técnica de dilatación mediada por flujo

1. RESUMEN

Introducción: La periodontitis crónica es un proceso infeccioso e inflamatorio crónico de los tejidos periodontales, con destrucción progresiva. Se han demostrado vínculos entre la enfermedad periodontal y la patología cardiovascular. La lesión endotelial representa el estado inicial de la patogénesis aterosclerótica, formando un elemento de diagnóstico, y índice crítico del riesgo cardiovascular. La carga inflamatoria resultante de la periodontitis crónica favorece la progresión de la aterosclerosis. El objetivo fue: evaluar la implicación directa e indirecta que podría tener la periodontitis crónica en lesiones ateroscleróticas, por análisis de la función endotelial y valoración de los niveles de CRP y Hs-CRP sérico.

Material y método: Se realizó una búsqueda electrónica en tres bases de datos: Pubmed, Scopus y Web of science sobre la participación de la periodontitis crónica en lesiones ateroscleróticas, hasta enero 2023.

Resultados: De los 784 artículos potencialmente elegibles, 8 artículos cumplieron criterios de inclusión: 4 artículos evalúan la disfunción endotelial por técnica de dilatación mediada por flujo (DMF), en cual 2 valoran el nivel de CRP y Hs-CRP sérico y 4 artículos que evalúan exclusivamente el nivel de CRP y Hs-CRP sérico. En pacientes con periodontitis crónica, el valor promedio de DMF fue de $7,21 \pm 5,58\%$, en pacientes con periodonto sano fue: $10,55 \pm 4,79\%$. El nivel de CRP sérico medio en paciente con periodontitis crónica fue de: $5,04 \pm 5,67$ mg/L, y de la Hs-CRP sérico: $2,96 \pm 1,75$ mg/L, en comparación, el valor promedio de la CRP sérico en pacientes con periodonto sano fue: $2,25 \pm 1,69$ mg/L y de la Hs-CRP sérico: $1,41 \pm 0,47$ mg/L.

Conclusión: La periodontitis crónica influye en la patogénesis de lesiones ateroscleróticas. Se correlaciona con la disfunción endotelial por reducción significativa de la capacidad vasodilatadora, y aumento del nivel inflamatorio sistémico por incremento de la CRP y Hs-CRP sérico.

2. ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is a chronic infectious and inflammatory process of the periodontal tissues, with their progressive destruction. Links between periodontal disease and cardiovascular disease have been demonstrated. Endothelial injury represents the initial stage in the pathogenesis of atherosclerosis, is an early diagnostic element, and a critical indicator of cardiovascular risk. The inflammatory burden resulting from chronic periodontitis supports the progression of atherosclerosis and increases the risk of cardiovascular events. The aim was to evaluate the direct and indirect involvement of chronic periodontitis in atherosclerotic lesions by analysis of endothelial function and assessment of serum CRP and Hs-CRP levels.

Material and Methods: An electronic search was conducted in the following three databases: Pubmed, Scopus and Web of science on the direct and indirect role that chronic periodontitis has on atherosclerotic lesions in patients, until January 2023.

Results: Of the 784 potentially eligible articles, 8 articles met the inclusion criteria: 4 articles on endothelial dysfunction assessed by flow-mediated dilatation technique (FMD), within which 2 assess serum CRP and Hs-CRP level and 4 articles exclusively assessing serum CRP and Hs-CRP level. In the group of patients with chronic periodontitis, the mean total FMD value was $7.21 \pm 5.58\%$, and the mean total FMD value in patients with healthy periodontium was $10.55 \pm 4.79\%$. The mean total serum CRP level in patients with chronic periodontitis was: 5.04 ± 5.67 mg/L, and the mean serum Hs-CRP: 2.96 ± 1.75 mg/L, in comparison, the mean total serum CRP value in patients with healthy periodontium was: 2.25 ± 1.69 mg/L and the mean serum Hs-CRP: 1.41 ± 0.47 mg/L.

Conclusion: Chronic periodontitis has an influence on the process of formation and development of atherosclerotic plaques. It correlates positively with endothelial dysfunction by significantly reduction of vasodilatory capacity, and with increased systemic inflammatory level by increased Hs-CRP and serum CRP.

3. PALABRAS CLAVES

- I. Adult periodontitis
- II. Chronic periodontitis
- III. Periodontitis
- IV. Bacterial infection
- V. Gram- Negative anaerobic bacteria
- VI. Periodontopathogens
- VII. Periopathogenic bacteria
- VIII. Microorganisms
- IX. Polymicrobial infection
- X. Atheroscleroses
- XI. Atherosclerosis
- XII. Internal artery Diseases
- XIII. Subclinical atherosclerosis
- XIV. Atherosclerosis pathogenesis
- XV. C-Reactive protein
- XVI. Hight sensitivity C-Reactive protein
- XVII. Endothelial dysfunction
- XVIII. Endothelial damage

4. INTRODUCCION

4.1. Definición de la aterosclerosis.

La aterosclerosis es una de las patologías más común e importante de todas las alteraciones cardiovasculares (1). Es un proceso patológico complejo, multifactorial, de evolución progresiva, resultante de la interacción entre la pared arterial y su entorno (2). Se define como una enfermedad crónica, inmunoinflamatoria, fibroproliferativa de las arterias, alimentada por lípidos. Representa la causa principal de enfermedad arterial carotídea y coronaria (3).

Es una patología de evolución lenta, con lesiones que se desarrollan de forma silenciosa, hasta que aparecen manifestaciones: por obstrucción crónica o por complicación trombotica aguda, responsable de una gran parte de accidentes cerebrovasculares (4). Para que la placa de ateroma sea el origen de una manifestación isquémica, tiene que presentar una estenosis que reduce el lumen arterial de al menos 50%. El origen de una manifestación aguda es casi siempre por un fenómeno mecánico de rotura, o erosión de la placa aterosclerótica, al nivel de su capa fibrosa, exponiendo en contacto la sangre con elementos trombogénicos del núcleo lipídico (5).

La gravedad de la aterosclerosis se caracteriza por el riesgo permanente de accidente isquémico agudo y síndrome coronario agudo, poniendo las cardiopatías isquémicas y accidentes cerebrovasculares en la cima de las causas de mortalidad y morbilidad en el mundo (2). Los sitios de predilección a la formación de placas de ateroma son esencialmente: las bifurcaciones arteriales y pared interna de curvaturas arteriales, con acumulación de placas dentro de las arterias, que provocan su estrechamiento (4,6). Una estenosis de la arteria carótida se define por un estrechamiento de las grandes arterias situadas a cada lado del cuello que aportan sangre a la cabeza, la cara, y el cerebro. La arteria carótida se divide en carótida interna y externa al nivel de la garganta. La aterosclerosis carotídea puede empeorar con el tiempo hasta la estenosis completa, lo que puede provocar un ictus cerebral (6).

4.2. Composición estructural de la placa de ateroma.

4.2.1. Estadios evolutivos según H. Stary en 1995: clasificación del American Heart Association

El estadio I se caracteriza por presencia de células espumosas aisladas al nivel de la íntima arterial: son similares a macrófagos con lípidos abundantes en el citoplasma, y corresponde a un estadio de aumento del espesor del espacio de la íntima, no patológico. El estadio II se llama estría lipídica y se caracteriza por la presencia de células espumosas más numerosas y células musculares lisas (CML) llenas de lípidos. A partir de este estadio, podría regresar o evolucionar a los estadios siguientes. El estadio III llamado lesión intermedia o pre-ateroma, presenta una acumulación de depósitos lipídicos extracelulares, como consecuencia de la apoptosis de las células espumosas, llenas en su citoplasma de lípidos. El estadio IV se caracteriza por el agrupamiento de los lípidos extracelulares e intracelulares en un núcleo lipídico, llamado placa de ateroma simple. El estadio V se define por la reacción fibrosa: se forma una capsula fibrosa rodeando el núcleo lipídico, y formando una estructura aislada del lumen arterial llamado placa de ateroma madura. La capsula fibrosa se construye por parte de las células musculares lisas, responsables de la síntesis de los componentes de la matriz extracelular (MEC) compuesto esencialmente por colágeno y elastina (2,4,7).

La evolución desde el estado de placa de ateroma madura hacia placa de ateroma complicada representa el estadio VI y sería una evolución que podría aparecer en personas mayores de 40 años. Las 3 complicaciones principales son: VIa rotura de la capsula fibrosa, VIb hemorragia intra-placa y VIc trombosis. En edad de vida más avanzada, podría evolucionar a un estadio de placa de ateroma calcificada, estadio VII o exclusivamente esclerótica siendo el estadio VIII, considerado como la evolución terminal de la placa, aunque no han perdido la capacidad de complicarse, y volver al estadio VI (2,4). (Figura 1)

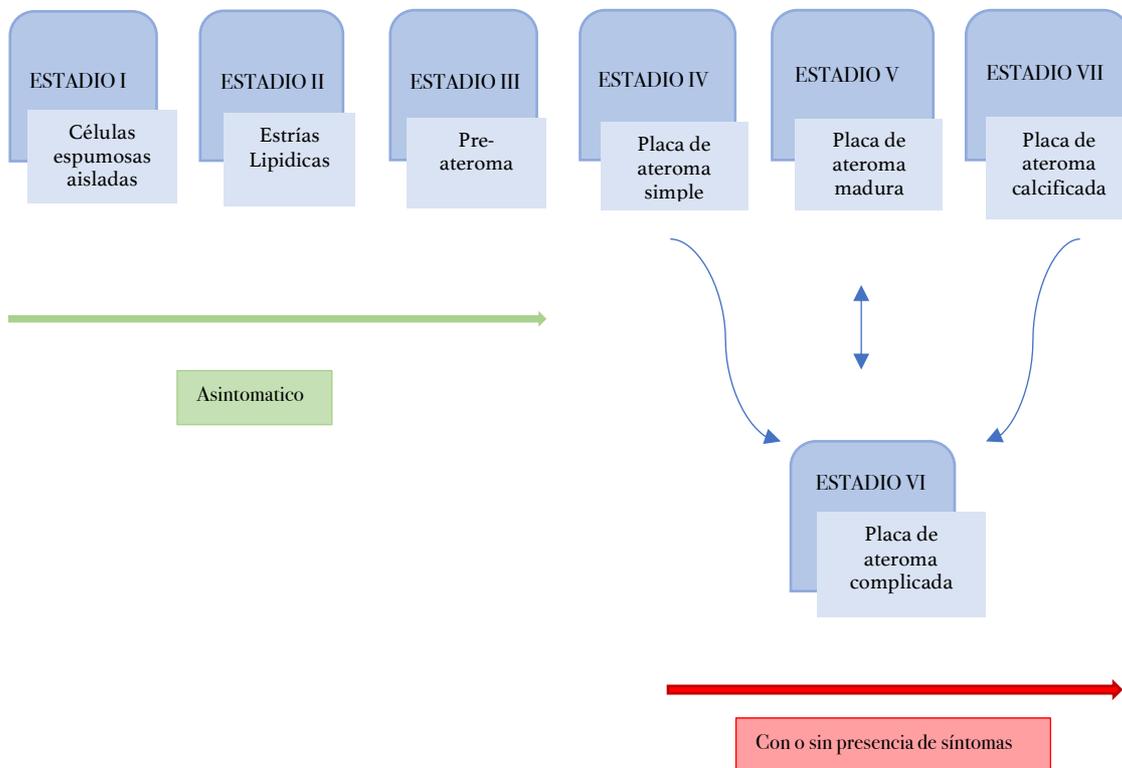


Figura n°1 : Estados de evolución de la aterosclerosis (dibujo de realización propia).

Los dos componentes esenciales de la placa aterosclerótica, siendo la capsula fibrosa y el núcleo lipídico, contribuyen al desarrollo y formación de ella misma, por infiltración lipídica, acumulación de células espumosas y proliferación de células musculares lisas responsables de la síntesis de la matriz extra-celular (5). La MEC del espacio de la media, se compone principalmente por colágeno tipo I, III y elastina. La disminución de su síntesis y la degradación de este tejido de sostén sería responsable de fragilizar la capsula fibrosa (5,8).

4.2.2. Proceso de formación de la placa de ateroma.

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo principal al desarrollo de la patología, poniendo en relieve la importancia de las lipoproteínas y del metabolismo de los lípidos (3). El elemento primario, implicado en el proceso de formación de aterosclerosis sería las lipoproteínas de baja densidad (LDL), especialmente relacionado

con todas las patologías cardiovasculares. En efectos, son lipoproteínas proaterogénicas, presentes en concentraciones altas en zonas susceptible de sufrir de aterosclerosis (4).

En un primer momento, los LDL presentes en altas concentraciones, penetran hacia el espacio subendotelial iniciando la primera etapa de formación. Su acumulación en el espacio íntima sería por consecuencia de un desequilibrio de los intercambios, por razón de un aumento de la permeabilidad del endotelio, factores hemodinámicos o por una concentración sérica elevada de LDL, favoreciendo un flujo de entrada hacia el espacio sub-endotelial (9). Los LDL serían retenidos en este espacio por interacción con receptores expuestos por células de la pared arterial, pero sobre todo por interacción con proteoglicanos de la MEC (7). El aumento del espesor de la íntima es por consecuencia de una respuesta fibro-proliferativa en relación con una disfunción endotelial, favoreciendo la migración de las células espumosas hacia la íntima (4).

Una vez retenidos, los LDL serían sometidos a una serie de modificaciones, esencialmente a un proceso de oxidación. Los LDL pueden ser sometido al proceso de oxidación cuando entran en contacto con las células endoteliales, con las CML o con macrófagos que producen radicales libres del oxígeno (10). Los LDL oxidativos no pueden unirse de nuevo a los receptores de LDL nativos, sino que tendrán una afinidad aumentada a los macrófagos, e interactuarán con los receptores carroñeros expresados a nivel de los macrófagos, CML y células endoteliales (3). Los macrófagos son células fagocitarias, derivados de los monocitos circulantes de la sangre, principalmente presente en lesiones ateroscleróticas, con responsabilidades en la internalización de lípidos (11). Los LDL oxidativos serían reconocidos por receptores de la inmunidad innata, favoreciendo la progresión de la aterosclerosis (4). La oxidación de los LDL desencadena una amplificación de la reacción inflamatoria y de la formación de células espumosas (12). (figura 2)

La disfunción endotelial induce el reclutamiento de leucocitos, y junto con la retención de los LDL oxidativos, provoca la adhesión y penetración de monocitos y linfocitos T, responsables de mantener el proceso inflamatorio crónico (13). Los macrófagos serían principalmente los responsables de la inflamación local por secreción

de factor de necrosis tumoral TNF e interleucina, activados por los LDL oxidativos del espacio sub-entotelial (14).

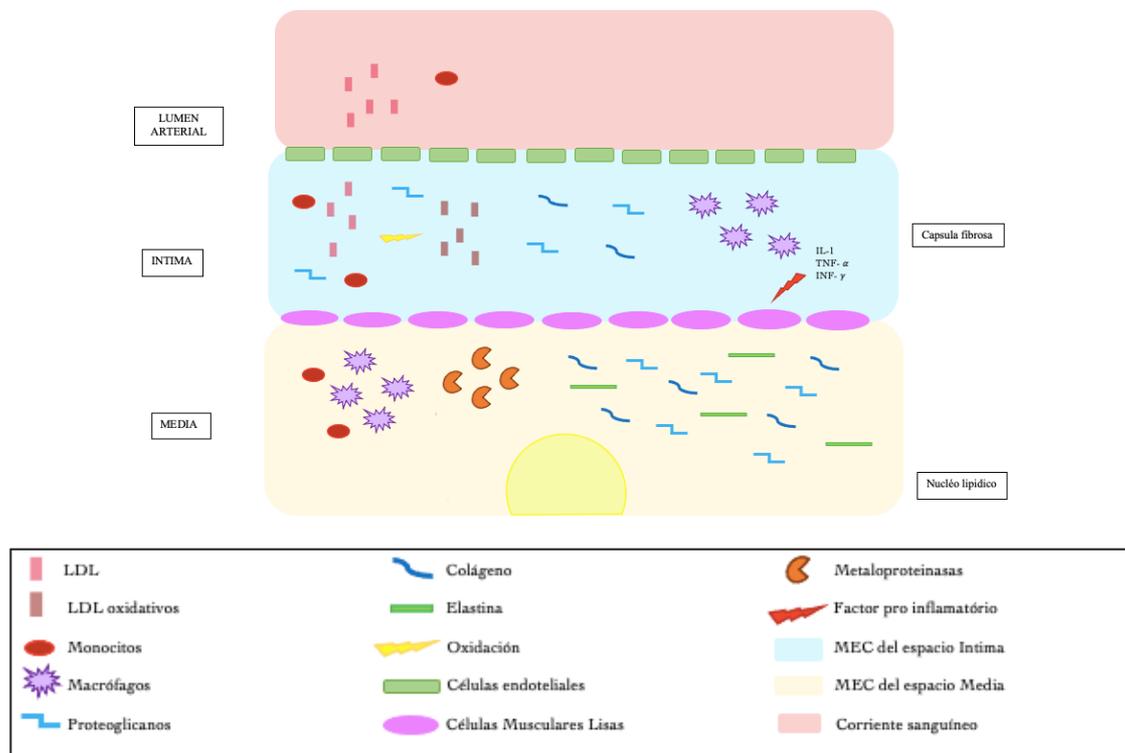


Figura n°2 : Proceso de formación de placa de ateroma (figura de realización propia).

Al nivel de la placa aterosclerótica, encontramos citoquinas pro-inflamatorias como las interleucinas, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), e interferón γ (INF γ). Son responsables del reclutamiento de monocitos circulantes, su adhesión y su posterior penetración y diferenciación en macrófagos (13). Algunas citoquinas pro-inflamatorias regulan actividades al nivel de las CML como INF γ , responsable de inhibir la producción de colágeno tipo I y III del espacio de la media (2,14). Además, TNF- α junto con interleucina 1 (IL-1) inducen la liberación de enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas responsables de la degradación de la MEC, debilitando la placa (8).

La formación de la capsula fibrosa que envuelve el núcleo lipídico, es por consecuencia de la migración y proliferación de la CML en la íntima (15). Las CML pasan de un fenotipo contráctil a un fenotipo secretora, y producen elementos de la MEC de la íntima (16). El núcleo lipídico se compone de lípidos, células en apoptosis y células

necróticas. La capsula fibrosa es esencialmente formado por colágeno tipo I y III, fibronectina, glicoproteínas y glicosaminoglicanos. La síntesis de colágeno sería directamente aumentado en respuesta a la secreción de citoquinas pro-inflamatorias (8). El desarrollo progresivo de la placa desencadena un proceso de adaptación y remodelado vascular. Sin embargo, cuando la capa intima excede 40% de la superficie total de la pared, el proceso es limitado, y su progresión se produce a expensas del lumen arterial y conduce a su obstrucción progresiva (7).

4.3. La vulnerabilidad de las placas de ateroma.

La vulnerabilidad de una placa corresponde al riesgo de transformarse en una placa inestable o complicada responsable de un accidente cerebrovascular. Su evolución hasta placa inestable depende esencialmente de su composición, su morfología y del grado de inflamación local (17). La lesión de la placa por rotura o por erosión se produce por vulnerabilidad que tiene ella misma, esencialmente dependiente de su composición estructural. Las placas ateroscleróticas más vulnerables son aquellas que contienen un núcleo lipídico importante y una capsula fibrosa fina (16). Las placas ateroscleróticas consideradas como estables poseen un núcleo lipídico pequeño, alejado del lumen arterial por una capsula fibrosa gruesa (5). El tamaño del núcleo lipídico es un determinante principal de la estabilidad de la placa, si el núcleo lipídico ocupa más de 40% del volumen total de la placa, la placa se considera como vulnerable (8). El espesor de la capsula fibrosa es un elemento considerable en la evolución de la placa hasta un estado complicado (17). La placa de ateroma lesionada por una rotura se caracteriza por un núcleo lipídico necrótico infiltrado por linfocitos y macrófagos, rodeado por una capsula fibrosa fina y lesionada con tamaño en 95% menor de 65µm (15). Además, la hemorragia intra-placa es un factor de vulnerabilidad por su participación en la formación y expansión del núcleo lipídico (4).

La gravedad de esta patología es esencialmente por el riesgo permanente de accidente agudo provocado por la formación de un trombo luminal, poniendo en contacto la sangre con elementos trombogénicos del núcleo lipídico necrótico. Este fenómeno sería consecutivo en 60% de los casos por una rotura de la capsula fibrosa, y en 40% de los casos por una erosión endotelial (17). Las manifestaciones clínica graves

y agudas de esta enfermedad como sea la muerte súbita, el infarto del miocardio, el infarto cerebral o angina inestable son esencialmente producido por inestabilidad y vulnerabilidad de las placas de ateroma (14). Factores locales como factores generales podrían modificar el nivel de riesgo de rotura o erosión de una placa, como la disfunción endotelial y el nivel de inflamación sistémica (5).

4.4. La función endotelial.

El endotelio representa la túnica más interna de las arterias, se llama la íntima, y se compone de un endotelio vascular y un espacio sub-endotelial, siendo en contacto con el lumen arterial. Las células endoteliales juegan un papel en la interfase de la sangre con la pared arterial, siendo responsable de la permeabilidad, por parte de las uniones estrechas, entre la sangre y el resto de la pared arterial (17). El endotelio de arterias sanas tiene propiedades anti-inflamatoria, anti-trombolítica y anti-oxidativa y representa un papel primordial en la regulación homeostática vascular (18). En efecto, tiene un papel esencial en el control de la vasomotricidad: capacidad que poseen los vasos sanguíneos a cambiar según las necesidades tisulares, por producción de monóxido nítrico. El monóxido nítrico es un gas que se extiende hacia las células musculares lisas, desempeña una vasodilatación, inhibe la agregación plaquetaria y la proliferación de las CML. Así mismo, el monóxido nítrico ejerce efectos anti-ateroscleróticos (19).

La función del endotelio sería comprometido cuando se desarrollan placas de ateroma, como depósitos de grasas entre la íntima y la capa muscular de la arteria llamada la media, la túnica central de la pared arterial (3,5). La disfunción del endotelio, responsable de las lesiones iniciales de aterosclerosis, se produce como consecuencia de una alteración funcional, con activación del endotelio de un estado quiescente a un estado pro-inflamatorio y descenso de su capacidad vasodilatadora (4,19). Se describe este fenómeno de disfunción endotelial en relación con procesos iniciadores de aterosclerosis como: alteración del flujo, aumento de permeabilidad vascular, presencia de lipoproteínas oxidativas y mediadores de la inflamación, activación plaquetaria y la respuesta fibro-proliferativa. La permeabilidad endotelial sería aumentada

considerablemente en un contexto inflamatorio, observado en los estadios de formación de aterosclerosis. Las células endoteliales se activan en respuesta a estímulos inflamatorios, a la presencia de lípidos oxidativos y a la alteración del flujo sanguíneo (3).

En efecto, las células endoteliales expresan proteínas de adhesión como VCAM-1, selectina E y P y ICAM-1 que tiene la capacidad de unirse a ligandos de la familia de las integrinas presentes en la superficie de leucocitos circulantes como los monocitos y los linfocitos T (14). Por parte de la inflamación, los mediadores inflamatorios como las citoquinas proinflamatorias siguientes: factor de necrosis tumoral (TNF), y el factor tisular (TF) favorecen la alteración de la función endotelial a través de la vía proinflamatoria NF-kB (4). Una disfunción endotelial es por consecuencia de una disminución de la producción de monóxido nítrico, o que sean captado por especies reactivas del oxígeno (ROS) durante un fenómeno de estrés oxidativo (18,19).

La consecuencia de la activación de las células endoteliales es que desempeña un estrés oxidativo por aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS), que tendrán un efecto directo en la disfunción endotelial, inflamación y proceso de remodelo vascular a través de la vía proinflamatoria NF-kB. La producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) induce la inactivación de enzimas antioxidantes, y la activación de enzimas implicadas en la oxidación de lípidos: las lipoxigenasas (12). Al final, la activación de células endoteliales desencadena múltiples procesos implicados en la aterosclerosis. En primer lugar, desencadena el reclutamiento de leucocitos y la activación plaquetaria con un aumento de las citoquinas, de las moléculas de adhesión por parte de las células endoteliales, y liberación de factores proinflamatorios, responsable del aumento de la inflamación. En segundo lugar, provoca un aumento de la oxidación de lipoproteínas, un aumento de las especies reactivas del oxígeno ROS y una activación de las enzimas oxidantes. En tercer lugar, desencadena un proceso de proliferación de las células endoteliales, responsable del aumento de la permeabilidad vascular. En cuarto lugar, induce activación de las células musculares lisas responsable de una respuesta fibro-proliferativa (14). La lesión endotelial representa un elemento de diagnóstico precoz, y un indicador crítico en la patogénesis de la aterosclerosis y sus complicaciones (20).

4.5. La enfermedad periodontal.

4.5.1. Definición.

La enfermedad periodontal es una enfermedad bacteriana caracterizada por un proceso inflamatorio crónico multifactorial, con presencia de periodontopatógenos al nivel subgingival, responsables de la destrucción progresiva de tejidos de sostén del diente (21). Es una patología resultante de una pérdida de inserción, destrucción del hueso alveolar, con una evolución progresiva hasta la pérdida del diente (22). La periodontitis es la primera causa de pérdida de dientes en adultos, afectando al a menos a 50% de la población mundial (23). El agente etiológico primario de la enfermedad periodontal es la formación de la placa bacteriana, compuesto por periodontopatógenos implicados en el proceso de iniciación y progresión de la enfermedad periodontal crónica (1). La periodontitis representa uno de los principales problemas de salud pública, por parte de su prevalencia alta y sus consecuencias física, psíquicas, sociales y estéticas. El diagnóstico clínico de la periodontitis se basa en detección de signos y síntomas característicos de la patología periodontal, como primero la pérdida de soporte periodontal, producido por la inflamación (24).

En situación de salud periodontal, la encía se observa con un aspecto punteado y una coloración roseada, y el margen gingival se localiza al nivel de la unión cemento-esmalte. Al sondaje periodontal, en ausencia de patología periodontal, la profundidad de sondaje del surco gingival sería entre 1-3mm, con ausencia de sangrado y presencia de fluido crevicular saludable. La encía adherida se extiende desde la parte más apical de la encía libre hasta la unión mucogingival, y representa un tejido mucoperiostio, queratinizado, fuertemente unido al hueso (22). La pérdida de hueso de soporte periodontal causado por la inflamación es la característica principal de la periodontitis. En el diagnóstico de la periodontitis los parámetros a evaluar serían principalmente: la pérdida de inserción interdental, la profundidad de sondaje, y el grado de sangrado (19,24).

4.5.2. Clasificación de la periodontitis y periodontopatógenos de la periodontitis crónica.

En 2017, revisaron la clasificación de 1999 por parte de la Asociación Americana de periodoncia y la Federación Europea de Periodoncia, según los nuevos datos obtenidos al nivel de la epidemiología, etiología, y patogénesis de la enfermedad periodontal basado en investigaciones de ciencia básica y estudios epidemiológicos prospectivos. La última clasificación de 2017 divide la enfermedad y afectación periodontal en tres categorías: salud periodontal, enfermedad y afectación gingival, periodontitis y otras condiciones afectando el periodonto. A su vez, la periodontitis se subdivide en tres categorías: la periodontitis incluyendo la periodontitis crónica y la periodontitis agresiva de la clasificación pasada de 1999, la periodontitis necrotizante, y la periodontitis como manifestación directa de enfermedades sistémicas (25). Al nivel clínico, describió diferentes definiciones de la periodontitis crónica en la literatura, lo que afecta estimaciones de su prevalencia, y incidencia. La variación del valor umbral de los parámetros siguientes: pérdida de inserción clínica (CAL), profundidad de sondaje (PD), pérdida ósea alveolar con o sin radiografías, y número de sitios afectados desempeña diferencias en el diagnóstico de la periodontitis crónica (26).

La periodontitis crónica se caracteriza por la agregación de bacterias formando la placa bacteriana, al nivel subgingival, con periodontopatógenos orales característicos, implicados en su progresión: *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Fusobacterium nucleatum* (*F.nucleatum*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*), *Tannerella forsythia* (*T.forsythia*), *Treponema denticola* (*T.denticola*) y *Prevotella intermedia* (*P.intermedia*) *Prevotella* (27). En los periodontopatógenos principales de la periodontitis crónica, encontramos el *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) dominante en placas subgingivales de pacientes con periodontitis crónica, descrito como la principal bacteria patógena de la periodontitis crónica (28). Tiene la capacidad de producir una bacteriemia, pasando en la circulación sanguínea por el sistema linfático o úlceras epiteliales después de un tratamiento periodontal o por actividad rutinaria y proliferarse en otros órganos que los dientes, representado así un factor agravante para las enfermedades sistémicas. Es una bacteria que tiene el potencial de regular respuestas inmunológicas del huésped para

sobrevivir y persistir en sus tejidos. Al nivel de la vía inflamatoria, es un patógeno que influye sobre la inmunidad específica de los receptores tipo Toll TLR, sobre todo el TLR-2, y TLR-4 responsables de desencadenar una reacción inflamatoria e inmunitaria por parte del huésped. Así mismo, podrían ser reconocido por receptores TLR de células endoteliales, y macrófagos activando en cascada las citoquinas proinflamatorias y las moléculas de adhesión (23,28). La periodontitis crónica como infección local, induce la entrada de bacterias y sus productos en el sistema circulatorio sanguíneo, produciendo una bacteriemia que desencadena una respuesta inmunitaria por parte del huésped (29,30).

4.6. La enfermedad periodontal crónica y la aterosclerosis.

En un primer momento, se detectó periodontopatógenos orales característicos de la periodontitis crónica en placas ateroscleróticas de la carótida, por técnicas de PCR o secuenciación de alto rendimiento, confirmando la invasión directa de las bacterias orales en células endoteliales (6,29). Se ha encontrado material genético de la bacteria oral siguiente: *Pseudomonas aeruginosa* en la capa íntima asociado al tejido fibroso, siendo que esta placa de ateroma puede ser más susceptible a una rotura. Por otra parte, una revisión reciente confirmó la presencia de 23 bacterias orales en placas ateroscleróticas, en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea o aterectomía con catéter : *A. actinomyces-tescomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *Campylobacter rectus*, y *Treponema denticola* (29). Un estudio cohorte reciente de Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) demostró una asociación entre el perfil periodontal y la incidencia de ictus isquémico, y analizó en pacientes con periodontitis más del doble riesgo de ictus cardioembólico y trombótico respecto a los pacientes con estado periodontal saludable. En efecto, se encontró restos de ADN, ARN o antígenos derivados de los periodontopatógenos en tejidos aterotrombóticos, con dos estudios in-vitro que ponen en relieve presencia de: *P. gingivalis* y *A. actinomyces-tescomitans* viables en el tejido aterotrombótico (30).

La relación entre las enfermedades cardiovasculares y la periodontitis se basa principalmente sobre la hipótesis de difusión de la inflamación local al nivel sistémico,

favoreciendo el desarrollo de la patología cardiovascular y sus secuelas (1,14,30). Ambas patologías son de carácter inflamatorio crónico, por parte de la aterosclerosis el agente desencadenante de la inflamación es la modificación de los LDL, y por parte de la periodontitis, la etiología de la inflamación es por la presencia de bacterias y sus secreciones (31). Además, se encontró la presencia de bacterias orales en pacientes con periodontitis al nivel de la circulación sanguínea, con un potencial de inducir una reacción inflamatoria sistémica al nivel vascular, responsable de exacerbar lesiones ateroscleróticas. Los mediadores inflamatorios producidos al nivel del tejido periodontal en pacientes con periodontitis entran en la circulación sanguínea afectando tejidos a distancia y con importancia: el tejido vascular (29). La inflamación y la disfunción endotelial representan factores iniciadores en la patogénesis de la aterosclerosis (32) .

Dentro de los marcadores inflamatorios, la proteína C reactiva (CRP) es un indicador no-específico de inflamación sistémica, reactivo en fase aguda, principalmente producido por el hígado en respuesta a las citoquinas inflamatorias como interleucina 6 (IL-6). Es un indicador de gran interés en la patología cardiovascular, siendo que su concentración sérica de CRP es un marcador de riesgo a las enfermedades cardiovasculares (10). La CRP presente en placas de ateroma desempeña un papel en la aterogénesis por su unión a lipoproteínas de baja densidad modificadas y al factor activador de plaquetas (29,31). Sus propiedades desencadenan una acción directa en la respuesta inflamatoria implicado en la formación de placas de ateroma (31). La CRP de alta sensibilidad (Hs-CRP) tiene la capacidad de medir la CRP en un límite de detección más bajo que la de la CRP convencional, siendo indicador relevante de un bajo nivel subclínico de inflamación vascular sistémica (32).

5. JUSTIFICACION E HIPOTESIS

Justificación

La aterosclerosis representa una patología vascular con factores etiológicos identificados, que tiene una evolución progresiva hasta la estenosis arterial completa. Esto sucede frecuentemente a eventos cardiovascular agudos como el síndrome coronario agudo y el accidente cerebrovascular.

En términos de salud pública, investigar esta patología vascular y su relación con los periodontopatógenos orales causantes podría presentar un impacto sanitario importante a nivel de la prevención primaria.

La relación de las enfermedades periodontales con las patologías cardíacas ha sido investigada a lo largo del tiempo, con evidencias científicas claras. Sin embargo, la implicación directa e indirecta que tiene la periodontitis crónica en la patogénesis de la aterosclerosis queda pendiente a revisar. Evaluar el impacto que tienen los periodontopatógenos orales de la periodontitis crónica en la patología vascular representa una problemática de interés sanitario.

Hipótesis inicial

La hipótesis de trabajo de nuestro estudio considera que la periodontitis crónica tiene una influencia en la patogénesis de la placa aterosclerótica, evidenciando un nivel inferior de vasodilatación endotelial y un aumento de los parámetros séricos inflamatorios.

6. OBJETIVOS

Objetivo **general**

Evaluar la acción directa e indirecta que tiene la periodontitis crónica con sus periodontopatógenos en la patogénesis de las lesiones ateroscleróticas.

Objetivos **específicos**

- Determinar si la periodontitis crónica actúa como agente iniciador en el proceso de formación de placas ateroscleróticas, por evaluación de la función endotelial.
- Analizar el impacto indirecto que tienen los periodontopatógenos de la periodontitis crónica en los parámetros de la inflamación sistémica: nivel sérico de proteínas CRP y HS-CRP.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses).

7.1. Identificación de la pregunta PEO

Se utilizaron la base de datos Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre la implicación directa e indirecta que tiene la periodontitis crónica en lesiones ateroscleróticas de pacientes con periodonto enfermo, publicados hasta enero 2023 para responder a la pregunta:

¿En pacientes con periodontitis crónica, la presencia de sus periodontopatógenos influye en la patogénesis de las placas ateroscleróticas?

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PEO.

✓ P (población): Pacientes con periodontitis crónica

✓ E (exposición): Presencia de periodontopatógenos de la periodontitis crónica

✓ O (resultados): Patogénesis de la placa aterosclerótica a través de la evaluación de los parámetros clínicos y biológicos.

O1 - Función endotelial por dilatación mediada por flujo (DMF)

O2 - Nivel de CRP sistémico: proteínas C reactivas (CRP)

O3 - Nivel de HS-CRP sistémico: proteínas C reactivas de alta sensibilidad (Hs-CRP)

7.2. Criterios de elegibilidad

Los Criterios de inclusión fueron:

- tipo de **Estudio**: se eligen los estudios Caso-control y estudios transversales publicados hasta los últimos 10 años.
- tipo de **Paciente (P)**: estudios en humanos que incluyan pacientes adultos que presentan una periodontitis crónica localizada (<30% de sitios afectados) o generalizada (>30% sitios afectados), con un estado moderado o avanzado.
- tipo de **Exposición (E)**: exposición a periodontopatógenos de la periodontitis crónica.
- tipo de **Variables de Resultados (O)**: estudios que proporcionaron datos sobre la función endotelial, los niveles séricos de CRP sistémico y HS-CRP sistémico.
 - O1 - Función endotelial por técnica de dilatación mediada por flujo (DMF)
 - O2 - Nivel de CRP sérico: proteínas C reactivas
 - O3 - Nivel de HS-CRP sérico: proteínas C reactivas de alta sensibilidad

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: idiomas que sean diferentes del francés, inglés, y español, artículos que no sean interesantes para el objetivo del estudio. Excluimos de los pacientes con patología sistémica coexistente, mujeres embarazadas, pacientes bajo tratamiento que involucra el sistema inmunitario, o bajo antibioterapia local o sistémico en los 3 meses anteriores a la evaluación clínica. Exclusión de pacientes que han recibido tratamientos periodontales en los 3 meses anteriores a la evaluación clínica.

7.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: “Adult periodontitis”, “Chronic periodontitis”, “Periodontitis”, “Periodontal disease”, “Bacterial infection”, “Gram Negative anaerobic bacteria”, “Periodontopathogens”, “periopathogenic bacteria”, “Microorganisms”, “Polymicrobial infection” “atheroscleroses”, “aterosclerosis”, “Internal artery Diseases”, “Subclinical atherosclerosis”, “Atherosclerosis pathogenesis”, “cardiovascular disease”, “C-Reactive Protein”, “Hight Sensitivity C-Reactive Protein”, “Endothelial function”, “ Endothelial disfunction”, “Endothelial damage”, “Vascular Endothelium”.

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: (((((adult periodontitis[MeSH Terms]) OR (chronic periodontitis[MeSH Terms])) OR (periodontitis[MeSH Terms])) OR (periodontal disease)) AND ((((((bacterial infection[MeSH Terms]) OR (gram negative anaerobic bacteria[MeSH Terms])) OR (periodontopathogens)) OR (periopathogenic bacteria)) OR (microorganisms)) OR (polymicrobial infection))) AND (((((((((((((((atheroscleroses[MeSH Terms]) OR (atherosclerosis[MeSH Terms])) OR (internal artery diseases[MeSH Terms])) OR (subclinical atherosclerosis)) OR (atherosclerosis pathogenesis)) OR (cardiovascular disease)) OR (C-Reactive protein)) OR (Hight-sensitivity C-Reactive protein)) OR (endothelial function)) OR (endothelial disfunction)) OR (endothelial damage)) OR (vascular endothelium)))

La búsqueda en Scopus fue la siguiente: (ALL (adult AND periodontitis OR chronic AND periodontitis OR periodontitis OR periodontal AND disease) AND ALL (bacterial AND infection OR gram AND negative AND anaerobic AND bacteria OR periodontopathogens OR periopathogenic AND bacterial OR microorganims OR polymicrobial AND infection) AND ALL (“atheroscleroses” OR “aterosclerosis” OR “internal artery diseases” OR “subclinical atherosclerosis” OR “atherosclerosis pathogenesis” OR “cardiovascular disease” OR “C-Reactive protein” OR “Hight-sensitivity C-Reactive protein” OR “endothelial function” OR “endothelial disfunction” OR “endothelial damage” OR “vascular endothelium”))

La búsqueda en Web of Science fue la siguiente: ((TS=(adult periodontitis OR chronic periodontitis OR periodontitis OR periodontal disease)) AND TS=("bacterial infection" OR "gram negative anaerobic bacteria" OR "periodontopathogens" OR "periopathogenic bacteria" OR "microorganisms" OR "polymicrobial infection")) AND TS=("atheroscleroses" OR "atherosclerosis" OR "internal artery diseases" OR "subclinical atherosclerosis" OR "atherosclerosis pathogenesis" OR "cardiovascular disease" OR "C-Reactive protein" OR "hight-sensitivity C-Reactive protein" OR "endothelial function" OR "endothelial disfunction" OR "endothelial damage" OR "vascular endothelium")

En la **Tabla 1** incluida en el apartado de Anexos se muestra el resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos en la siguiente revista de Periodoncia: Journal of Periodontology. Los estudios duplicados fueron eliminados de la revisión. Por último, se realizó una búsqueda cruzada de artículos potencialmente interesantes para el análisis.

7.4. Proceso de selección de los estudios

Se realizó una selección de los estudios independientemente, con mismos criterios, por parte de dos revisores (IH, JM), siguiendo un proceso de selección en tres etapas. En un primer tiempo, hicimos un cribado por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones no pertinentes. En un segundo tiempo se realizaba el cribado por los resúmenes filtrando según el tipo de estudio, objetivo del estudio, periodo de seguimiento y variables evaluadas. En un tercer tiempo se filtró según la lectura del texto completo y se procedió a la selección de estos, según los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados.

7.5. Extracción de datos

Se realiza una tabla que recoge las características principales de los estudios elegidos: año de publicación, autores, tipo de estudio, sexo, edad, tamaño de la muestra, distribución de la muestra, parámetros periodontales, variables evaluadas y su técnica de medición.

En esta **Tabla 2** incluida en el apartado de Anexos se precisa los métodos de evaluación y recogida para cada uno de los estudios.

Variables específicas

- Función endotelial por técnica de dilatación mediada por flujo (DMF): es un método de evaluación de la función endotelial no invasiva. Evalúa la capacidad de las arterias a dilatarse, vía la producción de monóxido nitroso por parte del endotelio, durante la fase de hiperemia reactiva. Es una fase de vasodilatación que se produce tras una oclusión de 5 minutos al nivel de la arteria braquial mediante un manguito inflado a presión suprasistólica. La visualización de la vasodilatación se valora por una sonda ecografía de alta resolución. La DMF se expresa en porcentaje de cambios de diámetros de la arteria respecto a su nivel de referencia. Es una técnica que nos permite predecir de forma independiente los eventos cardiovasculares en sujetos sanos a largo plazo.
- Nivel CRP sérico: obtención de muestra de sangre venosa. La proteína C-reactiva es un marcador de la inflamación sistémica, indicativo del riesgo de padecer de una patología cardiovascular.
- Nivel HS-CRP: método empleado por obtención de muestra de sangre venosa, para la detección de pequeñas cantidades de proteína C-reactiva, indicativo de una inflamación de bajo grado. Sensibilidad más alta para detectar pequeños cambios respecto a la inflamación sistémica.

7.6. Valoración de la calidad

Se realizó una revisión crítica de los artículos seleccionados para evaluar su calidad y realizar la selección definitiva. La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (IH, JJ) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la medición de la calidad de los estudios experimentales no aleatorizados y los estudios observacionales transversales se empleó la escala New Castle-Ottawa.

7.7. Síntesis de datos

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el grupo de estudio.

Un metaanálisis no se pudo llevar a cabo por la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

8. RESULTADOS

8.1. Selección de los estudios – Flow chart

Se obtuvieron un total de 784 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline-PubMed (n=417), SCOPUS (n=254) y la Web of Science (n=107). Además, se obtuvo 3 estudio adicional a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias) y 3 estudios por la búsqueda cruzada. De estas publicaciones, 18 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados. Como resultado, **8 artículos** cumplieron criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig.3). La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la **tabla n°3**.

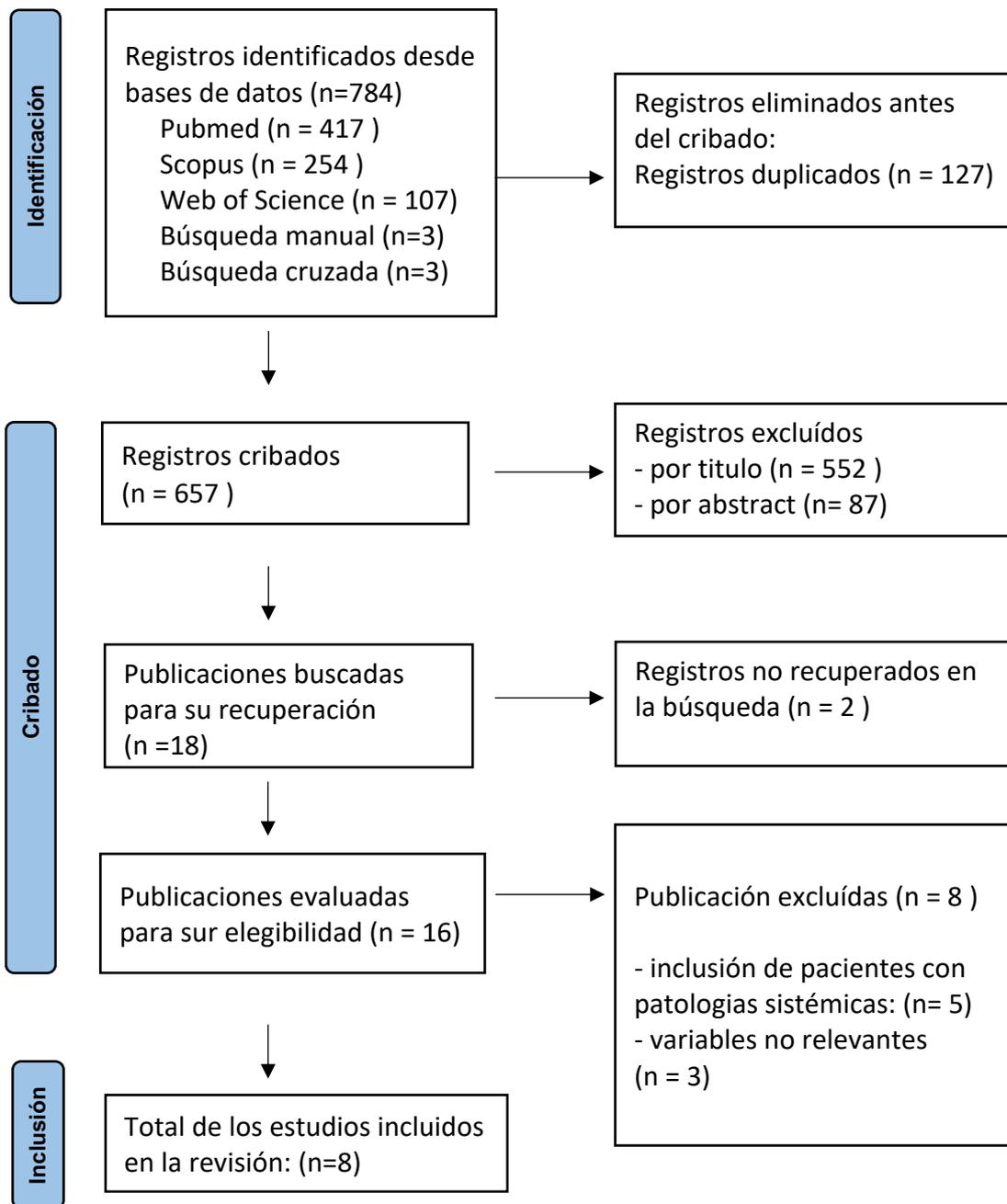


Figura n°3: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla n°3: Artículos excluidos con motivos de exclusión de la presente revisión sistemática.

Autores / Año	Publicaciones	Motivo de exclusión
Aoyama N, 2018 (33)	Journal Of Periodontal Research	Incluyen pacientes con patologías sistémicas
Winning L, 2015 (34)	Journal of Clinical Periodontology	Incluyen pacientes con patologías sistémicas (diabetes, HTA)
Schulz S, 2020 (35)	Journal of Clinical Periodontology	Incluyen pacientes con patologías sistémicas (pacientes con patología CDV)
Kudo C, 2015 (36)	Odontology	Variable no relevante
Rojas González G, 2021 (37)	International Journal of Dental Sciences	Incluyen pacientes con patologías sistémicas (diabetes, HTA)
Palm F, 2014 (38)	Innate Immunity	Incluyen pacientes con patologías sistémicas (diabetes, HTA)
Choi Y, 2018 (39)	BMC Oral Health	Variable no relevante
Luthra S, 2019 (40)	Journal of Indian Society of Periodontology	Variable no relevante

8.2. Análisis de las características de los estudios revisados.

Las características principales de los estudios incluidos se muestran en la **tabla n°2**.

De los 8 artículos incluidos en la presente revisión, 4 artículos evaluaron la función endotelial por técnica de dilatación mediada por flujo (41–44). Por otra parte, de los 8 artículos elegidos, 6 artículos analizaron el nivel sérico de CRP y Hs-CRP (42,44–48): 4 por técnica ELISA: ensayo enzimo inmunoanálisis de adsorción (44–47) y 2 artículos no precisa su método de análisis (42,48).

Los resultados respecto a la evaluación de la función endotelial, expresado en porcentaje, en grupos de pacientes con periodontitis crónica respecto a los pacientes sanos se resumen en la **tabla n°4** incluida en el apartado de Anexos.

Respecto a los niveles séricos de CRP y Hs-CRP expresado en mg/L en pacientes con periodontitis crónica en comparación a los pacientes sanos se incluyen en la **tabla n°4**, junto con informaciones generales como: autor, año, tipo de estudio, características demográficas, y tamaño muestral.

El valor de significación estadística (p) de las diferencias entre el grupo de pacientes con periodontitis crónica respecto a los pacientes sanos se expresa en la **tabla n°4**, y se considera estadísticamente significativo cuando su valor era menor o igual a 0,05.

8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.

Se realizó una valoración de los sesgos de los estudios elegidos con la escala NewCastle-Otawa para los estudios no aleatorizados. Se registró un nivel de sesgo bajo, poniendo en relieve la calidad de los estudios. Los estudios proporcionan una información adecuada con suficiente evidencia científica. El sesgo de definición del grupo control fue el ítem de mayor riesgo de sesgo (**tabla 5**).

Tabla n°5: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no aleatorizado con la escala NewCastle-Otawa- estudios observacionales con grupo control no aleatorizado.

Escala NewCastle Otawa (NOS)	SELECCIÓN				COMPARABILIDAD	EXPOSICION			Total (máximo de 9 estrellas)
	Definición del caso.	Representatividad del caso.	Selección de controles	Definición de controles.	Comparabilidad de casos y controles.	Determinación de la exposición.	Mismo método para ambos grupos.	Tasa de abandono.	
<i>Moura y Cols.(41)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Ramirez y Cols.(42)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Swaroop y Cols.(45)</i>	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9 ☆
<i>Punj y Cols.(43)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Ardila y Cols.(46)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Gupta y Cols. (47)</i>	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9 ☆
<i>Esteves-Limas y Cols. (48)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Zhou y Cols. (44)</i>	☆	☆	/	☆	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆

8.4. Síntesis de los resultados.

En relación con la función endotelial, 3 estudios obtuvieron una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre grupo de pacientes con periodontitis crónica y el grupo de paciente con periodonto sano (41,43,44). Un solo estudio demuestro una ausencia de diferencia significativa con $p > 0.05$ ($p = 0.94$) (42). El valor promedio total de la función endotelial de los pacientes con periodontitis crónica, expresado en porcentaje, fue: $7,21 \pm 5$, 58%. El valor promedio total de la función endotelial de los pacientes con periodonto sano fue: $10,55 \pm 4,79\%$. Los estudios ponen en relieve un valor significativamente inferior en grupo de pacientes con periodontitis crónica, respecto a los con un periodonto sano (41,43,44). En el estudio de Moura y cols. (41), describieron una ausencia de diferencia significativa en el valor de la función endotelial según si el estado de la periodontitis era moderado y avanzado; y su extensión era localizada o generalizada.

En cuanto a los niveles séricos de CRP y Hs-CRP, 5 estudios obtuvieron una diferencia significativa ($p > 0.05$) entre el grupo de pacientes con periodontitis crónica y el grupo de paciente con periodonto sano (44–48). Un único estudio encontró una ausencia de diferencia significativa entre el grupo caso y el grupo control (42). En pacientes con periodontitis crónica, el valor promedio total de la CRP sérico fue: $5,04 \pm 5$, 67 mg/L, en comparación, el valor promedio total de la CRP sérico en pacientes con periodonto sano fue: $2,25 \pm 1,69$ mg/L. Los estudios demuestran un nivel de CRP sérico mayor en pacientes con periodontitis crónica, respecto a los pacientes con periodonto sano (42,45).

A continuación, en el estudio de Swaroop y cols. (45) obtuvieron un nivel sérico medio de la CRP más alto en pacientes con periodontitis crónica, a los pacientes con periodontitis agresiva, pero la diferencia no era significativa.

En el estudio de Esteves-Lima y cols. (48) , obtuvieron una prevalencia de pacientes con periodontitis crónica significativamente más alta en el grupo de individuos con CRP alterada, respecto al grupo de individuos con CRP normal ($p= 0.008$). En los 50

pacientes con periodontitis crónica, 28 tenían una CRP alterada con valor medio de $9,5 \pm 8,7$ mg/L, y 22 tenían una CRP normal con valor medio de $1,4 \pm 0,8$ mg/L. El valor medio total de CRP sérico en pacientes con periodontitis crónica era de: $5,93 \pm 5,22$ mg/L. Además, el nivel de CRP sérico en pacientes con periodontitis crónica era 1,72 más alto respecto al nivel de CRP sérico de los pacientes con periodonto sano, con un intervalo de confianza = 1.02-2.93.

El promedio total de la Hs-CRP sérico en pacientes con periodontitis crónica fue: $2,96 \pm 1,75$ mg/L, respecto a los pacientes con periodonto sano obtuvimos un promedio total de: $1,41 \pm 0,47$ mg/L. En el estudio de Ardila y cols. (46) altos niveles de Hs-CRP (>3 mg/L) era significativamente asociado a la periodontitis crónica ($p=0.004$). Además, describieron una correlación positiva entre el nivel de Hs-CRP y el nivel de inserción clínica (46).

Tabla n°6: Valor de la función endotelial en porcentaje.

Estudio	Tamaño muestral	% DMF
Moura y Cols. (41)	X1 (n=24) : Periodontitis cronica 25% moderado 75% avanzada 45,8% localizada 54,2% generalizada	6,3 ± 4,8
	X2 (n=23): Pacientes sin periodontitis crónica	8,8 ± 4,3
Ramirez y Cols. (42)	X1 (n=22) Pacientes con periodontitis crónica	12,1 ± 10,7
	X2 (n=22) Pacientes sanos	12,2 ± 5,5
Punj y Cols. (43)	X1 (n=40) Pacientes con periodontitis crónica severa	2,29 ± 5,86
	X2 (n=40) Pacientes sanos	12,66 ± 8,55
Zhou y Cols. (44)	X1 (n=122) Pacientes con periodontitis crónica	8,17 ± 0,98
	X2 (n=81) Pacientes sin periodontitis	8,54 ± 0,84
Valor promedio total	Pacientes con periodontitis crónica	7,21 ± 5, 58%.
	Pacientes sin periodontitis crónica	10,55 ± 4,79%

Tabla n°7: Niveles séricos de CRP en mg/L.

Estudio	Tamaño muestral	Nivel de CRP sérico (mg/L)
Ramirez y Cols. (42)	X1 (n=22) Pacientes con periodontitis crónica	5,8 ± 9,3
	X2 (n=22) Pacientes sanos	3,4 ± 3
Swaroop y Cols. (45)	X1 (n=20) Pacientes con periodontitis crónica	3,39± 2,51
	X2 (n=20) Pacientes sin periodontitis crónica	1,11± 0,39
Esteves-Lima y Cols. (48)	Pacientes com periodontitis (n= 50) - (n= 28) con CRP alterada - (n= 22) con CRP normal	5,93 ± 5,22
Valor promedio total	Pacientes con periodontitis crónica	5,04 ± 5,67 mg/L
	Pacientes sin periodontitis crónica	2,25 ± 1,69 mg/L

Tabla n°8: Niveles séricos de Hs-CRP en mg/L.

Estudio	Tamaño muestral	Nivel de Hs-CRP sérico (mg/L)
Ardila y Cols. (46)	X1 (n=80) Pacientes con periodontitis crónica	4,81 ± 4,4
	X2 (n=30) Pacientes sin periodontitis crónica	1,59 ± 0,4
Gupta y Cols. (47)	X1 Pacientes con periodontitis crónica	0,106 ± 0,029
	X2 Pacientes sin periodontitis crónica	0,025 ± 0,039
Zhou y Cols. (44)	X2 (n=122) Pacientes sin periodontitis crónica	3,99 ± 0,83
	X2 (n=81) Pacientes sin periodontitis crónica	2,63 ± 0,99
<u>Valor promedio total</u>	Pacientes con periodontitis crónica	2,96 ± 1,75 mg/L
	Pacientes sin periodontitis crónica	1,41 ± 0,47 mg/L

9. DISCUSIÓN.

La presente revisión sistemática proporciona información basada en la evidencia científica sobre la relación entre la periodontitis crónica y la patogénesis de la aterosclerosis. El objetivo de esta revisión fue de valorar la implicación directa de la periodontitis crónica en el estado inicial de la aterosclerosis, evaluando la función endotelial. Junto con la valoración de los marcadores inflamatorios sistémicos, para poner en relieve la participación indirecta de la periodontitis crónica en la evolución de la aterosclerosis.

9.1. Relación entre disfunción endotelial y periodontitis crónica.

El endotelio desempeña un papel activo y fundamental en la regulación fisiológica del tono vascular, adhesión celular y resistencia a la trombosis. La disfunción endotelial representa un paso importante en el inicio y mantenimiento de la aterosclerosis, así se ha convertido en un importante criterio de valoración cardiovascular (49). Para el diagnóstico de la disfunción endotelial, dentro de las técnicas no invasivas, la técnica de dilatación mediada por flujo de la arteria braquial está considerada como la herramienta de referencia en epidemiología vascular, además de estar definido como un buen índice de pronóstico de la enfermedad cardiovascular (41,50). En efecto, la evaluación de la función endotelial por técnica DMF de la arteria braquial se considera como representativo de la función endotelial de las arterias coronarias, según el estudio realizado por Anderson y Cols. (51) y correlacionado con las arterias carotideas según el estudio de Kobayashi y Cols.(52). La presente revisión sistemática aprueba criterios de exclusión estrictos como la ausencia de enfermedades sistémicas (tal como la diabetes y la hipertensión), por parte de que el endotelio se percibe como sensible y afectado por los diferentes factores y condiciones sistémicas (53).

En esta presente revisión, el objetivo era de comparar la función endotelial de los pacientes con periodontitis crónica respecto a los pacientes con un periodonto sano,

valorando así la influencia de la presencia sistémica de sus periodontopatogenos. De los 4 estudios elegidos que evaluaron la función endotelial, 3 estudios demuestran que la presencia de periodontitis crónica esta relacionado a una mayor disfunción endotelial. Obtuvieron resultados similares, consiguiendo un valor DMF significativamente inferior en pacientes con periodontitis crónica (41,43,44). Un solo estudio obtuvo una ausencia de diferencia significativa entre paciente con periodontitis crónica y pacientes con periodonto sano (42). Este resultado puede aclararse por la inclusión de pacientes fumadores y por los parámetros de definición de un periodonto sano distinto respecto a los otros estudios. El estudio de Amar y Cols. (54) ha llegado a los mismos resultados obtenidos en esta presente revisión, valorando un valor DMF en porcentaje inferior en pacientes con periodontitis crónica avanzada, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes con un periodonto sano. Los resultados de la presente revisión concuerdan con la última revisión sistemática de Orlandi y Cols. (55), concluyendo que la periodontitis crónica representa un factor predictivo independiente de eventos cardiovasculares en poblaciones de alto riesgo. Esta asociación pone en relieve la importancia de la salud periodontal, como un factor insuficientemente considerado, que aumenta el riesgo de padecer de eventos cardiovasculares en personas cardiópatas.

En el estudio de Zhou y Cols.(44) evaluaron el nivel circulante de células progenitoras endoteliales periféricas (EPCs) por citometría de flujo, y destacaron nivel de EPCs circulantes significativamente inferior en pacientes con periodontitis crónica ($p = 0.025$) respecto a los pacientes con un periodonto sano. Las funciones de las células progenitoras endoteliales periféricas fueron deficiente en el grupo de pacientes con periodontitis crónica, confirmando la evidencia de que la periodontitis crónica afecta la función endotelial.

A continuación, algunos estudios experimentales in-vitro han puesto en relieve los mecanismos de acción directa de algunos periodontopatogenos de la periodontitis crónica, tal como la *Porphyromona Gingivalis* (*P. Gingivalis*) (56–58). En efecto, en el estudio de Xie y Cols. (58), este periodontopatógeno principal *P. Gingivalis* de la periodontitis crónica produce un estrés oxidativo severo del endotelio, incrementando

de forma significativa la producción de especies reactivas del oxígeno, y así la captación del monóxido de nitroso, alterando la capacidad vasodilatadora del endotelio. En un estudio in-vitro de Farrugia y Cols. (57) poniendo en cultivo el *Porphyromona Gingivalis* describieron su capacidad a aumentar la permeabilidad vascular del endotelio, por daño directo de las uniones entre las células endoteliales. En efecto en este estudio, describieron el efecto del *P. Gingivalis*, *F. Nucleatum* y *T. forysthia* en la molécula-1 de adhesión de células endoteliales (PECAM-1), responsable de mantener la integridad endotelial. La reducción de su expresión conduce a la interrupción de los contactos adhesivos celulares y aumento de la permeabilidad vascular. Describieron una disminución de la abundancia en PECAM-1 in vitro en presencia de *P. Gingivalis* y *F. Nucleatum*. El emparejamiento de *P. Gingivalis* y *T. forysthia* aumento la virulencia de esta última. Este estudio pone en relieve el papel potencial del *F. Nucleatum* tanto en las interacciones de una sola especie como en las polimicrobianas en el daño vascular, destacando su implicación en la disfunción endotelial (59,60). A continuación, en el estudio de Ramírez y Cols. (42) incluido en la presente revisión, evaluaron en cultivo y por detección PCR el porcentaje de periodontopatogenos de la periodontitis crónica en ambos grupos. Se obtuvo un complejo de tres microorganismos (*P. Gingivalis*, *T. Forsythia*, *T. denticola*) predominantes, y en concentraciones significativamente más alto en pacientes con periodontitis crónica.

Por otra parte, se describe en la literatura científica, los beneficios de los tratamientos periodontales no quirúrgicos en la función endotelial de pacientes con periodontitis crónica. El estudio de Tonetti y Cols. (20) evaluaron la función endotelial y los parámetros inflamatorios sistémicos ante el inicio y post-tratamiento periodontal no quirúrgico llamado intensivo (raspado subgingival y alisado radicular), en comparación al tratamiento periodontal básico (estándar raspado y pulido supragingival). Obtuvieron un aumento significativo del valor DMF en porcentaje a los 2 meses y 6 meses después de la realización del tratamiento periodontal no quirúrgico, respecto al grupo de pacientes tratado por tratamiento periodontal básico. Este resultado fue apoyado por el estudio de Blum y Cols. (61) exponiendo un aumento y mejoría significativa del valor DMF a los 3 meses para los pacientes que habían cumplido los tratamientos periodontales no quirúrgico (raspado subgingival y alisado radicular, junto con

administración de antibióticos durante la primera semana). De los estudios precedentes, concluyó que el tratamiento periodontal no quirúrgico puede revertir la disfunción endotelial de los pacientes con periodontitis crónica, y prevenir de futuros eventos cardiovasculares. En efecto, la disfunción endotelial representa un criterio de diagnóstico en paciente sanos, y de pronóstico en pacientes de riesgo cardiovascular. La disfunción endotelial es el resultado de las reacciones inflamatorias de las paredes vasculares, y representa así el proceso más temprano e importante en el desarrollo de la aterosclerosis (62).

9.2. Marcadores de la inflamación sistémica y periodontitis crónica.

Respecto a la reacción inflamatoria, la proteína C-Reactiva es una proteína y un marcador potente de la inflamación aguda, y su concentración está asociada a las enfermedades cardiovasculares (47). Un conjunto de factores tal como la edad, la obesidad, la hipertensión y la diabetes mellitus insulino-dependiente se correlacionen con un nivel de CRP elevado, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares (47,48). Por este motivo, la presente revisión sistemática valida criterios de exclusión rigurosos, eliminando factores cofundadores como la presencia de trastornos sistémicos coexistentes. Desde 2003, la *American Heart Association* recomienda la cuantificación del nivel Hs-CRP para evaluar el riesgo cardiovascular. En efecto, el nivel de CRP sérico se correlaciona con el riesgo de evento cardiovasculares y tiene su importancia en el diagnóstico. Se clasificará el riesgo cardiovascular según la concentración de CRP sérico en riesgo bajo cuando está por debajo de 1mg/L, medio cuando esta entre 1 y 3mg/L y alto cuando supera 3mg/L (63). Esta estratificación del riesgo cardiovascular en función de la concentración de CRP sérico sería la misma para la Hs-CRP, aunque según la *American Heart association* se rechaza valores superiores a 10mg/L por parte de que cuando la concentración de Hs-CRP supera 10mg/L pierde su potencial para predecir el riesgo cardiovascular (63).

De los 6 artículos elegidos para la revisión que evaluaron el nivel de CRP y Hs-CRP sérico, 5 artículos valoraron un aumento significativo del nivel de CRP sérico en

pacientes con periodontitis crónica (44–48). Un solo estudio obtuvo una ausencia de diferencia significativa entre los pacientes con periodonto sano y pacientes con periodontitis crónica (42). Este resultado se explica por los parámetros de definición acordado a un paciente con un periodonto sano, por motivo de selección de pacientes en la comunidad colombiana que presentaba una alta incidencia de periodontitis. A continuación, un nivel crónicamente elevado de CRP en pacientes con periodontitis crónica exacerba el proceso inflamatorio en curso al nivel de las lesiones ateroscleróticas, aumentando el riesgo cardiovascular y cerebrovascular (45). Una reciente revisión sistemática redactado por Dewan y Cols. (64) apoyo el propósito, poniendo en relieve una asociación entre la periodontitis crónica y los accidentes cerebrovasculares de todos tipos (isquémicos y hemorrágicos).

Los resultados obtenidos en esta presente revisión concuerdan con los otros estudios presentes. En efecto, el estudio de Loos y Cols. (65) obtuvo un aumento significativo del nivel medio de CRP sérico ($p=0.03$) en pacientes con periodontitis crónica localizada y generalizada respecto a los pacientes con periodonto sano. El estudio de Bozoglan y Cols. (1) evaluó una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el nivel de Hs-CRP sérico y algunos periodontopatogenos como: *Porphyromonas. Gingivalis*, *A. Actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythus*, *Porphyromonas micro*, *Fusobacterium nucleatum* y *Eikenella corrodens*. Obtuvieron tras la realización de tratamientos periodontales una disminución de la tasa de periodontopatogenos en la flora subgingival, con al mismo tiempo, una disminución estadísticamente significativa del nivel de Hs-CRP sérico.

A continuación, el estudio de Wojtkowska y Cols (62), compararon un grupo de pacientes sin historia de síndrome coronario agudo con un grupo de pacientes que han padecido de un infarto agudo de miocardio, evaluando una posible correlación con los parámetros periodontales. Obtuvieron una correlación positiva entre el nivel de Hs-CRP y la severidad de la periodontitis. Este estudio confirmó la hipótesis de vínculo inflamatorio entre ambas patologías, por parte de que la presencia de periodontitis crónica desencadena un aumento de la inflamación sistémica.

Por otra parte, en el estudio de Swaroop y Cols. (45) incluido en la presente revisión valoraron un nivel sérico medio de fibrinógeno significativamente más alto en pacientes con periodontitis crónica respecto a los pacientes sanos ($p < 0.001$). El fibrinógeno es una proteína sintetizada por los hepatocitos y fibroblastos como respuesta a un proceso inflamatorio. Este resultado apoya la implicación de la periodontitis crónica en las lesiones ateroscleróticas, siendo el fibrinógeno una proteína correlacionada con la severidad de las lesiones ateroscleróticas, el riesgo de síndrome coronario agudo y de mortalidad en pacientes con infarto del miocardio (62).

9.3. Limitaciones.

Dentro de los límites de la presente revisión, la inclusión de pacientes con hábitos tóxicos como los fumadores o exfumadores y alcohólicos representa un sesgo posible en los parámetros evaluados como la función endotelial y los mediadores inflamatorios. En los 8 artículos elegidos, 4 artículos excluyeron los pacientes fumadores y alcohólicos, aumentando la evidencia de sus resultados (41,43,45,47). Por otra parte, 4 artículos incluyeron pacientes fumadores o exfumadores, y los alcohólicos, pero no había una diferencia significativa entre el grupo caso y el control (42,44,46,48). Los hábitos tóxicos como el tabaco o alcohol son factores que aumentan el nivel de CRP sérico y la disfunción endotelial, por este motivo para tener mayor evidencia científica, se debería de excluir los pacientes con hábitos tóxicos.

Por otra parte, la falta de uniformidad en la definición de la periodontitis crónica y de un periodonto sano afecta la comparación de valores entre los 8 artículos. En efecto, el estudio de Ramirez y Cols. (42) y el estudio de Punj y Cols. (43) define la periodontitis crónica según la clasificación de 1999 (66) pero no la utiliza para definir un paciente con periodonto sano. El estudio de Moura y Cols. (41) utiliza la clasificación de 1999 (66) únicamente para la extensión y severidad de la periodontitis, para la definición de la periodontitis crónica utiliza la referencia de Gomes-filho (67) y no define el periodonto sano. El estudio de Esteves-Lima y Cols. (48) emplea también una referencia de Gomes-filho (68) para definir un paciente con periodontitis crónica, y no define las características de un periodonto sano. El estudio de Ardila y Cols. (46) define la

periodontitis crónica según Eke y Cols. (69). Por último, el estudio de Swaroop y Cols. (45) atribuye una definición de la periodontitis crónica y de un periodonto sano según la clasificación clínica de Carranza y el estudio de Gupta y Cols. (47) no define las características de la periodontitis crónica. El estudio de Zhou y Cols. (44) es el único estudio que define la periodontitis crónica y un periodonto sano según la última clasificación de 2017 (70). Esta falta de universalidad representa un límite y un sesgo a considerar en esta presente revisión. Se debería de incluir solamente los artículos con definición de la periodontitis crónica y parámetros periodontales similares, y definida según la última clasificación de 2017.

9.4. Aplicaciones futuras

Para terminar, los resultados de esta presente revisión sistemática podrían ser apoyado por un ensayo clínico aleatorizado de pacientes con periodontitis crónica. Una parte de los pacientes se somete a tratamientos periodontales no quirúrgicos, y evaluamos los tres parámetros a la vez: DMF, nivel sérico CRP y Hs-CRP al inicio y a los 3 y 6 meses post-tratamiento. Este tipo de estudio nos permitiría revelar los beneficios de los tratamientos periodontales y la importancia del mantenimiento periodontal respecto al riesgo cardiovascular, sobre todo en pacientes cardiópatas. Nos permitiría también reforzar la prevención para los pacientes de alto riesgo como para los pacientes sistemáticamente sano.

10. CONCLUSION

- En conclusión, la periodontitis crónica tiene una influencia en el proceso de formación y desarrollo de placas ateroscleróticas de manera directa como de forma indirecta.
- La periodontitis crónica actúa de forma directa en la patogénesis de la aterosclerosis, siendo que se correlaciona positivamente con la disfunción endotelial por reducción significativa de la capacidad vasodilatadora.
- La periodontitis crónica actúa de forma indirecta en la patogénesis de la aterosclerosis aumentando el nivel inflamatorio sistémico por aumento de la Hs-CRP y CRP sérico.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Bozoglan A, Ertugrul AS, Taspınar M, Yuzbasioglu B. Determining the relationship between atherosclerosis and periodontopathogenic microorganisms in chronic periodontitis patients. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(4):233–42.
2. Paul JL, Baudin B. Pathophysiology of atherosclerosis and markers for early detection. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2009;39:41–50.
3. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;47:C7-C12.
4. Toczek J. Caractérisation et imagerie moléculaire de la plaque d'athérome : études pre-cliniques. Grenoble ; 2013.
5. Van Belle E, Bauters C et al. Histoire naturelle de la rupture de plaque. *Réalités Cardiologiques.* 2006.
6. Tong C, Wang YH, Chang YC. Increased risk of carotid atherosclerosis in male patients with chronic periodontitis: A nationwide population-based retrospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(15):2635.
7. Duriez P. Mechanisms of formation of atheroma plaque. *La Revue de Médecine Interne,* 2004;25:S3-6.
8. Finn AV, Nakavio M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(7):1282-92
9. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *Journal of Internal Medicine.* 2014;276:618–32.
10. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation. *Biomolecules.* 2018; 8:80.
11. Xu H, Jiang J, Chen W, Li W, Chen Z, Medbury H. Vascular Macrophages in Atherosclerosis. *Journal of Immunology Research.* 2019;2019.
12. Khosravi M, Poursaleh A, Ghasempour G, Farhad S, & Najafi M. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. *Biological chemistry.* 2019;400(6):711-732.
13. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620–36.
14. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2020;77:2751–69.
15. Mushenkova N, Summerhill VI, Zhang D, Romanenko EB, Grechko A, Orekhov AN. Current advances in the diagnostic imaging of atherosclerosis: Insights into the pathophysiology of vulnerable plaque. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21: 2992.
16. Tabas I, García-Cardeña G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *Journal of Cell Biology.* Rockefeller University Press. 2015;209:13–22.
17. Mesnier, N. *Biomécanique de la croissance de la plaque d'athérosclérose: contribution à l'étude des contraintes résiduelles.* Grenoble ; 2011.
18. Puissant C, Abraham P, Durand S, Humeau-Heurtier A, Faure S, Rousseau P, et al. La fonction endothéliale: Rôle, méthodes d'évaluation et limites. *Journal des Maladies Vasculaires.* 2014;39:47–56.

19. Gurav AN. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(10):1000–9.
20. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *New England Journal of Medicine.* 2007;356(9): 911-920.
21. Ahn YB, Shin MS, Han DH, Sukhbaatar M, Kim MS, Shin HS, et al. Periodontitis is associated with the risk of subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in Korean adults. *Atherosclerosis.* 2016;251:311–8.
22. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal.* 2009;54:S11–26.
23. Mei F, Xie M, Huang X, Long Y, Lu X, Wang X, et al. *Porphyromonas gingivalis* and its systemic impact: Current status. *Pathogens.* 2020;9:1–23.
24. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89:S173–82.
25. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology.* 2018;89:S1–8.
26. Natto ZS, Abu Ahmad RH, Alsharif LT, Alrowithi HF, Alsini DA, Salih HA, et al. Chronic periodontitis case definitions and confounders in periodontal research: A systematic assessment. *BioMed Research International.* 2018;2018.
27. Priyamvara A, Dey AK, Bandyopadhyay D, Katikineni V, Zaghlool R, Basyal B, et al. Periodontal Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Current Atherosclerosis Reports.* 2020;22:1-6.
28. Zhang J, Xie M, Huang X, Chen G, Yin Y, Lu X, et al. The Effects of *Porphyromonas gingivalis* on Atherosclerosis-Related Cells. *Frontiers in Immunology.* 2021;12:766560.
29. Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology 2000.* 2020;83:90–106.
30. Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey J.R, D'Aiuto F, Bouchard P, Wimmer G. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of clinical periodontology.* 2020;47(3):268-288.
31. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of Periodontology.* 2013;84:S51-S69.
32. Han E, Fritzer-Szekeres M, Szekeres T, Gehrig T, Gyöngyösi M, Bergler-Klein J. Comparison of High-Sensitivity C-Reactive Protein vs C-reactive Protein for Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Cardiac Disease. *J Appl Lab Med.* 2022;7(6):1259–71.
33. Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, et al. Associations among tooth loss, systemic inflammation and antibody titers to periodontal pathogens in Japanese patients with cardiovascular disease. *J Periodontal Res.* 2018;53(1):117–22.

34. Winning L, Patterson CC, Cullen KM, Stevenson KA, Lundy FT, Kee F, et al. The association between subgingival periodontal pathogens and systemic inflammation. *J Clin Periodontol.* 2015;42(9):799–806.
35. Schulz S, Schlitt A, Hofmann B, Schaller HG, Reichert S. Periodontal pathogens and their role in cardiovascular outcome. *J Clin Periodontol.* 2020;47(2):173–81.
36. Kudo C, Shin WS, Minabe M, Harai K, Kato K, Seino H, et al. Analysis of the relationship between periodontal disease and atherosclerosis within a local clinical system: a cross-sectional observational pilot study. *Odontology.* 2015;103(3):314–21.
37. Rojas González G, Silva de la Fuente S. Is C Reactive Protein a Risk Indicator for Periodontal Disease? *Odovtos - International Journal of Dental Sciences.* 2022;23(2):171-180.
38. Palm F, Lahdentausta L, Sorsa T, Tervahartiala T, Gokel P, Buggle F, et al. Biomarkers of periodontitis and inflammation in ischemic stroke: A case-control study. *Innate Immun.* 2014;20(5):511–8.
39. Choi YH, Kosaka T, Ojima M, Sekine S, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Relationship between the burden of major periodontal bacteria and serum lipid profile in a cross-sectional Japanese study. *BMC Oral Health.* 2018;18(1):1-12.
40. Luthra S, Grover H, Singh A, Lall A, Masamatti S. Comparative evaluation of C-reactive protein and complete blood count in chronic periodontitis patients following Phase I therapy: A serological and hematological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2019;23(6):525–33.
41. Moura MF, Navarro TP, Silva TA, Cota LOM, Soares Dutra Oliveira AM, Costa FO. Periodontitis and Endothelial Dysfunction: Periodontal Clinical Parameters and Levels of Salivary Markers Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α , Matrix Metalloproteinase-2, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 Complex, and Nitric Oxide. *J Periodontol.* 2017;88(8):778–87.
42. Ramírez JH, Parra B, Gutierrez S, Arce RM, Jaramillo A, Ariza Y, et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: A case control study. *Aust Dent J.* 2014;59(1):29–36.
43. Punj A, Shenoy SB, Subramanyam K. Comparison of Endothelial Function in Healthy Patients and Patients With Chronic Periodontitis and Myocardial Infarction. *J Periodontol.* 2017;88(12):1234–43.
44. Zhou J, Chen S, Ren J, Zou H, Liu Y, Chen Y, et al. Association of enhanced circulating trimethylamine N-oxide with vascular endothelial dysfunction in periodontitis patients. *J Periodontol.* 2022;93(5):770–9.
45. Chandy S, Joseph K, Sankaranarayanan A, Issac A, Babu G, Wilson B, et al. Evaluation of c-reactive protein and fibrinogen in patients with chronic and aggressive periodontitis: A clinico-biochemical study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017;11(3):ZC41–5.
46. Ardila CM, Guzmán IC. Comparison of serum amyloid a protein and C-reactive protein levels as inflammatory markers in periodontitis. *J Periodontal Implant Sci.* 2015;45(1):14–22.
47. Gupta S, Suri P, Patil P, Rajguru J, Gupta P, Patel N. Comparative evaluation of role of hs C-reactive protein as a diagnostic marker in chronic periodontitis patients. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(3):1340.

48. Esteves-Lima RP, Reis CS, Santirocchi-Júnior F, Abreu LG, Costa FO. Association between periodontitis and serum c-reactive protein levels. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(9):e838–43.
49. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15:11324–49.
50. Leeson P, Thome S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J, et al. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart*. 1997;78:22–27.
51. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close Relation of Endothelial Function in the Human Coronary and Peripheral Circulations. *JACC*. 1995;26:1235–1241.
52. Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: Flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):13–18.
53. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: Potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:3850.
54. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(7):1245–9.
55. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A, et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2014;236:39–46.
56. Farrugia C, Stafford GP, Murdoch C. Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Increase Vascular Permeability. *J Dent Res*. 2020;99(13):1494–501.
57. Farrugia C, Stafford GP, Potempa J, Wilkinson RN, Chen Y, Murdoch C, et al. Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen Porphyromonas gingivalis. *FEBS Journal*. 2021;288(5):1479–95.
58. Xie M, Tang Q, Nie J, Zhang C, Zhou X, Yu S, et al. Bmal1-downregulation aggravates porphyromonas gingivalis-induced atherosclerosis by encouraging oxidative stress. *Circ Res*. 2020;126:E15–29.
59. Farrugia C, Stafford GP, Gains AF, Cutts AR, Murdoch C. Fusobacterium nucleatum mediates endothelial damage and increased permeability following single species and polymicrobial infection. *J Periodontol*. 2022;93(9):1421–33.
60. Mendes RT, Nguyen D, Stephens D, Pamuk F, Fernandes D, Van Dyke TE, et al. Endothelial cell response to Fusobacterium nucleatum. *Infect Immun*. 2016;84(7):2141–8.
61. Blum A, Kryuger K, Mashiach Eizenberg M, Tatour S, Vigder F, Laster Z, et al. Periodontal care may improve endothelial function. *Eur J Intern Med*. 2007;18(4):295–8.
62. Wojtkowska A, Zapolski T, Wysokińska-Miszczuk J, Wysokiński AP. The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case–control study. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):1–17.

63. Castro AR, Oliveira Silva S, Soares SC. The Use of High Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease Detection. *J Pharm Pharm*. 2018;21:496-503.
64. Dewan M, Pandit A, Goyal L. Association of periodontitis and gingivitis with stroke: A systematic review and meta-analysis. *Dent Med Probl*. 2023;61(3).
65. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Dillen PMWV, & Van Der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *Journal of periodontology*. 2000;71(10): 1528-1534.
66. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2004;34(1): 9-21.
67. Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJC, Dos Santos CAST, Soledade KR, Magalhães MA, et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J Clin Periodontol*. 2007;34(11):957–63.
68. Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragão Farias NS, et al. Chronic Periodontitis and C-Reactive Protein Levels. *J Periodontol*. 2011;82(7):969–78.
69. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. *J Periodontol*. 2012;83(12):1449–54.
70. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018; 89 : S173–S182.

12. ANEXOS

Tabla n°1: Resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultados.

Base de Datos	Estrategia de Búsqueda	Filtros	Numero de artículos	Fecha
PubMed	(((adult periodontitis[MeSH Terms]) OR (chronic periodontitis[MeSH Terms])) OR (periodontitis[MeSH Terms]) OR (periodontal disease)) AND (((bacterial infection[MeSH Terms]) OR (gram negative anaerobic bacteria[MeSH Terms]) OR (periodontopathogens) OR (periopathogenic bacteria) OR (microorganisms) OR (polymicrobial infection))) AND (((((((((((atheroscleroses[MeSH Terms]) OR (atherosclerosis[MeSH Terms])) OR (internal artery diseases[MeSH Terms])) OR (subclinical atherosclerosis) OR (atherosclerosis pathogenesis) OR (cardiovascular disease) OR (C-Reactive protein) OR (Hight-sensitivity C-Reactive protein) OR (endothelial function) OR (endothelial disfunction) OR (endothelial damage) OR (vascular endothelium))	Años de publicaciones: 2013-2023	417	02/02/23
Scopus	(ALL (adult AND periodontitis OR chronic AND periodontitis OR periodontitis OR periodontal AND disease) AND ALL (bacterial AND infection OR gram AND negative AND anaerobic AND bacteria OR periodontopathogens OR periopathogenic AND bacterial OR microorganims OR polymicrobial AND infection) AND ALL ("atheroscleroses" OR "aterosclerosis" OR "internal artery diseases" OR "subclinical atherosclerosis" OR "atherosclerosis pathogenesis" OR "cardiovascular disease" OR "C-Reactive protein" OR "Hight-sensitivity C-Reactive protein" OR "endothelial function" OR "endothelial disfunction" OR "endothelial damage" OR "vascular endothelium"))	Años de publicaciones: 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023	254	02/02/23
Web Of Science	((TS=(adult periodontitis OR chronic periodontitis OR periodontitis OR periodontal disease)) AND TS=("bacterial infection" OR "gram negative anaerobic bacteria" OR "periodontopathogens" OR "periopathogenic bacteria" OR "microorganisms" OR "polymicrobial infection")) AND TS=("atheroscleroses" OR "atherosclerosis" OR "internal artery diseases" OR "subclinical atherosclerosis" OR "atherosclerosis pathogenesis" OR "cardiovascular disease" OR "C-Reactive protein" OR "hight-sensitivity C-Reactive protein" OR "endothelial function" OR "endothelial disfunction" OR "endothelial damage" OR "vascular endothelium")	Años de publicaciones: 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023	107	02/02/23

Tabla n°2 : Características de los estudios seleccionados.

Años	Autores	Tipo de estudio	Sexo	Edad	Tamaño de la muestra	Distribución de la muestra	Parámetros periodontales	Variable evaluada	Técnica de medición
2017	(Moura et al., 2017)	Estudio transversal	X1 (n=24) : 13 mujeres 11 hombres X2 (n=23) 15 mujeres 8 hombres	X1: 46,1 ± 8,7 X2: 32,0 ± 7,1	N = 47	X1 (n=24): periodontitis crónica 25% moderado 75% avanzada 45,8% localizada 54,2% generalizada X2 (n=23): sin periodontitis crónica	<ul style="list-style-type: none"> BOP, PD, CAL Periodontitis crónica: presencia de 4 dientes o más con al menos un sitio con PD ≥ 4mm y CAL ≥ 3mm con sangrado en este mismo sitio. 	Función endotelial en porcentaje.	<p>DMF</p> <ul style="list-style-type: none"> Ejecutado por un único medico experimentado y formado, ciego al estado periodontal de los pacientes. Temperaturas controladas Pacientes en ayuna durante al menos 8horas. Evaluación de la FMD siguiendo(Corretti et al., 2002).
2014	(Ramírez et al., 2014)	Estudio Caso-Control	X1 (n=22) 17 mujeres 5 hombres X1 (n=22) 17 mujeres 5 hombres	X1: 43.4 ± 7.5 X2: 40.6 ± 8.6	N = 44	X1 (n=22): paciente con periodontitis crónica X2 (n=22): paciente sano	<ul style="list-style-type: none"> Paciente sano: ausencia de signos clínicos, sin sitios con PPD>5mm,sin perdida ósea en radiografía periapical. Periodontitis crónica: al menos 10 sitios con PPD > 5mm y perdida ósea visible en radiografía periapical. 	Función endotelial en porcentaje y la CRP en mg/L.	<p>DMF</p> <ul style="list-style-type: none"> Temperaturas controladas Pacientes en ayuna durante al menos 8horas. Evaluación de la FMD siguiendo(Corretti et al., 2002).
2017	(Swaroop et al., 2017)	Estudio transversal / Estudio descriptivo	27 hombres 28 mujeres	X1: 25-45 edad X2: 30-45 edad X3: 20-35 edad	N = 55	X1 (n=20): paciente sano X2 (n=20) : paciente con periodontitis crónica X3 (n=15) : paciente con periodontitis agresiva	<ul style="list-style-type: none"> OHI-S, PD, CAL, BI. Paciente sano: PD < 3mm, CAL < 2mm con ausencia de signos clínicos de inflamación. Periodontitis crónica: mas de 30% de sus dientes con PD > 4mm y CAL > 2mm 	CRP en mg/L.	<p>ELISA</p> <ul style="list-style-type: none"> 5ml de sangre recogido por la mañana. Ensayo enzimo inmunoanálisis de adsorción.

Años	Autores	Tipos de Estudios	Sexo	Edad	Tamaños de la muestra	Distribución de la muestra	Parámetros periodontales	Variable evaluadas	Técnica de medición
2017	(Punj et al., 2017)	Estudio Caso-Control	X1 (n=40) 14 mujeres 26 hombres X2 (n=40) 9 mujeres 31 hombres X3 (n=40) 15 mujeres 25 hombres	X1: 37,95 ± 9,10 X2: 44,48 ± 8,57 X3: 52,03 ± 8,30	N = 120	X1(n=40): paciente sano X2(n=40): paciente con periodontitis cronica severa X3(n=40): paciente con infarcto del miocardio	<ul style="list-style-type: none"> • PPD, CAL, BOP en los 6 sitios del diente y PISA. • Periodontitis crónica severa: más de 30% sitios con CAL > 3mm y PD > 4mm. 	Función endotelial en porcentaje.	<p>DMF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ejecutado por un único médico. • Paciente debería relajarse 45min antes, sin haber tomado en los últimos 24h cafeína o drogas.
2015	(Ardila & Guzmán, 2015)	Estudio Caso-Control	X1 (n=80) 61 mujeres 19 hombres X2 (n=30) 18 mujeres 12 hombres	X1: 46 ± 9,4 X2: 46,1 ± 3,4	N = 110	X1(n=80): paciente con periodontitis cronica. X2(n=30): paciente sanos.	<ul style="list-style-type: none"> • PD, CAL, PI, BOP • Paciente sano: sin evidencia de una periodontitis cronica inicial, modera o severa. • Periodontitis crónica moderada: ≥ 2 sitios interproximales con CAL ≥ 4mm o ≥ 2 sitios interproximales con PD ≥ 5mm, no en el mismo diente. • Periodontitis crónica severa: ≥ 2 sitios interproximales con CAL ≥ 6mm y ≥ 1 sitios interproximales con PD ≥ 5mm, no en el mismo diente. 	hs-CRP en mg/L	<p>ELISA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo enzimo inmunoanálisis de adsorción.

Años	Autores	Tipos de Estudios	Sexo	Edad	Tamaños de la muestra	Distribución de la muestra	Parámetros periodontales	Variable evaluadas	Técnica de medición
2020	(Gupta et al., 2020)	Estudio Caso-Control	X1 45% mujeres 55% hombres X2 60% mujeres 40% hombres	30-60 años	N = 45	X1 (n= : paciente sin periodontitis crónica X2 (n=): paciente con periodontitis cronica	<ul style="list-style-type: none"> Paciente sano: encía sana, sin cambios de color, sin signos de enrojecimiento, edema, ni sangrado al sondaje. Periodontitis crónica basado en parametros de: GI, IP, PD, CAL. 	hs-CRP en mg/L	<p>ELISA</p> <ul style="list-style-type: none"> 5ml de sangre recogido ante el inicio de tratamiento (medida de referencia) y una al mes después de la realización del tratamiento periodontal.
2020	(Esteves-Lima et al., 2020)	Estudio transversal	X1(n=58) 41 mujeres 17 hombres X2 (n=42) 35 mujeres 7 hombres	X1: 39,1 ± 11,6 X2: 39,9 ± 10,8	N = 100	X1 (n=58): paciente con CRP normal X2 (n=42): paciente con CRP alterada	<ul style="list-style-type: none"> PD, BOP, CAL en los 4 sitios del diente (mesial, distal, bucal, lingual). Periodontitis: presencia de ≥ 4 dientes con ≥ 1 sitio con PD ≥ 4mm y CAL ≥ 3mm asociado a BOP. 	CRP en mg/L	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes en ayuna durante al menos 8horas.
2022	(Zhou et al., 2022)	Estudio Caso-Control	X1(n=122) 72 mujeres 50 hombres X2 (n=81) 41 mujeres 40 hombres	X1: 47,47 ± 14,05 X2: 44,48 ± 13,58	N = 203	X1 (n=122) : paciente con periodontitis X2 (n=81) : paciente sano	<ul style="list-style-type: none"> PD, CAL, GR, BOP y PISA Periodontitis estado III-IV: sitios interproximales con la peor CAL > 5mm y perdida ósea radiográfica se extendía a 1/3 de la raíz o por encima de la misma. Paciente sano con periodonto intacto : PD < 3mm y BOP de 10%. 	Función endotelial en porcentaje y hs-CRP en mg/L	<p>DMF</p> <p>ELISA</p> <ul style="list-style-type: none"> Ensayo enzimo inmunoanálisis de adsorción. Recogida por la mañana.

DMF: dilatación mediada por flujo.
BOP: sangrado al sondaje.
PD: profundidad de sondaje.
GR : recesión gingival

PPD : profundidad de bolsas periodontales
CAL: nivel de inserción clínica.
BI: índice de sangrado.
PI: índice de placa.

OHI-S: índice simplificado de higiene oral.
PISA: superficie de inflamación periodontal.
GI: índice gingival.

Tabla n°4 : Resultados de los estudios seleccionados.

Años	Autores	Tipos de estudio	Características demográficas		Tamaño de la muestra	Grupo Caso/Control	% DMF	Nivel de CRP y Hs-CRP sérico (mg/L)	Variable estadística (p)-valor	
2017	(Moura et al., 2017)	Estudio Transversal	Sexo	Edad	N = 47	pacientes con periodontitis crónica X1 (n=24)	DMF en hiperemia: 6,3 ± 4,8% DMF después de la toma de nitrato sublingual: 9,5 ± 3,7%	/	DMF en fase de hiperemia: (p) = 0.034*	
			X1 (n=24) : 13 mujeres 11 hombres	X1: 46,1 ± 8,7 X2: 32,0 ± 7,1		pacientes sin periodontitis crónica X2 (n=23)	DMF en hiperemia: 8,8 ± 4,3% DMF después de la toma de nitrato sublingual: 11,8 ± 4,5%		DMF después de la toma de nitrato sublingual (p) = 0.049*	
2014	(Ramírez et al., 2014)	Estudio Caso-Control	Sexo	Edad	N = 44	pacientes con periodontitis crónica X1 (n=22)	DMF = 12,1 ± 10,7%	CRP = 5,8 ± 9,3 mg/L	DMF (p) = 0.94	
			X1 (n=22) 17 mujeres 5 hombres	X1: 43.4 ± 7.5 X2: 40.6 ± 8.6		pacientes sin periodontitis crónica X2 (n=22):	DMF = 12,2 ± 5,5%		CRP = 3,4 ± 3 mg/L	CRP (p) = 0.53
2017	(Swaroop et al., 2017)	Estudio Transversal	Sexo	Edad	N = 55	paciente sin periodontitis crónica X1 (n=20)	/	nivel de CRP medio = 1,11235 ± 0,39038 mg/L	Entre X1 y X2 (p) < 0.001* Entre X2 y X3 no significativa	
			27 hombres 28 mujeres	X1: 25-45 edad X2: 30-45 edad		pacientes con periodontitis crónica X2 (n=20)				nivel CRP medio = 3,397 ± 2,51177 mg/L
						periodontitis agresiva (X=15)				nivel CRP medio = 2,69227 ± 2,58564 mg/L

Años	Autores	Tipos de estudio	Características demográficas		Tamaño de la muestra	Grupo Caso/Control	% DMF	Nivel de CRP y Hs-CRP sérico (mg/L)	Variable estadística (p)-valor
2017	(Punj et al., 2017)	Estudio Caso-Control	Sexo	Edad	N = 120	pacientes sin periodontitis crónica X1 (n=40)	DMF media = 12,66 ± 8,55% DMF median = 10.91 (5.71, 17.14)%	/	Entre X1 y X2 (p) < 0.005* Entre X1 y X3 (p) < 0.001* Entre X2 y X3 (p) = 0.67
			X1 (n=40) 14 mujeres 26 hombres	X1: 37,95 ± 9,10 X2: 44,48 ± 8,57 X3: 52,03 ± 8,30		pacientes con periodontitis crónica X2 (n=40)	DMF media = 2,29 ± 5,86 % DMF median = 2,41 (1.56, 4.68)%		
			X2 (n=40) 9 mujeres 31 hombres			Paciente com infarcto del miocárdio X3 (n=40)	DMF media = 2,40 ± 6,84 % DMF median = 2,78 (2,90, 6,68)%		
2015	(Ardila & Guzmán, 2015)	Estudio Caso-Control	Sexo	Edad	N = 110	pacientes con periodontitis crónica X1 (n=80)	/	Hs-CRP = 4,81 ± 4,4mg/L	(p) = 0.009*
			X1 61 mujeres 19 hombres	X1: 46 ± 9,4 X2: 46,1 ± 3,4		pacientes sin periodontitis crónica X2 (n=30):		Hs-CRP = 1,59 ± 0,4mg/L	
2020	(Gupta et al., 2020)	Estudio Caso-Control	Sexo	Edad	N = 45	pacientes con periodontitis crónica X1	/	Hs-CRP = 0,106 ± 0,029 mg/L	(p) < 0.005*
			X1 60% mujeres 40% hombres X2 45% mujeres 55% hombres	30-60 años		pacientes sin periodontitis crónica X2		Hs-CRP = 0,025 ± 0,0393 mg/L	

Años	Autores	Tipos de estudio	Características demográficas		Tamaño de la muestra	Grupo Caso/Control	% DMF	Nivel de CRP y Hs-CRP sérico (mg/L)	Variable estadística (p)-valor
2020	(Esteves-Lima et al., 2020)	Estudio Transversal	Sexo	Edad	N = 100 Paciente com periodontitis (n= 50)	pacientes con CRP normal X1 (n=58)	/	Paciente con periodontitis + CRP normal (1,4 ± 0,8 mg/L) = 22 (37,9%)	(p) < 0.008*
			X1 41mujeres 17hombres	X1: 39,1 ± 11,6 X2: 39,9 ± 10,8		pacientes con CRP alterada X2 (n=42):		Paciente con periodontitis + CRP alterada (9,5 ± 8,7 mg/L) = 28 (66,7%)	
2022	(Zhou et al., 2022)	Estudio Caso-Control	Sexo	Edad	N = 203	pacientes con periodontitis X1 (n=122)	DMF = 8,17 ± 0,98%	Hs-CRP = 3,99 ± 0,83mg/L	DMF (p) = 0.005* Hs-CRP (p)<0.001*
			X1 72 mujeres 50 hombres	X1: 47,47 ± 14,05 X2: 44,48 ± 13,58		pacientes sin periodontitis X2 (n=81)	DMF = 8,54 ± 0,84%	Hs-CRP = 2,63± 0,99mg/L	
			X2 41 mujeres 40 hombres						

* diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$)



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	6-7
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	21
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	22
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	24
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	25-26
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	25-26
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	26
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	27
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	28
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	27
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	28
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	28
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	26,28
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	26,28
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	28
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	29-31
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	31
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	31,32
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	32,33
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	53-58
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	34-38
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	39-45
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	44,45
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	44,45
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

**INFLUENCIA DE LA PERIODONTITIS CRÓNICA EN LA PATOGÉNESIS
DE LAS LESIONES ATROSCLERÓTICAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Autores:

Inès Hemery¹, Juan José Meneu Estelles²

¹ 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

² University Professor, Department of Health Sciences, European University of Valencia, Spain

Correspondencia:

Inès HEMERY

Paseo Alameda, 7 Valencia

46010, Valencia

inesshemery@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La periodontitis crónica es un proceso infeccioso e inflamatorio crónico de los tejidos periodontales, con destrucción progresiva. Se han demostrado vínculos entre la enfermedad periodontal y la patología cardiovascular. La lesión endotelial representa el estado inicial de la patogénesis aterosclerótica, formando un elemento de diagnóstico, y índice crítico del riesgo cardiovascular. La carga inflamatoria resultante de la periodontitis crónica favorece la progresión de la aterosclerosis. El objetivo fue: evaluar la implicación directa e indirecta que podría tener la periodontitis crónica en lesiones ateroscleróticas, por análisis de la función endotelial y valoración de los niveles de CRP y Hs-CRP sérico.

Material y método: Se realizó una búsqueda electrónica en tres bases de datos: Pubmed, Scopus y Web of science sobre la participación de la periodontitis crónica en lesiones ateroscleróticas, hasta enero 2023.

Resultados: De los 784 artículos potencialmente elegibles, 8 artículos cumplieron criterios de inclusión: 4 artículos evalúan la disfunción endotelial por técnica de dilatación mediada por flujo (DMF), en cual 2 valoran el nivel de CRP y Hs-CRP sérico y 4 artículos que evalúan exclusivamente el nivel de CRP y Hs-CRP sérico. En pacientes con periodontitis crónica, el valor promedio de DMF fue de $7,21 \pm 5,58\%$, en pacientes con periodonto sano fue: $10,55 \pm 4,79\%$. El nivel de CRP sérico medio en paciente con periodontitis crónica fue de: $5,04 \pm 5,67$ mg/L, y de la Hs-CRP sérico: $2,96 \pm 1,75$ mg/L, en comparación, el valor promedio de la CRP sérico en pacientes con periodonto sano fue: $2,25 \pm 1,69$ mg/L y de la Hs-CRP sérico: $1,41 \pm 0,47$ mg/L.

Conclusión: La periodontitis crónica influye en la patogénesis de lesiones ateroscleróticas. Se correlaciona con la disfunción endotelial por reducción significativa de la capacidad vasodilatadora, y aumento del nivel inflamatorio sistémico por incremento de la CRP y Hs-CRP sérico

Palabras claves: *aterosclerosis, chronic periodontitis, endothelial funcion, chronic inflammation.*

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una de las patologías más común e importante de todas las alteraciones cardiovasculares (1) Es un proceso patológico complejo, multifactorial, de evolución progresiva, resultante de la interacción entre la pared arterial y su entorno. La gravedad de la aterosclerosis se caracteriza por el riesgo permanente de accidente isquémico agudo y síndrome coronario agudo, poniendo las cardiopatías isquémicas y accidentes cerebrovasculares en la cima de las causas de mortalidad y morbilidad en el mundo (2). Las manifestaciones clínicas graves y agudas de esta enfermedad como sea la muerte súbita, el infarto del miocardio, el infarto cerebral o angina inestable son esencialmente producido por inestabilidad y vulnerabilidad de las placas de ateroma (3). Factores locales como factores generales podrían modificar el nivel de riesgo de rotura o erosión de una placa, como la disfunción endotelial y el nivel de inflamación sistémica (4). El endotelio de arterias sanas tiene propiedades anti-inflamatoria, anti-trombolítica y anti-oxidativa y representa un papel primordial en la regulación homeostática vascular (5). La disfunción del endotelio, responsable de las lesiones iniciales de aterosclerosis, se produce como consecuencia de una activación del endotelio de un estado quiescente a un estado pro-inflamatorio y descenso de su capacidad vasodilatadora (6,7). La relación entre las enfermedades cardiovasculares y la periodontitis se basa principalmente sobre la hipótesis de difusión de la inflamación local al nivel sistémico, favoreciendo el desarrollo de la patología cardiovascular y sus secuelas (1). La enfermedad periodontal es una enfermedad bacteriana caracterizada por un proceso inflamatorio crónico multifactorial, con presencia de periodontopatógenos al nivel subgingival, responsables de la destrucción progresiva de tejidos de sostén del diente (8). Los mediadores inflamatorios producidos al nivel del tejido periodontal en pacientes con periodontitis entran en la circulación sanguínea afectando tejidos a distancia y con importancia: el tejido vascular (9). La inflamación y la disfunción endotelial representan factores iniciadores en la patogénesis de la aterosclerosis (10). El objetivo de la presente revisión fue revisar sistemáticamente la siguiente pregunta: ¿En pacientes con periodontitis crónica, la presencia de sus periodontopatógenos influye en la patogénesis de las placas ateroscleróticas? Para ello, se evaluaron, en primer lugar, la función endotelial por técnica de dilatación medida por flujo, y en segundo lugar, los niveles de CRP y Hs-CRP de los pacientes con periodontitis crónica, respecto a los pacientes con periodonto sano.

MATERIAL Y METODO

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses).

- El formato de la pregunta de estudio se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PEO.

✓ P (población): Pacientes con periodontitis crónica

✓ E (exposición): Presencia de periodontopatógenos de la periodontitis crónica

✓ O (resultados): Patogénesis de la placa aterosclerótica a través de la evaluación de los parámetros clínicos y biológicos.

O1 - Función endotelial por dilatación mediada por flujo (DMF)

O2 - Nivel de CRP sistémico: proteínas C reactivas (CRP)

O3 - Nivel de HS-CRP sistémico: proteínas C reactivas de alta sensibilidad (Hs-CRP)

- Criterios de elegibilidad.

Los Criterios de inclusión fueron:

- tipo de Estudio: se eligen los estudios Caso-control y estudios transversales publicados hasta los últimos 10 años.

- tipo de Paciente (P): estudios en humanos que incluyan pacientes adultos que presentan una periodontitis crónica localizada (<30% de sitios afectados) o generalizada (>30% sitios afectados), con un estado moderado o avanzado.

- tipo de Exposición (E): exposición a periodontopatógenos de la periodontitis crónica.

- tipo de Variables de Resultados (O): estudios que proporcionaron datos sobre la función endotelial, los niveles séricos de CRP sistémico y HS-CRP sistémico.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: idiomas que sean diferentes del francés, inglés, y español, artículos que no sean interesantes para el objetivo del estudio. Excluimos de los pacientes con patología sistémica coexistente, mujeres embarazadas, pacientes bajo tratamiento que involucra el sistema inmunitario, o bajo antibioterapia local o sistémico en los 3 meses anteriores a la evaluación clínica. Exclusión de pacientes que han recibido tratamientos periodontales en los 3 meses anteriores a la evaluación clínica.

- Fuentes de información y estrategia de búsqueda.

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: “Adult periodontitis”, “Chronic periodontitis”, “Periodontitis”, “Periodontal disease”, “Bacterial infection”, “Gram Negative anaerobic bacteria”, “Periodontopathogens”, “periopathogenic bacteria”, “Microorganisms”, “Polymicrobial infection” “atheroscleroses”, “atherosclerosis”, “Internal artery Diseases”, “Subclinical atherosclerosis”, “Atherosclerosis pathogenesis”, “cardiovascular disease”, “C-Reactive Protein”, “High Sensitivity C-Reactive Protein”, “Endothelial function”, “ Endothelial dysfunction”, “Endothelial damage”, “Vascular Endothelium”. Las palabras claves fueron combinadas con los operadores “OR”, y “AND”, así como con los términos controlados (“MeSH” para PubMed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda. La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: (((((adult periodontitis[MeSH Terms]) OR (chronic periodontitis[MeSH Terms])) OR (periodontitis[MeSH Terms])) OR (periodontal disease)) AND ((((((bacterial infection[MeSH Terms]) OR (gram negative anaerobic bacteria[MeSH Terms])) OR (periodontopathogens)) OR (periopathogenic bacteria)) OR (microorganisms)) OR (polymicrobial infection))) AND (((((((((((((((atheroscleroses[MeSH Terms]) OR (atherosclerosis[MeSH Terms])) OR (internal artery diseases[MeSH Terms])) OR (subclinical atherosclerosis)) OR (atherosclerosis pathogenesis)) OR (cardiovascular disease)) OR (C-Reactive protein)) OR (High-sensitivity C-Reactive protein)) OR (endothelial function)) OR (endothelial dysfunction)) OR (endothelial damage)) OR (vascular endothelium))). Filters: últimos 10 años. Se llevo a cabo una búsqueda manual de artículos científicos en la siguiente revista de periodoncia: Journal of Periodontology y se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios para identificar estudios elegibles que la búsqueda inicial podría haber perdido.

- Proceso de selección de los estudios.

Se realizó una selección de los estudios independientemente, con mismos criterios, por parte de dos revisores (IH, JM), siguiendo un proceso de selección en tres etapas. En un primer tiempo, hicimos un cribado por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones no pertinentes. En un segundo tiempo se realizaba el cribado por los resúmenes filtrando

según el tipo de estudio, objetivo del estudio, periodo de seguimiento y variables evaluadas. En un tercer tiempo se filtró según la lectura del texto completo y se procedió a la selección de estos, según los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados.

- Extracción de datos.

Se realiza una tabla que recoge las características principales de los estudios elegidos: año de publicación, autores, tipo de estudio, sexo, edad, tamaño de la muestra, distribución de la muestra, parámetros periodontales, variables evaluadas y su técnica de medición. En esta Tabla 1 incluida en el apartado de Anexos se precisa los métodos de evaluación y recogida para cada uno de los estudios.

VARIABLES ESPECÍFICAS

- *Función endotelial por técnica de dilatación mediada por flujo (DMF)*: es un método de evaluación de la función endotelial no invasiva. Evalúa la capacidad de las arterias a dilatarse, vía la producción de monóxido nitroso por parte del endotelio, durante la fase de hiperemia reactiva. Es una fase de vasodilatación que se produce tras una oclusión de 5 minutos al nivel de la arteria braquial mediante un manguito inflado a presión suprasistólica. La visualización de la vasodilatación se valora por una sonda ecografía de alta resolución. La DMF se expresa en porcentaje de cambios de diámetros de la arteria respecto a su nivel de referencia. Es una técnica que nos permite predecir de forma independiente los eventos cardiovasculares en sujetos sanos a largo plazo.

- *Nivel CRP sérico*: obtención de muestra de sangre venosa. La proteína C-reactiva es un marcador de la inflamación sistémica, indicativo del riesgo de padecer de una patología cardiovascular.

- *Nivel HS-CRP*: método empleado por obtención de muestra de sangre venosa, para la detección de pequeñas cantidades de proteína C-reactiva, indicativo de una inflamación de bajo grado. Sensibilidad más alta para detectar pequeños cambios respecto a la inflamación sistémica.

- Valoración de calidad.

Se realizó una revisión crítica de los artículos seleccionados para evaluar su calidad y realizar la selección definitiva. La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (IH, JJ) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos. Para la medición de la calidad de los estudios experimentales no aleatorizados y los estudios observacionales transversales se empleó la escala New Castle-Ottawa.

- Síntesis de datos.

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el grupo de estudio. Un metaanálisis no se pudo llevar a cabo por la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

RESULTADOS

- Selección de estudios.

Se obtuvieron un total de 784 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline-PubMed (n=417), SCOPUS (n=254) y la Web of Science (n=107). Además, se obtuvo 3 estudio adicional a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias) y 3 estudios por la búsqueda cruzada. De estas publicaciones, 18 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados. Como resultado, 8 artículos cumplieron criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig.1).

- Análisis de las características.

De los 8 artículos incluidos en la presente revisión, 4 artículos evaluaron la función endotelial por técnica de dilatación mediada por flujo (11–14). Por otra parte, de los 8 artículos elegidos, 6 artículos analizaron el nivel sérico de CRP y Hs-CRP (12,14–18): 4 por técnica ELISA: ensayo enzimo inmunoanálisis de adsorción (14–17) y 2 artículos no precisa su método de análisis (12,18). Los resultados respecto a la evaluación de la función endotelial, expresado en porcentaje, nivel de CRP y Hs-CRP sérico en grupos de

pacientes con periodontitis crónica respecto a los pacientes sanos se resumen en la tabla n°2 incluida en el apartado de Anexos, junto con informaciones generales como: autor, año, tipo de estudio, características demográficas, y tamaño muestral. El valor de significación estadística (p) de las diferencias entre el grupo de pacientes con periodontitis crónica respecto a los pacientes sanos se expresa en la tabla n°2, y se considera estadísticamente significativo cuando su valor era menor o igual a 0,05.

- Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.

Se realizó una valoración de los sesgos de los estudios elegidos con la escala Newcastle-Ottawa para los estudios no aleatorizados. Se registró un nivel de sesgo bajo, poniendo en relieve la calidad de los estudios. Los estudios proporcionan una información adecuada con suficiente evidencia científica. El sesgo de definición del grupo control fue el ítem de mayor riesgo de sesgo (tabla 3).

- Síntesis de resultados.

En relación con la función endotelial, 3 estudios obtuvieron una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre grupo de pacientes con periodontitis crónica y el grupo de paciente con periodonto sano (11,13,14). Un solo estudio demostro una ausencia de diferencia significativa con $p > 0.05$ ($p = 0.94$) (12). El valor promedio total de la función endotelial de los pacientes con periodontitis crónica, expresado en porcentaje, fue: $7,21 \pm 5, 58\%$. El valor promedio total de la función endotelial de los pacientes con periodonto sano fue: $10,55 \pm 4,79\%$. Los estudios ponen en relieve un valor significativamente inferior en grupo de pacientes con periodontitis crónica, respecto a los con un periodonto sano (11,13,14). En el estudio de Moura y cols. (11), describieron una ausencia de diferencia significativa en el valor de la función endotelial según si el estado de la periodontitis era moderado y avanzado; y su extensión era localizada o generalizada. En cuanto a los niveles séricos de CRP y Hs-CRP, 5 estudios obtuvieron una diferencia significativa ($p > 0.05$) entre el grupo de pacientes con periodontitis crónica y el grupo de paciente con periodonto sano (14–18). Un único estudio encontró una ausencia de diferencia significativa entre el grupo caso y el grupo control (12). En pacientes con periodontitis crónica, el valor promedio total de la CRP sérico fue: $5,04 \pm 5, 67 \text{ mg/L}$, en comparación, el valor promedio total de la CRP sérico en pacientes con periodonto sano fue: $2,25 \pm$

1,69mg/L. Los estudios demuestran un nivel de CRP sérico mayor en pacientes con periodontitis crónica, respecto a los pacientes con periodonto sano (12,15). A continuación, en el estudio de Swaroop y cols. (15) obtuvieron un nivel sérico medio de la CRP más alto en pacientes con periodontitis crónica, a los pacientes con periodontitis agresiva, pero la diferencia no era significativa. En el estudio de Esteves-Lima y cols. (18), obtuvieron una prevalencia de pacientes con periodontitis crónica significativamente más alta en el grupo de individuos con CRP alterada, respecto al grupo de individuos con CRP normal ($p=0.008$). En los 50 pacientes con periodontitis crónica, 28 tenían una CRP alterada con valor medio de $9,5 \pm 8,7$ mg/L, y 22 tenían una CRP normal con valor medio de $1,4 \pm 0,8$ mg/L. El valor medio total de CRP sérico en pacientes con periodontitis crónica era de: $5,93 \pm 5,22$ mg/L. Además, el nivel de CRP sérico en pacientes con periodontitis crónica era 1,72 más alto respecto al nivel de CRP sérico de los pacientes con periodonto sano, con un intervalo de confianza = 1.02-2.93. El promedio total de la Hs-CRP sérico en pacientes con periodontitis crónica fue: $2,96 \pm 1,75$ mg/L, respecto a los pacientes con periodonto sano obtuvimos un promedio total de: $1,41 \pm 0,47$ mg/L. En el estudio de Ardila y cols. (16) altos niveles de Hs-CRP (>3 mg/L) era significativamente asociado a la periodontitis crónica ($p=0.004$). Además, describieron una correlación positiva entre el nivel de Hs-CRP y el nivel de inserción clínica (16).

DISCUSIÓN

La disfunción endotelial representa un paso importante en el inicio y mantenimiento de la aterosclerosis, es un importante criterio de valoración cardiovascular (19). Para el diagnóstico de la disfunción endotelial, la técnica de dilatación mediada por flujo de la arteria braquial está considerada como la herramienta de referencia en epidemiología vascular, además de estar definido como un buen índice de pronóstico de la enfermedad cardiovascular (11,20). En efecto, la evaluación de la función endotelial por técnica DMF de la arteria braquial se considera como representativo de la función endotelial de las arterias coronarias, según el estudio realizado por Anderson y Cols. (21) y correlacionado con las arterias carotídeas según el estudio de Kobayashi y Cols.(22) La presente revisión sistemática aprueba criterios de exclusión estrictos como la ausencia de enfermedades sistémicas, por parte de que el endotelio se percibe como sensible y afectado por los diferentes factores y condiciones sistémicas (23). El objetivo era de

comparar la función endotelial de los pacientes con periodontitis crónica respecto a los pacientes con un periodonto sano, valorando así la influencia de la presencia sistémica de sus periodontopatogenos. De los 4 estudios elegidos que evaluaron la función endotelial, 3 estudios demuestran que la presencia de periodontitis crónica esta relacionado a una mayor disfunción endotelial. Obtuvieron resultados similares, consiguiendo un valor DMF significativamente inferior en pacientes con periodontitis crónica (11,13,14). Un solo estudio obtuvo una ausencia de diferencia significativa entre paciente con periodontitis crónica y pacientes con periodonto sano (12). Este resultado puede aclararse por la inclusión de pacientes fumadores y por los parámetros de definición de un periodonto sano distinto respecto a los otros estudios. El estudio de Amar y Cols. (24) ha llegado a los mismos resultados obtenidos en esta presente revisión, valorando un valor DMF en porcentaje inferior en pacientes con periodontitis crónica avanzada, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes con un periodonto sano. Los resultados de la presente revisión concuerdan con la última revisión sistemática de Orlandi y Cols. (25), concluyendo que la periodontitis crónica representa un factor predictivo independiente de eventos cardiovasculares en poblaciones de alto riesgo. Esta asociación pone en relieve la importancia de la salud periodontal, como un factor insuficientemente considerado, que aumenta el riesgo de padecer de eventos cardiovasculares en personas cardiópatas. En el estudio de Zhou y Cols.(14) evaluaron el nivel circulante de células progenitoras endoteliales periféricas (EPCs) por citometría de flujo, y destacaron nivel de EPCs circulantes significativamente inferior en pacientes con periodontitis crónica ($p = 0.025$) respecto a los pacientes con un periodonto sano. Las funciones de las EPCs fueron deficiente en el grupo de pacientes con periodontitis crónica, confirmando la evidencia de que la periodontitis crónica afecta la función endotelial. A continuación, algunos estudios experimentales in-vitro han puesto en relieve los mecanismos de acción directa de algunos periodontopatogenos de la periodontitis crónica, tal como la *Porphyromona Gingivalis* (*P. Gingivalis*) (26–28). En efecto, en el estudio de Xie y Cols. (28), este periodontopatógeno principal *P. Gingivalis* de la periodontitis crónica produce un estrés oxidativo severo del endotelio, incrementando de forma significativa la producción de especies reactivas del oxígeno, y así la captación del monóxido de nitroso, alterando la capacidad vasodilatadora del endotelio. Por otra parte, se describe los beneficios de los tratamientos periodontales

no quirúrgicos en la función endotelial de pacientes con periodontitis crónica. El estudio de Tonetti y Cols. (29) evaluaron la función endotelial y los parámetros inflamatorios sistémicos ante el inicio y post-tratamiento periodontal no quirúrgico llamado intensivo, en comparación al tratamiento periodontal básico estándar. Obtuvieron un aumento significativo del valor DMF en porcentaje a los 2 meses y 6 meses después de la realización del tratamiento periodontal no quirúrgico, respecto al grupo de pacientes tratado por tratamiento periodontal básico. Este resultado fue apoyado por el estudio de Blum y Cols. (30) exponiendo un aumento y mejoría significativa del valor DMF a los 3 meses para los pacientes que habían cumplido los tratamientos periodontales no quirúrgico (raspado subgingival y alisado radicular, junto con administración de antibióticos durante la primera semana). La disfunción endotelial es el resultado de las reacciones inflamatorias de las paredes vasculares, y representa así el proceso más temprano e importante en el desarrollo de la aterosclerosis (31). Desde 2003, la *American Heart Association* recomienda la cuantificación del nivel Hs-CRP para evaluar el riesgo cardiovascular. En efecto, el nivel de CRP sérico se correlaciona con el riesgo de evento cardiovasculares y tiene su importancia en el diagnóstico. Se clasificará el riesgo cardiovascular según la concentración de CRP sérico en riesgo bajo cuando está por debajo de 1mg/L, medio cuando esta entre 1 y 3mg/L y alto cuando supera 3mg/L (32). Esta estratificación del riesgo cardiovascular sería la misma para la Hs-CRP, aunque según la *American Heart association* se rechaza valores superiores a 10mg/L por parte de que cuando la concentración de Hs-CRP supera 10mg/L pierde su potencial para predecir el riesgo cardiovascular (32). De los 6 artículos elegidos para la revisión que evaluaron el nivel de CRP y Hs-CRP sérico, 5 artículos valoraron un aumento significativo del nivel de CRP sérico en pacientes con periodontitis crónica (14–18). Un solo estudio obtuvo una ausencia de diferencia significativa entre los pacientes con periodonto sano y pacientes con periodontitis crónica (12). Este resultado se explica por los parámetros de definición acordado a un paciente con un periodonto sano, por motivo de selección de pacientes en la comunidad colombiana que presentaba una alta incidencia de periodontitis. A continuación, un nivel crónicamente elevado de CRP en pacientes con periodontitis crónica exacerba el proceso inflamatorio en curso al nivel de las lesiones ateroscleróticas, aumentando el riesgo cardiovascular y cerebrovascular (15) Una reciente revisión sistemática redactado por Dewan y Cols. (33) apoyo el propósito, poniendo en relieve

una asociación entre la periodontitis crónica y los accidentes cerebrovasculares de todos tipos (isquémicos y hemorrágicos). El estudio de Bozoglan y Cols.(1) evaluó una correlación positiva entre el nivel de Hs-CRP sérico y algunos periodontopatogenos como: *P. Gingivalis*, *A. Actinomycetemcomitans*, *T. forsythus*, *P. micro*, *F. nucleatum* y *E. corrodens*. Obtuvieron tras la realización de tratamientos periodontales una disminución de la tasa de periodontopatogenos en la flora subgingival, con al mismo tiempo, una disminución estadísticamente significativa del nivel de Hs-CRP sérico. Este estudio confirmó la hipótesis de vínculo inflamatorio entre ambas patologías, por parte de que la presencia de periodontitis crónica desencadena un aumento de la inflamación sistémica. Dentro de los límites de la presente revisión, la inclusión de pacientes con hábitos tóxicos como los fumadores o exfumadores y alcohólicos representa un sesgo posible en los parámetros evaluados como la función endotelial y los mediadores inflamatorios. Además, la falta de uniformidad en la definición de la periodontitis crónica y de un periodonto sano afecta la comparación de valores entre los 8 artículos y representa un límite y un sesgo a considerar en esta presenta revisión. Por fin, los resultados de esta revisión sistemática podrían ser apoyado por un ensayo clínico aleatorizado de pacientes con periodontitis crónica. Una parte de los pacientes se somete a tratamientos periodontales no quirúrgicos, y evaluamos los tres parámetros a la vez: DMF, nivel sérico CRP y Hs-CRP al inicio y a los 3 y 6 meses post-tratamiento. En conclusión, la periodontitis crónica tiene una influencia en el proceso de formación y desarrollo de placas ateroscleróticas. La periodontitis crónica actúa de forma directa en la patogénesis de la aterosclerosis, siendo que se correlaciona positivamente con la disfunción endotelial por reducción significativa de la capacidad vasodilatadora. La periodontitis crónica actúa de forma indirecta en la patogénesis de la aterosclerosis aumentando el nivel inflamatorio sistémico por aumento de la Hs-CRP y CRP sérico.

BIBLIOGRAFIA

1. Bozoglan A, Ertugrul AS, Taspınar M, Yuzbasioglu B. Determining the relationship between atherosclerosis and periodontopathogenic microorganisms in chronic periodontitis patients. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(4):233–42.
2. Paul JL, Baudin B. Pathophysiology of atherosclerosis and markers for early detention. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2009;39:41–50.
3. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2020;77:2751–69.

4. Van Belle E, Bauters C et al. Histoire naturelle de la rupture de plaque. *Réalités Cardiologiques*, 2006.
5. Puissant C, Abraham P, Durand S, Humeau-Heurtier A, Faure S, Rousseau P, et al. La fonction endothéliale: Rôle, méthodes d'évaluation et limites. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2014;39:47–56.
6. Toczek J. *Caractérisation et imagerie moléculaire de la plaque d'athérome : études pré-cliniques*. Grenoble;2013.
7. Gurav AN. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(10):1000–9.
8. Ahn YB, Shin MS, Han DH, Sukhbaatar M, Kim MS, Shin HS, et al. Periodontitis is associated with the risk of subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in Korean adults. *Atherosclerosis*. 2016;251:311–8.
9. Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology 2000*. 2020;83:90–106.
10. Han E, Fritzer-Szekeres M, Szekeres T, Gehrig T, Gyöngyösi M, Bergler-Klein J. Comparison of High-Sensitivity C-Reactive Protein vs C-reactive Protein for Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Cardiac Disease. *J Appl Lab Med*. 2022;7(6):1259–71.
11. Moura MF, Navarro TP, Silva TA, Cota LOM, Soares Dutra Oliveira AM, Costa FO. Periodontitis and Endothelial Dysfunction: Periodontal Clinical Parameters and Levels of Salivary Markers Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α , Matrix Metalloproteinase-2, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 Complex, and Nitric Oxide. *J Periodontol*. 2017;88(8):778–87.
12. Ramírez JH, Parra B, Gutierrez S, Arce RM, Jaramillo A, Ariza Y, et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: A case control study. *Aust Dent J*. 2014;59(1):29–36.
13. Punj A, Shenoy SB, Subramanyam K. Comparison of Endothelial Function in Healthy Patients and Patients With Chronic Periodontitis and Myocardial Infarction. *J Periodontol*. 2017;88(12):1234–43.
14. Zhou J, Chen S, Ren J, Zou H, Liu Y, Chen Y, et al. Association of enhanced circulating trimethylamine N-oxide with vascular endothelial dysfunction in periodontitis patients. *J Periodontol*. 2022;93(5):770–9.
15. Chandy S, Joseph K, Sankaranarayanan A, Issac A, Babu G, Wilson B, et al. Evaluation of c-reactive protein and fibrinogen in patients with chronic and aggressive periodontitis: A clinico-biochemical study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(3):ZC41–5.
16. Ardila CM, Guzmán IC. Comparison of serum amyloid a protein and C-reactive protein levels as inflammatory markers in periodontitis. *J Periodontal Implant*. 2015;45(1):14–22.
17. Gupta S, Suri P, Patil P, Rajguru J, Gupta P, Patel N. Comparative evaluation of role of hs C-reactive protein as a diagnostic marker in chronic periodontitis patients. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(3):1340.
18. Esteves-Lima RP, Reis CS, Santirocchi-Júnior F, Abreu LG, Costa FO. Association between periodontitis and serum c-reactive protein levels. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(9):e838–43.

19. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15:11324–49.
20. Leeson P, Thome S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J, et al. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart*. 1997;78:22-27.
21. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangre D, et al. Close Relation of Endothelial Function in the Human Coronary and Peripheral Circulations. *JACC* 1995;26:1235-1241.
22. Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: Flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):13–18.
23. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: Potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:3850.
24. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(7):1245–9.
25. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A, et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2014;236:39-46.
26. Farrugia C, Stafford GP, Murdoch C. *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles Increase Vascular Permeability. *J Dent Res*. 2020;99(13):1494–501.
27. Farrugia C, Stafford GP, Potempa J, Wilkinson RN, Chen Y, Murdoch C, et al. Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *FEBS Journal*. 2021;288(5):1479–95.
28. Xie M, Tang Q, Nie J, Zhang C, Zhou X, Yu S, et al. Bmal1-downregulation aggravates porphyromonas gingivalis-induced atherosclerosis by encouraging oxidative stress. *Circ Res*. 2020;126:E15–29.
29. Tonetti MS, Aiuto FD, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of Periodontitis and Endothelial Function. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(9):911-920.
30. Blum A, Kryuger K, Mashiach Eizenberg M, Tatour S, Vigder F, Laster Z, et al. Periodontal care may improve endothelial function. *Eur J Intern Med*. 2007;18(4):295–8.
31. Wojtkowska A, Zapolski T, Wysokińska-Miszczuk J, Wysokiński AP. The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case–control study. *BMC Oral Health*. 2021;21(1): 1-17.
32. Castro AR, Oliveira Silva S, Soares SC. The Use of High Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease Detection. *J Pharm Pharm*. 2018; 21:496:503.
33. Dewan M, Pandit A, Goyal L. Association of periodontitis and gingivitis with stroke: A systematic review and meta-analysis. *Dent Med Probl*. 2023;61(3).

Tabla n°1 : Características de los estudios seleccionados.

Años	Autores	Tipos de estudio	Sexo	Edad	Tamaño de la muestra	Distribución de la muestra	Parámetros periodontales	Variable evaluadas	Técnica de medición
2017	(Moura et al., 2017)	Estudio transversal	X1 (n=24) : 13 mujeres 11 hombres X2 (n=23) 15 mujeres 8 hombres	X1: 46,1 ± 8,7 X2: 32,0 ± 7,1	N = 47	X1 (n=24): periodontitis crónica 25% moderado 75% avanzada 45,8% localizada 54,2% generalizada X2 (n=23): sin periodontitis crónica	<ul style="list-style-type: none"> BOP, PD, CAL Periodontitis crónica: presencia de 4 dientes o más con al menos un sitio con PD ≥ 4mm y CAL ≥ 3mm con sangrado en este mismo sitio. 	Función endotelial en porcentaje.	<p>DMF</p> <ul style="list-style-type: none"> Ejecutado por un único medico experimentado y formado, ciego al estado periodontal de los pacientes. Temperaturas controladas Pacientes en ayuna durante al menos 8horas. Evaluación de la FMD siguiendo(Corretti et al., 2002).
2014	(Ramírez et al., 2014)	Estudio Caso-Control	X1 (n=22) 17 mujeres 5 hombres X1 (n=22) 17 mujeres 5 hombres	X1: 43.4 ± 7.5 X2: 40.6 ± 8.6	N = 44	X1 (n=22): paciente con periodontitis crónica X2 (n=22): paciente sano	<ul style="list-style-type: none"> Paciente sano: ausencia de signos clínicos, sin sitios con PPD>5mm,sin perdida ósea en radiografía periapical. Periodontitis crónica: al menos 10 sitios con PPD > 5mm y perdida ósea visible en radiografía periapical. 	Función endotelial en porcentaje y la CRP en mg/L.	<p>DMF</p> <ul style="list-style-type: none"> Temperaturas controladas Pacientes en ayuna durante al menos 8horas. Evaluación de la FMD siguiendo(Corretti et al., 2002).
2017	(Swaroop et al., 2017)	Estudio transversal / Estudio descriptivo	27 hombres 28 mujeres	X1: 25-45 edad X2: 30-45 edad X3: 20-35 edad	N = 55	X1 (n=20): paciente sano X2 (n=20) : paciente con periodontitis crónica X3 (n=15) : paciente con periodontitis agresiva	<ul style="list-style-type: none"> OHI-S, PD, CAL, BI. Paciente sano: PD < 3mm, CAL < 2mm con ausencia de signos clínicos de inflamación. Periodontitis crónica: mas de 30% de sus dientes con PD > 4mm y CAL > 2mm 	CRP en mg/L.	<p>ELISA</p> <ul style="list-style-type: none"> 5ml de sangre recogido por la mañana. Ensayo enzimo inmunoanálisis de adsorción.

Años	Autores	Tipos de Estudios	Sexo	Edad	Tamaños de la muestra	Distribución de la muestra	Parámetros periodontales	Variable evaluadas	Técnica de medición
2017	(Punj et al., 2017)	Estudio Caso-Control	X1 (n=40) 14 mujeres 26 hombres X2 (n=40) 9 mujeres 31 hombres X3 (n=40) 15 mujeres 25 hombres	X1: 37,95 ± 9,10 X2: 44,48 ± 8,57 X3: 52,03 ± 8,30	N = 120	X1(n=40): paciente sano X2(n=40): paciente con periodontitis cronica severa X3(n=40): paciente con infarcto del miocardio	<ul style="list-style-type: none"> • PPD, CAL, BOP en los 6 sitios del diente y PISA. • Periodontitis crónica severa: más de 30% sitios con CAL > 3mm y PD > 4mm. 	Función endotelial en porcentaje.	<p>DMF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ejecutado por un único médico. • Paciente debería relajarse 45min antes, sin haber tomado en los últimos 24h cafeína o drogas.
2015	(Ardila & Guzmán, 2015)	Estudio Caso-Control	X1 (n=80) 61 mujeres 19 hombres X2 (n=30) 18 mujeres 12 hombres	X1: 46 ± 9,4 X2: 46,1 ± 3,4	N = 110	X1(n=80): paciente con periodontitis cronica. X2(n=30): paciente sanos.	<ul style="list-style-type: none"> • PD, CAL, PI, BOP • Paciente sano: sin evidencia de una periodontitis cronica inicial, modera o severa. • Periodontitis crónica moderada: ≥ 2 sitios interproximales con CAL ≥ 4mm o ≥ 2 sitios interproximales con PD ≥ 5mm, no en el mismo diente. • Periodontitis crónica severa: ≥ 2 sitios interproximales con CAL ≥ 6mm y ≥ 1 sitios interproximales con PD ≥ 5mm, no en el mismo diente. 	hs-CRP en mg/L	<p>ELISA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo enzimo inmunoanálisis de adsorción.

Años	Autores	Tipos de Estudios	Sexo	Edad	Tamaños de la muestra	Distribución de la muestra	Parámetros periodontales	Variable evaluadas	Técnica de medición
2020	(Gupta et al., 2020)	Estudio Caso-Control	X1 45% mujeres 55% hombres X2 60% mujeres 40% hombres	30-60 años	N = 45	X1 (n= : paciente sin periodontitis crónica X2 (n=): paciente con periodontitis cronica	<ul style="list-style-type: none"> Paciente sano: encía sana, sin cambios de color, sin signos de enrojecimiento, edema, ni sangrado al sondaje. Periodontitis crónica basado en parametros de: GI, IP, PD, CAL. 	hs-CRP en mg/L	<p>ELISA</p> <ul style="list-style-type: none"> 5ml de sangre recogido ante el inicio de tratamiento (medida de referencia) y una al mes después de la realización del tratamiento periodontal.
2020	(Esteves-Lima et al., 2020)	Estudio transversal	X1(n=58) 41 mujeres 17 hombres X2 (n=42) 35 mujeres 7 hombres	X1: 39,1 ± 11,6 X2: 39,9 ± 10,8	N = 100	X1 (n=58): paciente con CRP normal X2 (n=42): paciente con CRP alterada	<ul style="list-style-type: none"> PD, BOP, CAL en los 4 sitios del diente (mesial, distal, bucal, lingual). Periodontitis: presencia de ≥ 4 dientes con ≥ 1 sitio con PD ≥ 4mm y CAL ≥ 3mm asociado a BOP. 	CRP en mg/L	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes en ayuna durante al menos 8horas.
2022	(Zhou et al., 2022)	Estudio Caso-Control	X1(n=122) 72 mujeres 50 hombres X2 (n=81) 41 mujeres 40 hombres	X1: 47,47 ± 14,05 X2: 44,48 ± 13,58	N = 203	X1 (n=122) : paciente con periodontitis X2 (n=81) : paciente sano	<ul style="list-style-type: none"> PD, CAL, GR, BOP y PISA Periodontitis estado III-IV: sitios interproximales con la peor CAL > 5mm y perdida ósea radiográfica se extendía a 1/3 de la raíz o por encima de la misma. Paciente sano con periodonto intacto : PD < 3mm y BOP de 10%. 	Función endotelial en porcentaje y hs-CRP en mg/L	<p>DMF</p> <p>ELISA</p> <ul style="list-style-type: none"> Ensayo enzimo inmunoanálisis de adsorción. Recogida por la mañana.

DMF: dilatación mediada por flujo.
BOP: sangrado al sondaje.
PD: profundidad de sondaje.
GR : recesión gingival

PPD : profundidad de bolsas periodontales
CAL: nivel de inserción clínica.
BI: índice de sangrado.
PI: índice de placa.

OHI-S: índice simplificado de higiene oral.
PISA: superficie de inflamación periodontal.
GI: índice gingival.

Tabla n°2 : Resultados de los estudios seleccionados.

Años	Autores	Tipos de estudio	Características demográficas		Tamaño de la muestra	Grupo Caso/Control	% DMF	Nivel de CRP y Hs-CRP sérico (mg/L)	Variable estadística (p)-valor	
2017	(Moura et al., 2017)	Estudio Transversal	Sexo	Edad	N = 47	pacientes con periodontitis crónica X1 (n=24)	DMF en hiperemia: 6,3 ± 4,8% DMF después de la toma de nitrato sublingual: 9,5 ± 3,7%	/	DMF en fase de hiperemia: (p) = 0.034*	
			X1 (n=24) : 13 mujeres 11 hombres	X1: 46,1 ± 8,7 X2: 32,0 ± 7,1		pacientes sin periodontitis crónica X2 (n=23)	DMF en hiperemia: 8,8 ± 4,3% DMF después de la toma de nitrato sublingual: 11,8 ± 4,5%		DMF después de la toma de nitrato sublingual (p) = 0.049*	
2014	(Ramírez et al., 2014)	Estudio Caso-Control	Sexo	Edad	N = 44	pacientes con periodontitis crónica X1 (n=22)	DMF = 12,1 ± 10,7%	CRP = 5,8 ± 9,3 mg/L	DMF (p) = 0.94	
			X1 (n=22) 17 mujeres 5 hombres	X1: 43.4 ± 7.5 X2: 40.6 ± 8.6		pacientes sin periodontitis crónica X2 (n=22):	DMF = 12,2 ± 5,5%		CRP = 3,4 ± 3 mg/L	CRP (p) = 0.53
2017	(Swaroop et al., 2017)	Estudio Transversal	Sexo	Edad	N = 55	paciente sin periodontitis crónica X1 (n=20)	/	nivel de CRP medio = 1,11235 ± 0,39038 mg/L	Entre X1 y X2 (p) < 0.001* Entre X2 y X3 no significativa	
			27 hombres 28 mujeres	X1: 25-45 edad X2: 30-45 edad		pacientes con periodontitis crónica X2 (n=20)				nivel CRP medio = 3,397 ± 2,51177 mg/L
						periodontitis agresiva (X=15)				nivel CRP medio = 2,69227 ± 2,58564 mg/L

Años	Autores	Tipos de estudio	Características demográficas		Tamaño de la muestra	Grupo Caso/Control	% DMF	Nivel de CRP y Hs-CRP sérico (mg/L)	Variable estadística (p)-valor
2017	(Punj et al., 2017)	Estudio Caso-Control	Sexo	Edad	N = 120	pacientes sin periodontitis crónica X1 (n=40)	DMF media = 12,66 ± 8,55% DMF median = 10.91 (5.71, 17.14)%	/	Entre X1 y X2 (p) < 0.005* Entre X1 y X3 (p) < 0.001* Entre X2 y X3 (p) = 0.67
			X1 (n=40) 14 mujeres 26 hombres	X1: 37,95 ± 9,10 X2: 44,48 ± 8,57 X3: 52,03 ± 8,30		pacientes con periodontitis crónica X2 (n=40)	DMF media = 2,29 ± 5,86 % DMF median = 2,41 (1.56, 4.68)%		
			X2 (n=40) 9 mujeres 31 hombres			Paciente com infarcto del miocárdio X3 (n=40)	DMF media = 2,40 ± 6,84 % DMF median = 2,78 (2,90, 6,68)%		
2015	(Ardila & Guzmán, 2015)	Estudio Caso-Control	Sexo	Edad	N = 110	pacientes con periodontitis crónica X1 (n=80)	/	Hs-CRP = 4,81 ± 4,4mg/L	(p) = 0.009*
			X1 61 mujeres 19 hombres	X1: 46 ± 9,4 X2: 46,1 ± 3,4		pacientes sin periodontitis crónica X2 (n=30):		Hs-CRP = 1,59 ± 0,4mg/L	
2020	(Gupta et al., 2020)	Estudio Caso-Control	Sexo	Edad	N = 45	pacientes con periodontitis crónica X1	/	Hs-CRP = 0,106 ± 0,029 mg/L	(p) < 0.005*
			X1 60% mujeres 40% hombres X2 45% mujeres 55% hombres	30-60 años		pacientes sin periodontitis crónica X2		Hs-CRP = 0,025 ± 0,0393 mg/L	

Años	Autores	Tipos de estudio	Características demográficas		Tamaño de la muestra	Grupo Caso/Control	% DMF	Nivel de CRP y Hs-CRP sérico (mg/L)	Variable estadística (p)-valor
2020	(Esteves-Lima et al., 2020)	Estudio Transversal	Sexo X1 41 mujeres 17 hombres X2 35 mujeres 7 hombres	Edad X1: 39,1 ± 11,6 X2: 39,9 ± 10,8	N = 100 Paciente com periodontitis (n= 50)	pacientes con CRP normal X1 (n=58) pacientes con CRP alterada X2 (n=42):	/	Paciente con periodontitis + CRP normal (1,4 ± 0,8 mg/L) = 22 (37,9%) Paciente con periodontitis + CRP alterada (9,5 ± 8,7 mg/L) = 28 (66,7%)	(p) < 0.008*
2022	(Zhou et al., 2022)	Estudio Caso-Control	Sexo X1 72 mujeres 50 hombres X2 41 mujeres 40 hombres	Edad X1: 47,47 ± 14,05 X2: 44,48 ± 13,58	N = 203	pacientes con periodontitis X1 (n=122) pacientes sin periodontitis X2 (n=81)	DMF = 8,17 ± 0,98% DMF = 8,54 ± 0,84%	Hs-CRP = 3,99 ± 0,83mg/L Hs-CRP = 2,63 ± 0,99mg/L	DMF (p) = 0.005* Hs-CRP (p) < 0.001*

* diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$)

Tabla n°3: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala NewCastle-Otawa- estudios observacionales con grupo control no randomizado

Escala NewCastle Otawa (NOS)	SELECCIÓN				COMPARABILIDAD	EXPOSICION			Total (máximo de 9 estrellas)
	Definición del caso.	Representatividad del caso.	Selección de controles	Definición de controles.		Comparabilidad de casos y controles.	Determinación de la exposición.	Mismo método para ambos grupos.	
<i>Moura y Cols.(41)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Ramirez y Cols.(42)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Swaroop y Cols.(45)</i>	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9 ☆
<i>Punj y Cols.(43)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Ardila y Cols.(46)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Gupta y Cols. (47)</i>	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9 ☆
<i>Esteves-Limas y Cols. (48)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Zhou y Cols. (44)</i>	☆	☆	/	☆	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆

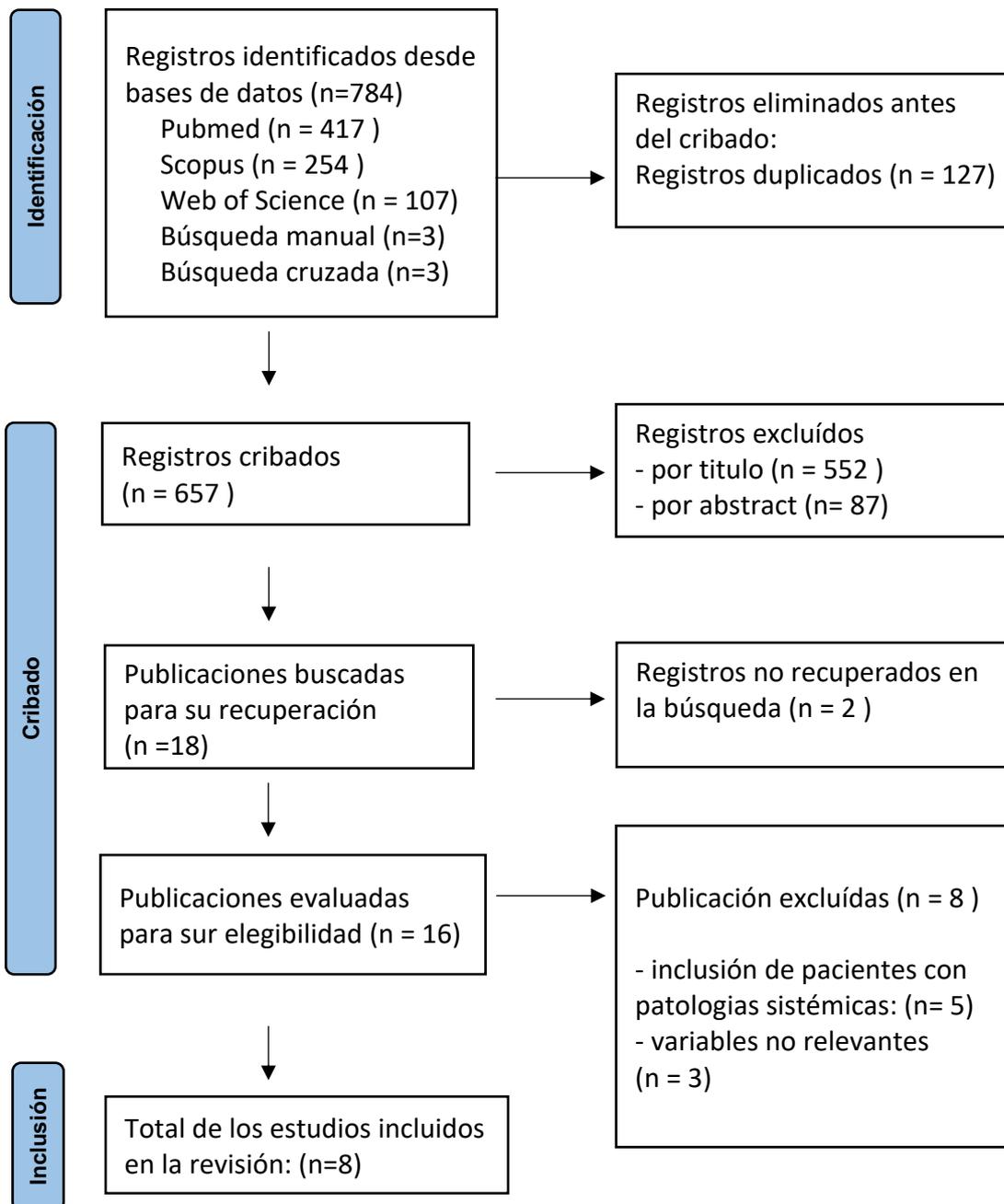


Figura n°1: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

**INFLUENCE OF CHRONIC PERIODONTITIS ON THE PATHOGENESIS OF
ATHEROSCLEROTIC LESIONS. SISTEMATIC REVIEW.**

Autores:

Inès Hemery¹, Juan José Meneu Estelles²

¹ 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

² University Professor, Department of Health Sciences, European University of Valencia, Spain

Correspondence:

Inès HEMERY

Paseo Alameda, 7 Valencia

46010, Valencia

inesshemery@gmail.com

SUMMARY

Introduction: Chronic periodontitis is a chronic infectious and inflammatory process of the periodontal tissues, responsible for the progressive destruction of the supporting tissues of the tooth. Links between periodontal disease and cardiovascular disease have been demonstrated. Endothelial injury represents the initial stage in the pathogenesis of atherosclerosis, is an early diagnostic element, and a critical indicator of cardiovascular risk. The inflammatory burden resulting from chronic periodontitis favours the progression of atherosclerosis and increases the risk of cardiovascular events. The aim was to evaluate the direct and indirect involvement of chronic periodontitis in atherosclerotic lesions by analysis of endothelial function and assessment of serum CRP and Hs-CRP levels.

Material and Methods: An electronic search was performed in the following three databases: Pubmed, Scopus and Web of science on the direct and indirect action that chronic periodontitis has on atherosclerotic lesions in patients, until January 2023.

Results: Of the 784 potentially eligible articles, 8 articles met the inclusion criteria: 4 articles on endothelial dysfunction assessed by flow-mediated dilatation technique (FMD), of which 2 assessed serum CRP and Hs-CRP level and 4 articles exclusively assessed serum CRP and Hs-CRP level. In the group of patients with chronic periodontitis, the mean total FMD value was $7.21 \pm 5.58\%$, and the mean total FMD value in patients with healthy periodontium was $10.55 \pm 4.79\%$. The mean total serum CRP level in patients with chronic periodontitis was: 5.04 ± 5.67 mg/L, and the mean serum Hs-CRP: 2.96 ± 1.75 mg/L, in comparison, the mean total serum CRP value in patients with healthy periodontium was: 2.25 ± 1.69 mg/L and the mean serum Hs-CRP: 1.41 ± 0.47 mg/L.

Conclusion: Chronic periodontitis has an influence on the process of formation and development of atherosclerotic plaques. It correlates positively with endothelial dysfunction by significant reduced vasodilatory capacity, and with increased systemic inflammatory level by increased serum Hs-CRP and CRP.

Keywords: *aterosclerosis, chronic periodontitis, endothelial funcion, chronic inflamation.*

INTRODUCTION

Atherosclerosis is one of the most common and important of all cardiovascular pathologies(1). It is a complex, multifactorial, with gradual evolution, and pathological process resulting from the interaction between the arterial wall and its environment. The severity of atherosclerosis is characterised by the permanent risk of acute ischaemic stroke and acute coronary syndrome, making ischaemic heart disease and stroke at the top of the causes of mortality and morbidity worldwide (2). The acute and severe clinical manifestations of this disease such as sudden death, myocardial infarction, cerebral infarction or unstable angina are essentially caused by instability and vulnerability of atheromatous plaques (3). Local as well as general factors may modify the level of risk of plaque rupture or erosion, such as endothelial dysfunction and the level of systemic inflammation(4). The endothelium of healthy arteries has anti-inflammatory, anti-thrombolytic and anti-oxidative properties and plays a major role in vascular homeostatic regulation(5). Endothelial dysfunction, involved in the initial lesions of atherosclerosis, occurs as a consequence of an activation of the endothelium from a quiescent to a pro-inflammatory state and a decrease in its vasodilatory capacity (6,7). The relationship between cardiovascular diseases and periodontitis is mostly based on the hypothesis of diffusion of local inflammation to the systemic level, promoting the development of cardiovascular pathology and its sequelae(1). Periodontal disease is a bacterial disease characterised by a multifactorial chronic inflammatory process, with the presence of periodontopathogens at the subgingival level, responsible for the progressive destruction of the supporting tissues of the tooth(8). Inflammatory mediators produced at the level of periodontal tissue in patients with periodontitis enter the blood circulation affecting distant tissues and importantly, vascular tissue(9) Inflammation and endothelial dysfunction represent initiating factors in the pathogenesis of atherosclerosis (10). The aim of the present review was to systematically review the following question: In patients with chronic periodontitis, does the presence of their periodontopathogens influence the pathogenesis of atherosclerotic plaques? For this purpose, firstly, endothelial function was assessed by flow dilatation technique and secondly, CRP and Hs-CRP levels of patients with chronic periodontitis were measured in comparison to patients with healthy periodontium.

MATERIAL AND METHODS

The present systematic review was conducted following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses) guideline statement.

- The format of the study question was set according to the PEO structured question.
- ✓ P (population): Patients with chronic periodontitis.
- ✓ E (exposure): Presence of periodontopathogens of chronic periodontitis.
- ✓ O (outcomes): Pathogenesis of atherosclerotic plaque through assessment of clinical and biological parameters.
 - O1 - Endothelial function by flow-mediated dilatation (FMD).
 - O2 - Systemic CRP level: C-Reactive Protein (CRP)
 - O3 - Systemic HS-CRP level: high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP)

- **Eligibility criteria.**

Inclusion criteria were:

- Study type: case-control and cross-sectional studies published up to the last 10 years were eligible.
- Patient type (P): human studies involving adult patients with localised (<30% of sites affected) or generalised (>30% of sites affected) chronic periodontitis, with a moderate or advanced stage.
- type of Exposure (E): exposure to periodontopathogens of chronic periodontitis.
- type of Outcome Variables (O): studies that provided data on endothelial function, serum levels of systemic CRP and systemic HS-CRP.

Exclusion criteria were: languages other than French, English, and Spanish, articles not interesting for the purpose of the study. We excluded patients with coexisting systemic pathology, pregnant women, patients under treatment involving the immune system, or under local or systemic antibiotherapy in the 3 months prior to clinical evaluation. Exclusion of patients who have received periodontal treatment in the 3 months prior to clinical evaluation.

- **Information sources and search strategy.**

An automated search was carried out in the three databases mentioned above (PubMed, Scopus and Web of Science) with the following keywords: "Adult periodontitis", "Chronic periodontitis", "Periodontitis", "Periodontal disease", "Bacterial infection", "Gram Negative anaerobic bacteria", "Periodontopathogens", "periopathogenic bacteria", "Microorganisms", "Polymicrobial infection" "atheroscleroses ", "aterosclerosis", "Internal artery Diseases", "Subclinical atherosclerosis ", "Atherosclerosis pathogenesis", "cardiovascular disease", "C-Reactive Protein", "Hight Sensitivity C-Reactive Protein", "Endothelial function", " Endothelial disfunction", "Endothelial damage", "Vascular Endothelium". Keywords were combined with "OR" and "AND" operators, as well as controlled terms ("MeSH" for PubMed) in an attempt to obtain the best and broadest search results. The Pubmed search was as follows: (((((adult periodontitis[MeSH Terms]) OR (chronic periodontitis[MeSH Terms])) OR (periodontitis[MeSH Terms])) OR (periodontal disease)) AND ((((((bacterial infection[MeSH Terms]) OR (gram negative anaerobic bacteria[MeSH Terms])) OR (periodontopathogens)) OR (periopathogenic bacteria)) OR (microorganisms)) OR (polymicrobial infection))) AND (((((((((((((((atheroscleroses[MeSH Terms]) OR (aterosclerosis[MeSH Terms])) OR (internal artery diseases[MeSH Terms])) OR (subclinical atherosclerosis)) OR (atherosclerosis pathogenesis)) OR (cardiovascular disease)) OR (C-Reactive protein)) OR (Hight-sensitivity C-Reactive protein)) OR (endothelial function)) OR (endothelial disfunction)) OR (endothelial damage)) OR (vascular endothelium))). Filters: last 10 years. We conducted a hand search for scientific articles in the following periodontal journal: *Journal of Periodontology* and completed the search with a review of the references provided in the bibliography of each of the studies to identify eligible studies that the initial search might have missed.

- **Study selection process.**

Studies were screened independently, using the same criteria, by two reviewers (IH, JM), following a three-stage selection process. In the first stage, we screened by titles in order to eliminate irrelevant publications. In a second stage, we screened by abstracts filtering by study type, study objective, follow-up period and variables assessed. The third stage

was filtered by reading the full text and selecting the full text according to the above-mentioned inclusion and exclusion criteria.

- **Data extraction.**

A table was drawn up with the main characteristics of the studies chosen: year of publication, authors, type of study, sex, age, sample size, sample distribution, periodontal parameters, variables evaluated and their measurement technique. **Table 1**, included in the Annexes section, specifies the evaluation and collection methods for each of the studies.

Specific variables

- Endothelial function by flow-mediated dilation technique (FMD): is a non-invasive method of assessing endothelial function. It assesses the ability of arteries to dilate, via the production of nitrous monoxide by the endothelium, during the reactive hyperemia phase. This is a phase of vasodilatation that occurs after a 5-minute occlusion at the level of the brachial artery by means of a cuff inflated to suprasystolic pressure. Visualisation of vasodilatation is assessed by a high-resolution ultrasound probe. FMD is expressed as a percentage change in the diameter of the artery with respect to its reference level. It is a technique that allows us to independently predict cardiovascular events in healthy subjects over the long term.

- Serum CRP level: obtaining a venous blood sample. C-reactive protein is a marker of systemic inflammation, indicative of the risk of cardiovascular disease.

- HS-CRP level: method used by venous blood sampling to detect small amounts of C-reactive protein, indicative of low-grade inflammation. Higher sensitivity to detect small changes with respect to systemic inflammation.

- **Quality assessment.**

A critical review of the selected articles was performed to assess their quality and make the final selection. Risk of bias assessment was assessed by two reviewers (IH, JJ) in order to analyse the methodological quality of the included articles. The New Castle-Ottawa scale was used to measure the quality of non-randomised experimental studies and cross-sectional observational studies.

- **Data synthesis.**

In order to summarise and compare outcome variables across studies, the mean values of the main variables were sharing according to study group. A meta-analysis could not be carried out due to the lack of randomised studies comparing both treatment groups, so the results were focused on a descriptive study of the variables.

RESULTS

- **Selection of studies.**

A total of 784 articles were obtained from the initial search process: Medline-PubMed (n=417), SCOPUS (n=254) and Web of Science (n=107). In addition, 3 additional studies were obtained through hand searching (reference list and primary sources) and 3 studies through cross searching. Of these publications, 18 were identified as potentially eligible articles by screening by titles and abstracts. Full-text articles were subsequently retrieved and assessed. As a result, 8 articles met inclusion criteria and were included in the present systematic review (Fig. 1).

- **Analysis of characteristics.**

Of the 8 articles included in the present review, 4 articles assessed endothelial function by flow-mediated dilation technique (11–14). On the other hand, of the 8 articles chosen, 6 articles analysed the serum level of CRP and Hs-CRP (12,14–18): 4 by ELISA technique: enzyme immunoassay adsorption assay (14-17) and 2 articles did not specify their method of analysis (14,17). The results regarding the evaluation of endothelial function, expressed in percentage, CRP level and serum Hs-CRP in groups of patients with chronic periodontitis compared to healthy patients are summarised in **table n°2** included in the Annexes section, together with general information such as: author, year, type of study, demographic characteristics, and sample size. The statistical significance value (p) of the differences between the group of patients with chronic periodontitis compared to healthy patients is shown in **table 2** and is considered statistically significant when its value was less than or equal to 0.05.

- **Assessment of methodological quality and risk of bias.**

An assessment of bias of the selected studies was performed using the NewCastle-Otawa scale for non-randomised studies. A low level of bias was recorded, highlighting the quality of the studies. The studies provide adequate information with sufficient scientific evidence. Control group definition bias was the item with the highest risk of bias (**table 3**).

- **Synthesis of results.**

In relation to endothelial function, 3 studies showed a significant difference ($p < 0.05$) between the group of patients with chronic periodontitis and the group of patients with healthy periodontium (11,13,14). Only one study showed an absence of significant difference with $p > 0.05$ ($p = 0.94$) (12). The mean total endothelial function value of patients with chronic periodontitis, expressed as a percentage, was: $7.21 \pm 5.58\%$. The mean total endothelial function value of patients with healthy periodontium was: $10.55 \pm 4.79\%$. Studies show a significantly lower value in the group of patients with chronic periodontitis compared to those with a healthy periodontium (11,13,14). In the study by Moura et al. (11), described an absence of significant difference in the value of endothelial function according to whether the stage of periodontitis was moderate or advanced, and whether its extent was localised or generalised. Regarding serum CRP and Hs-CRP levels, five studies found a significant difference ($p > 0.05$) between the group of patients with chronic periodontitis and the group of patients with healthy periodontium (14–18). A single study found an absence of significant difference between the case group and the control group (12). In patients with chronic periodontitis, the mean total serum CRP value was: 5.04 ± 5.67 mg/L, in comparison, the mean total serum CRP value in patients with healthy periodontium was: 2.25 ± 1.69 mg/L. Studies show a higher serum CRP level in patients with chronic periodontitis compared to patients with healthy periodontium (12,15). Next, the study by Swaroop et al. (15) found a higher mean serum CRP level in patients with chronic periodontitis than in patients with aggressive periodontitis, but the difference was not significant. In the study by Esteves-Lima et al. (18), they found a significantly higher prevalence of patients with chronic periodontitis in the group of individuals with impaired CRP compared to the group of individuals with

normal CRP ($p=0.008$). In the 50 patients with chronic periodontitis, 28 had an impaired CRP with a mean value of 9.5 ± 8.7 mg/L, and 22 had a normal CRP with a mean value of 1.4 ± 0.8 mg/L. The total mean serum CRP value in patients with chronic periodontitis was: 5.93 ± 5.22 mg/L. Furthermore, the serum CRP level in patients with chronic periodontitis was 1.72 higher than the serum CRP level in patients with healthy periodontium, with a confidence interval = 1.02-2.93. The average total serum Hs-CRP in patients with chronic periodontitis was: 2.96 ± 1.75 mg/L, compared to patients with healthy periodontium we obtained an average total of: 1.41 ± 0.47 mg/L. In the study of Ardila et al. (16) high levels of Hs-CRP (>3 mg/L) were significantly associated with chronic periodontitis ($p=0.004$). Furthermore, they described a positive correlation between the level of Hs-CRP and the level of clinical attachment (16)

DISCUSSION

Endothelial dysfunction represents an important step in the initiation and maintenance of atherosclerosis and is an important cardiovascular endpoint (19). For the diagnosis of endothelial dysfunction, the brachial artery flow-mediated dilatation technique is considered as a reference tool in vascular epidemiology and is defined as a good prognostic index of cardiovascular disease (11,20). Indeed, the assessment of endothelial function by FMD technique of the brachial artery is considered as representative of the endothelial function of the coronary arteries, according to the study by Anderson et al (21) and correlated with the carotid arteries according to the study by Kobayashi et al (22). The present systematic review approves strict exclusion criteria such as the absence of systemic diseases, since the endothelium is perceived as sensitive and affected by different systemic factors and conditions (23). The aim was to compare the endothelial function of patients with chronic periodontitis to patients with a healthy periodontium, thus assessing the influence of the systemic presence of their periodontopathogens. Of the 4 studies selected that evaluated endothelial function, 3 studies demonstrate that the presence of chronic periodontitis is related to increased endothelial dysfunction. They obtained similar results, achieving a significantly lower FMD value in patients with chronic periodontitis (11,13,14). A single study found no significant difference between patients with chronic periodontitis and patients with healthy periodontium (12). This result may be clarified by the inclusion of smokers

patients and by the parameters for defining a healthy periodontium that differ from those of the other studies. The study by Amar et al. (24) has reached the same results obtained in this review, finding a lower percentage FMD value in patients with advanced chronic periodontitis, with a statistically significant difference compared to patients with a healthy periodontium. The results of the present review are in agreement with the latest systematic review by Orlandi et al. (25), concluding that chronic periodontitis represents an independent predictor of cardiovascular events in high-risk populations. This association highlights the importance of periodontal health as an under-considered factor that increases the risk of cardiovascular events in people with heart disease. In the study by Zhou et al. (14) they evaluated the circulating level of peripheral endothelial progenitor cells (EPCs) by flow cytometry and found significantly lower circulating EPCs in patients with chronic periodontitis ($p = 0.025$) compared to patients with a healthy periodontium. The functions of EPCs were impaired in the group of patients with chronic periodontitis, confirming the evidence that chronic periodontitis affects endothelial function. Subsequently, some experimental in-vitro studies have highlighted the direct mechanisms of action of some periodontopathogens of chronic periodontitis, such as *Porphyromona Gingivalis* (*P. Gingivalis*) (26–28). Indeed, in the study of Xie et al. (28), this main periodontopathogen *P. Gingivalis* of chronic periodontitis produces severe oxidative stress of the endothelium, significantly increasing the production of reactive oxygen species, and thus the uptake of nitrous monoxide, altering the vasodilatory capacity of the endothelium. On the other hand, the benefits of non-surgical periodontal treatments on endothelial function in patients with chronic periodontitis are described. The study by Tonetti et al. (29) evaluated endothelial function and systemic inflammatory parameters at baseline and after intensive non-surgical periodontal treatment compared to standard basic periodontal treatment. They obtained a significant increase of the FMD value in percentage at 2 months and 6 months after the non-surgical periodontal treatment compared to the group of patients treated by basic periodontal treatment. This result was supported by the study of Blum et al. (30) showing a significant increase and improvement of the FMD value at 3 months for patients who had completed the non-surgical periodontal treatments (subgingival scaling and root planing, with administration of antibiotics during the first week).

Endothelial dysfunction is the result of inflammatory reactions in the vascular walls, and thus represents the earliest and most important process in the development of atherosclerosis (31). Since 2003, the American Heart Association has recommended the quantification of the Hs-CRP level to assess cardiovascular risk. Indeed, the serum CRP level correlates with the risk of cardiovascular events and plays an important role in the diagnosis. Cardiovascular risk is classified according to serum CRP concentration as low risk when it is below 1mg/L, medium risk when it is between 1 and 3mg/L and high risk when it is above 3mg/L (32). This cardiovascular risk stratification would be the same for Hs-CRP, although according to the American Heart association, values above 10mg/L are dismissed, when Hs-CRP concentration exceeds 10mg/L it loses its potential to predict cardiovascular risk (32). Of the 6 articles selected for the review that evaluated serum CRP and Hs-CRP level, 5 articles assessed a significant increase in serum CRP level in patients with chronic periodontitis (14–18). Only one study found no significant difference between patients with healthy periodontium and patients with chronic periodontitis (12). This result is explained by the definition parameters accorded to a patient with a healthy periodontium, due to patient selection in the Colombian community with a high incidence of periodontitis. A chronically elevated CRP level in patients with chronic periodontitis exacerbates the ongoing inflammatory process at the level of the atherosclerotic lesions, increasing cardiovascular and cerebrovascular risk (15). A recent systematic review by Dewan et al. (33) supports the purpose, highlighting an association between chronic periodontitis and strokes of all types (ischaemic and haemorrhagic). The study by Bozoglan et al. (1) evaluated a positive correlation between serum Hs-CRP level and some periodontopathogens such as: *P. Gingivalis*, *A. Actinomycetemcomitans*, *T. forsythus*, *P. micro*, *F. nucleatum* and *E. corrodens*. They obtained after periodontal treatments a decrease in the rate of periodontopathogens in the subgingival flora, with at the same time, a statistically significant decrease in the level of serum Hs-CRP. This study confirmed the hypothesis of an inflammatory link between the two pathologies, whereby the presence of chronic periodontitis triggers an increase in systemic inflammation. Within the limits of the present review, the inclusion of patients with toxic habits such as smokers or ex-smokers and alcoholics represents a possible bias in the evaluated parameters such as endothelial function and inflammatory mediators.

Furthermore, the lack of standardisation in the definition of chronic periodontitis and healthy periodontium affects the comparison of values between the 8 articles and represents a limit and a bias to be considered in this review. Finally, the results of this systematic review could be supported by a randomised clinical trial of patients with chronic periodontitis. A part of the patients undergoes non-surgical periodontal treatments, and we evaluate the three parameters at the same time: DMF, serum CRP level and Hs-CRP at baseline and at 3 and 6 months post-treatment. In conclusion, chronic periodontitis has an influence on the process of atherosclerotic plaque formation and development. Chronic periodontitis acts directly on the pathogenesis of atherosclerosis, being positively correlated with endothelial dysfunction by significant reduction of vasodilatory capacity. Chronic periodontitis acts indirectly on the pathogenesis of atherosclerosis by increasing the systemic inflammatory level by increasing serum Hs-CRP and CRP.

BIBLIOGRAPHY

1. Bozoglan A, Ertugrul AS, Taspinar M, Yuzbasioglu B. Determining the relationship between atherosclerosis and periodontopathogenic microorganisms in chronic periodontitis patients. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(4):233–42.
2. Paul JL, Baudin B. Pathophysiology of atherosclerosis and markers for early detection. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2009 ;39:41–50.
3. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2020;77:2751–69.
4. Van Belle E, Bauters C et al. Histoire naturelle de la rupture de plaque. *Réalités Cardiologiques*, 2006.
5. Puissant C, Abraham P, Durand S, Humeau-Heurtier A, Faure S, Rousseau P, et al. La fonction endothéliale: Rôle, méthodes d'évaluation et limites. *Journal des Maladies Vasculaires.* 2014;39:47–56.
6. Toczek J. *Caractérisation et imagerie moléculaire de la plaque d'athérome : études pré-cliniques.* Grenoble;2013.
7. Gurav AN. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(10):1000–9.

8. Ahn YB, Shin MS, Han DH, Sukhbaatar M, Kim MS, Shin HS, et al. Periodontitis is associated with the risk of subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in Korean adults. *Atherosclerosis*. 2016;251:311–8.
9. Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology* 2000. 2020;83:90–106.
10. Han E, Fritzer-Szekeres M, Szekeres T, Gehrig T, Gyöngyösi M, Bergler-Klein J. Comparison of High-Sensitivity C-Reactive Protein vs C-reactive Protein for Cardiovascular Risk Prediction in Chronic Cardiac Disease. *J Appl Lab Med*. 2022;7(6):1259–71.
11. Moura MF, Navarro TP, Silva TA, Cota LOM, Soares Dutra Oliveira AM, Costa FO. Periodontitis and Endothelial Dysfunction: Periodontal Clinical Parameters and Levels of Salivary Markers Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α , Matrix Metalloproteinase-2, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 Complex, and Nitric Oxide. *J Periodontol*. 2017;88(8):778–87.
12. Ramírez JH, Parra B, Gutierrez S, Arce RM, Jaramillo A, Ariza Y, et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: A case control study. *Aust Dent J*. 2014;59(1):29–36.
13. Punj A, Shenoy SB, Subramanyam K. Comparison of Endothelial Function in Healthy Patients and Patients With Chronic Periodontitis and Myocardial Infarction. *J Periodontol*. 2017;88(12):1234–43.
14. Zhou J, Chen S, Ren J, Zou H, Liu Y, Chen Y, et al. Association of enhanced circulating trimethylamine N-oxide with vascular endothelial dysfunction in periodontitis patients. *J Periodontol*. 2022;93(5):770–9.
15. Chandy S, Joseph K, Sankaranarayanan A, Issac A, Babu G, Wilson B, et al. Evaluation of c-reactive protein and fibrinogen in patients with chronic and aggressive periodontitis: A clinico-biochemical study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(3):ZC41–5.
16. Ardila CM, Guzmán IC. Comparison of serum amyloid a protein and C-reactive protein levels as inflammatory markers in periodontitis. *J Periodontal Implant*. 2015;45(1):14–22.
17. Gupta S, Suri P, Patil P, Rajguru J, Gupta P, Patel N. Comparative evaluation of role of hs C -reactive protein as a diagnostic marker in chronic periodontitis patients. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(3):1340.
18. Esteves-Lima RP, Reis CS, Santirocchi-Júnior F, Abreu LG, Costa FO. Association between periodontitis and serum c-reactive protein levels. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(9):e838–43.
19. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15: 11324–49.
20. Leeson P, Thome S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J, et al. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart*. 1997;78:22-27.
21. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close Relation of Endothelial Function in the Human Coronary and Peripheral Circulations. *JACC*. 1995;26:1235-1241.
22. Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: Flow-mediated dilation

- of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):13–18.
23. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: Potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:3850.
 24. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(7):1245–9.
 25. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A, et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2014;236:39-46.
 26. Farrugia C, Stafford GP, Murdoch C. Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Increase Vascular Permeability. *J Dent Res*. 2020;99(13):1494–501.
 27. Farrugia C, Stafford GP, Potempa J, Wilkinson RN, Chen Y, Murdoch C, et al. Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen Porphyromonas gingivalis. *FEBS Journal*. 2021;288(5):1479–95.
 28. Xie M, Tang Q, Nie J, Zhang C, Zhou X, Yu S, et al. Bmal1-downregulation aggravates porphyromonas gingivalis-induced atherosclerosis by encouraging oxidative stress. *Circ Res*. 2020;126:E15–29.
 29. Tonetti MS, Aiuto FD, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of Periodontitis and Endothelial Function. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(9):911-920.
 30. Blum A, Kryuger K, Mashiach Eizenberg M, Tatour S, Vigder F, Laster Z, et al. Periodontal care may improve endothelial function. *Eur J Intern Med*. 2007;18(4):295–8.
 31. Wojtkowska A, Zapolski T, Wysokińska-Miszczuk J, Wysokiński AP. The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case–control study. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):1-17
 32. Castro AR, Oliveira Silva S, Soares SC. The Use of High Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease Detection. *J Pharm Pharm*. 2018; 21:496:503.
 33. Dewan M, Pandit A, Goyal L. Association of periodontitis and gingivitis with stroke: A systematic review and meta-analysis. *Dent Med Probl*. 2023 Jan 26;61(3).

Table n°1 : Characteristics of the selected studies.

Years	Autors	Type of study	Sexe	Age	Sample size	Distribution of the sample	Periodontal parameters	Variables assessed	Measuring technique
2017	(Moura et al., 2017)	Cross-sectional study	X1 (n=24) : 13 women 11 men X2 (n=23) 15 women 8 men	X1: 46,1 ± 8,7 X2: 32,0 ± 7,1	N = 47	X1 (n=24): chronic periodontitis 25% moderate 75% advanced 45,8% localised 54,2% generalised X2 (n=23): sin chronic periodontitis	<ul style="list-style-type: none"> BOP, PD, CAL Chronic periodontitis: presence of 4 or more teeth with at least one site with PD ≥ 4mm and CAL ≥ 3mm with bleeding at the same site. 	Endothelial function as a <i>percentaje</i> .	<p>DMF</p> <ul style="list-style-type: none"> Performed by a single experienced and trained doctor, blind to the periodontal status of the patients. Controlled temperatures Patients fasted for at least 8 hours. Evaluation of FMD following (Corretti et al., 2002).
2014	(Ramírez et al., 2014)	Case control study	X1 (n=22) 17 women 5 men X1 (n=22) 17 women 5 men	X1: 43.4 ± 7.5 X2: 40.6 ± 8.6	N = 44	X1 (n=22): patients with chronic periodontitis X2 (n=22): Healthy patients	<ul style="list-style-type: none"> Healthy patient: no clinical signs, no sites with PPD>5mm, no bone loss on periapical radiograph. Chronic periodontitis: at least 10 sites with PPD > 5mm and visible bone loss on periapical radiograph. 	Endothelial function as a <i>percentaje and the CRP</i> in mg/L.	<p>DMF</p> <ul style="list-style-type: none"> Controlled temperatures Fasting patients for at least 8 hours. FMD assessment following (Corretti et al., 2002).
2017	(Swaroop et al., 2017)	Cross-sectional study	27 men 28 women	X1: 25-45 X2: 30-45 X3: 20-35	N = 55	X1 (n=20): Healthy patients X2 (n=20) : patients with chronic periodontitis X3 (n=15) : patients with agresive periodontitis	<ul style="list-style-type: none"> OHI-S, PD, CAL, BI. Healthy patient: PD < 3mm, CAL < 2mm with no clinical signs of inflammation. Chronic periodontitis: more than 30% of teeth with PD > 4mm and CAL > 2mm. 	CRP in mg/L.	<p>ELISA</p> <ul style="list-style-type: none"> 5ml of blood collected in the morning. Enzyme immunoassay adsorption assay.

Years	Autors	Type of study	Sexe	Age	Sample size	Distribution of the sample	Periodontal parameters	Variables assessed	Measuring technique
2017	(Punj et al., 2017)	Case Control study	X1 (n=40) 14 women 26 men X2 (n=40) 9 women 31 men X3 (n=40) 15 women 25 men	X1: 37,95 ± 9,10 X2: 44,48 ± 8,57 X3: 52,03 ± 8,30	N = 120	X1(n=40): Healthy patients X2(n=40): patients with severe chronic periodontitis X3(n=40): patients with myocardial infarction	<ul style="list-style-type: none"> • PPD, CAL, BOP at all 6 tooth sites and PISA. • Severe chronic periodontitis: more than 30% sites with CAL > 3mm and PD > 4mm. 	Endothelial function as a porcentaje.	<p>DMF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Performed by a single doctor. • Patient should relax 45 minutes before, without having taken caffeine or drugs in the last 24 hours.
2015	(Ardila & Guzmán, 2015)	Case Control study	X1 (n=80) 61 women 19 men X2 (n=30) 18 women 12 men	X1: 46 ± 9,4 X2: 46,1 ± 3,4	N = 110	X1(n=80): Patients with chronic periodontitis X2(n=30): Healthy patients	<ul style="list-style-type: none"> • PD, CAL, PI, BOP • Healthy patient: no evidence of initial, moderate or severe chronic periodontitis. • Moderate chronic periodontitis: ≥ 2 interproximal sites with CAL ≥ 4mm or ≥ 2 interproximal sites with PD ≥ 5mm, not on the same tooth. • Severe chronic periodontitis: ≥ 2 interproximal sites with CAL ≥ 6mm and ≥ 1 interproximal site with PD ≥ 5mm, not on the same tooth. 	hs-CRP in mg/L	<p>ELISA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enzyme immunoassay adsorption assay.

Years	Autors	Type of study	Sexe	Age	Sample size	Distribution of the sample	Periodontal paramaters	Variables assessed	Measuring technique
2020	(Gupta et al., 2020)	Case Control study	X1 45% women 55% men X2 60% women 40% men	30-60	N = 45	X1 = Healthy patients X2 = Patients with chronic periodontitis	<ul style="list-style-type: none"> Healthy patient: healthy gingiva, no changes in colour, no signs of redness, o edema or bleeding on probing. Chronic periodontitis based on parameters of:GI, IP, PD, CAL. 	<i>hs-CRP in mg/L</i>	<p>ELISA</p> <ul style="list-style-type: none"> 5ml of blood collected before the start of treatment (baseline measurement) and one month after periodontal treatment.
2020	(Esteves-Lima et al., 2020)	Cross-sectional study	X1(n=58) 41 women 17 men X2 (n=42) 35 women 7 men	X1: 39,1 ± 11,6 X2: 39,9 ± 10,8	N = 100	X1 (n=58): patients with normal CRP X2 (n=42): patients with altered CRP	<ul style="list-style-type: none"> PD, BOP, CAL at all 4 tooth sites (mesial, distal, buccal, lingual). Periodontitis: presence of ≥ 4 teeth with ≥ 1 site with PD ≥ 4mm and CAL ≥ 3mm associated with BOP. 	<i>CRP in mg/L</i>	<ul style="list-style-type: none"> Patients fasting for at least 8 hours.
2022	(Zhou et al., 2022)	Case Control study	X1(n=122) 72 women 50 men X2 (n=81) 41 women 40 men	X1: 47,47 ± 14,05 X2: 44,48 ± 13,58	N = 203	X1 (n=122) : patients with chronic periodontitis X2 (n=81) : Healthy patients	<ul style="list-style-type: none"> PD, CAL, GR, BOP y PISA Periodontitis stage III-IV: interproximal sites with worst CAL > 5mm and radiographic bone loss extending to 1/3 of the root or above. Healthy patient with intact periodontium: PD < 3mm and BOP of 10%. 	<i>Endothelial function as a percentaje and the Hs-CRP in mg/L.</i>	<p>DMF</p> <p>ELISA</p> <ul style="list-style-type: none"> Enzyme immunoassay adsorption assay. Collection in the morning.

DMF: Flow-mediated dilatation.
BOP: bleeding on probing.
PD: probing depth.
GR : gingival recession.

PPD : periodontal pocket Depth.
CAL: level of clinical attachment.
BI: bleeding index.
PI: plaque index.

OHI-S: simplified oral hygiene index.
PISA: periodontal inflammation surface.
GI: gingival index.

Tabla n°2 : Results of selected studies.

Years	Autors	Type of study	Demographic characteristics		Sample size	Case/Control groups	% DMF	Serum level CRP and Hs-CRP (mg/L)	Statistical Variable (p)-value
2017	(Moura et al., 2017)	Cross-sectional study	Sexe	Age	N = 47	Patients with chronic periodontitis X1 (n=24)	DMF hyperemia: 6,3 ± 4,8%	/	DMF hyperemia: (p) = 0.034*
			X1 (n=24) : 13 women 11 men	X1: 46,1 ± 8,7 X2: 32,0 ± 7,1			DMF after taking sublingual nitrate: 9,5 ± 3,7%		
			X2 (n=23) 15 women 8 men			Patients without chronic periodontitis X2 (n=23)	DMF hyperemia: 8,8 ± 4,3% DMF after taking sublingual nitrate: 11,8 ± 4,5%		DMF after taking sublingual nitrate: (p) = 0.049*
2014	(Ramírez et al., 2014)	Case Control study	Sexe	Age	N = 44	Patients with chronic periodontitis X1 (n=22)	DMF = 12,1 ± 10,7%	CRP = 5,8 ± 9,3 mg/L	DMF (p) = 0.94
			X1 (n=22) 17 women 5 men	X1: 43.4 ± 7.5 X2: 40.6 ± 8.6		Patients without chronic periodontitis X2 (n=22):	DMF = 12,2 ± 5,5%	CRP = 3,4 ± 3 mg/L	CRP (p) = 0.53
			X1 (n=22) 17 women 5 men						
2017	(Swaroop et al., 2017)	Cross-sectional study	Sexe	Age	N = 55	patients without chronic periodontitis X1 (n=20)	/	Medium level CRP = 1,11235 ± 0,39038 mg/L	Between X1 y X2 (p) < 0.001* Between X2 y X3 no significante
			27 men 28 women	X1: 25-45 edad X2: 30-45 edad		patients with chronic periodontitis X2 (n=20)		Medium level CRP = 3,397± 2,51177 mg/L	
						Agresive periodontitis (X=15)		Medium level CRP = 2,69227± 2,58564 mg/L	

Years	Autors	Type of study	Demographic characteristics		Sample size	Case/Control groups	% DMF	Serum level CRP and Hs-CRP (mg/L)	Statistical Variable (p)-value
2017	(Punj et al., 2017)	Case control study	Sexe	Age	N = 120	patients without chronic periodontitis X1 (n=40)	Medium DMF = 12,66 ± 8,55% Median DMF = 10.91 (5.71, 17.14)%	/	Between X1 y X2 (p) < 0.005* Between X1 y X3 (p) < 0.001* Between X2 y X3 (p) = 0.67
			X1 (n=40) 14 women 26 men	X1: 37,95 ± 9,10 X2: 44,48 ± 8,57 X3: 52,03 ± 8,30		patients with chronic periodontitis X2 (n=40)	Medium DMF = 2,29 ± 5,86 % Median DMF = 2,41 (1.56, 4.68)%		
			X2 (n=40) 9 women 31 men			patients with myocardial infarction X3 (n=40)	Medium DMF = 2,40 ± 6,84 % Median DMF = 2,78 (2,90, 6,68)%		
2015	(Ardila & Guzmán, 2015)	Case control study	Sexe	Age	N = 110	patients with chronic periodontitis X1 (n=80)	/	Hs-CRP = 4,81 ± 4,4mg/L	(p) = 0.009*
			X1 61 women 19 men	X1: 46 ± 9,4 X2: 46,1 ± 3,4		patients without chronic periodontitis X2 (n=30):		Hs-CRP = 1,59 ± 0,4mg/L	
2020	(Gupta et al., 2020)	Case control study	Sexo	Age	N = 45	patients with chronic periodontitis X1	/	Hs-CRP = 0,106 ± 0,029 mg/L	(p) < 0.005*
			X1 60% women 40% men X2 45% women 55% men	30-60		patients without chronic periodontitis X2		Hs-CRP = 0,025± 0,0393 mg/L	

Years	Autors	Type of study	Demographic characteristics		Sample size	Case/Control groups	% DMF	Serum level CRP and Hs-CRP (mg/L)	Statistical Variable (p)-value
2020	(Esteves-Lima et al., 2020)	Cross-sectional study	Sexe	Age	N = 100 Patients with chronic periodontitis (n= 50)	patients with normal CRP X1 (n=58)	/	Patients with periodontitis + normal CRP (1,4 ± 0,8 mg/L) = 22 (37,9%)	(p) < 0.008*
			X1 41 women 17 men	X1: 39,1 ± 11,6 X2: 39,9 ± 10,8		patients with altered CRP X2 (n=42)		Patients with periodontitis + altered CRP (9,5 ± 8,7 mg/L) = 28 (66,7%)	
2022	(Zhou et al., 2022)	Case Control study	Sexe	Age	N = 203	patients with chronic periodontitis X1 (n=122)	DMF = 8,17 ± 0,98%	Hs-CRP = 3,99 ± 0,83mg/L	DMF (p) = 0.005*
			X1 72 women 50 men	X1: 47,47 ± 14,05 X2: 44,48 ± 13,58		patients without chronic periodontitis X2 (n=81)	DMF = 8,54 ± 0,84%	Hs-CRP = 2,63± 0,99mg/L	Hs-CRP (p)<0.001*
			X2 35 women 7 men						
			X2 41 women 40 men						

* statistically significant difference ($p \leq 0.05$)

Table n°3: Measurement of the risk of bias of non-randomised observational studies with the NewCastle-Otawata scale - observational studies with non-randomised control group

NewCastle Otawata (NOS)	SELECTION				COMPARABILITY	EXPOSITION			Total (maximum of 9 stars)
	Case definition.	Representativeness	Selection of controls.	Definition of controls.		Comparability for main outcome and additional factors.	Ascertainment of exposure.	Same method of ascertainment for case and control.	
<i>Moura y Cols.(41)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Ramirez y Cols.(42)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Swaroop y Cols.(45)</i>	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9 ☆
<i>Punj y Cols.(43)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Ardila y Cols.(46)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Gupta y Cols. (47)</i>	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9 ☆
<i>Esteves-Limas y Cols. (48)</i>	☆	☆	☆	/	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆
<i>Zhou y Cols. (44)</i>	☆	☆	/	☆	☆☆	☆	☆	☆	8 ☆

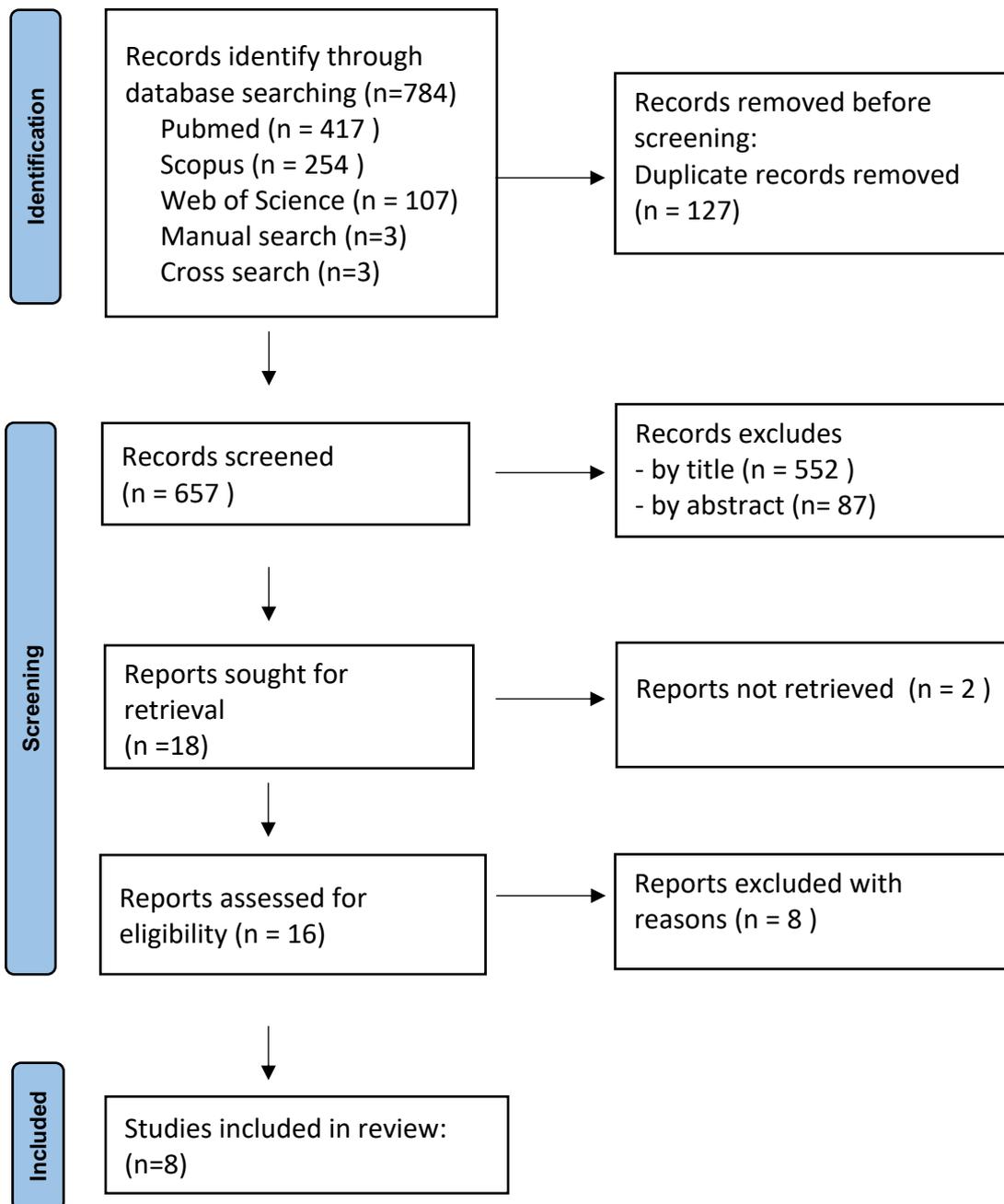


Figure n°1: PRISMA Flowchart of searching and selection process of titles during systematic review.