

# Marcadores inflamatorios de la periodontitis y su papel en la inflamación sistémica: Revisión Sistemática

## *Inflammatory markers of periodontitis and their role in systemic inflammation: A systematic review*

M. Arguimbau Coll\*, A. Serrano Stefanova \*\*, C. Jorva García de Casasola\*, S. Egidio Moreno\*\*\*, C. Omaña Cepeda\*\*\*, J. López López\*\*\*\*

### RESUMEN

**Introducción:** la Enfermedad Periodontal (EP) y las Enfermedades No Transmisibles (ENT) comparten un estado de inflamación crónica y desequilibrada. Ambas condiciones provocan respuestas inflamatorias e inmunológicas que resultan en un aumento de biomarcadores como PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL- $\beta$ , IL-10, entre otros. Este estudio tuvo como objetivo explorar la relación entre la inflamación local de la EP y la inflamación sistémica en las ENT, a través del análisis de diversos biomarcadores y su variación después del tratamiento periodontal no quirúrgico (TPNQ).

**Material y Métodos:** se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science enfocada en estudios clínicos aleatorizados que involucraran sujetos con EP y alguna ENT, tratados con TPNQ. Estos estudios debían incluir un análisis de biomarcadores en suero y/o fluido crevicular gingival (FCG) y un seguimiento clínico mínimo de un mes, publicados en inglés o español en los últimos 15 años. Para el análisis cualitativo, se evaluó cada estudio utilizando la herramienta de colaboración de Cochrane para Revisiones Sistemáticas.

**Resultados:** se seleccionaron 29 ensayos clínicos aleatorizados que relacionaban la EP con las siguientes ENT: Diabetes Mellitus tipo 2 (DMt2)/Síndrome Metabólico (SMet), enfermedades cardiovasculares (ECV), artritis reumatoide (AR) y el embarazo. Los estudios incluidos evaluaron parámetros clínicos periodontales, biomarcadores en suero, fluido crevicular gingival y/o saliva, y algunos consideraron parámetros sistémicos de las ENT.

**Conclusiones:** los resultados obtenidos y la evidencia actual indican que la inflamación local asociada a la periodontitis y la inflamación sistémica en las ENT están interconectadas a través de diversos biomarcadores. Por lo tanto, el tratamiento de la EP podría contribuir a la reducción de los niveles de estos marcadores inflamatorios.

**PALABRAS CLAVE:** “periodontitis”, “biomarcadores”, “tratamiento periodontal no quirúrgico”.

- 
- \* Máster de Medicina Cirugía e Implantología Oral. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, UFR Odontología, Campus Bellvitge. Pavelló del Govern, Feixa Llarga s/n, 09807. Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.
- \*\* Grado en Odontología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, UFR Odontología, Campus Bellvitge. Pavelló del Govern, Feixa Llarga s/n, 09807. Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.
- \*\*\* Departamento de Odontoestomatología. Facultad de Odontología, Universidad de Barcelona. Campus Universitario de Bellvitge, Barcelona, España. Grupo de Salud Oral y Sistema Masticatorio (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge) IDIBELL, Barcelona, España.
- \*\*\*\* Departamento de Odontoestomatología. Facultad de Odontología, Universidad de Barcelona. Campus Universitario de Bellvitge, Barcelona, España. / Director Facultativo Hospital Universitario de Odontología de Barcelona (Universidad de Barcelona) / Grupo de Salud Oral y Sistema Masticatorio (Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge) IDIBELL, Barcelona, España.

## ABSTRACT

**Introduction:** Periodontal disease (PD) and non-communicable diseases (NCD) share a state of chronic and imbalanced inflammation. Both conditions cause inflammatory and immunological responses that result in an increase in biomarkers such as CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL- $\beta$ , IL-10, among others. This study aimed to explore the relationship between local inflammation in PD and systemic inflammation in NCDs, through the analysis of various biomarkers and their variation after non-surgical periodontal treatment (NSPT).

**Material and Methods:** An electronic search was performed in the PubMed, Scopus and Web of Science databases focused on randomized clinical studies involving subjects with PD and any NCD, treated with NPT. These studies had to include an analysis of biomarkers in serum and/or gingival crevicular fluid (GCF) and a minimum clinical follow-up of one month, published in English or Spanish in the last 15 years. For qualitative analysis, each study was assessed using the Cochrane Collaboration Tool for Systematic Reviews.

**Results:** 29 randomized clinical trials were selected that related PD to the following NCDs: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)/Metabolic Syndrome (MetS), cardiovascular diseases (CVD), rheumatoid arthritis (RA) and pregnancy. The included studies evaluated periodontal clinical parameters, serum biomarkers, gingival crevicular fluid and/or saliva, and some considered systemic parameters of NCDs.

**Conclusions:** The results obtained and current evidence indicate that local inflammation associated with periodontitis and systemic inflammation in NCDs are interconnected through various biomarkers. Therefore, treatment of PD could contribute to the reduction of the levels of these inflammatory markers.

**KEY WORDS:** “periodontitis”, “biomarkers”, “non-surgical periodontal treatment”.

**Fecha de recepción:** 20 Noviembre 2024.

**Fecha de aceptación:** 25 Enero 2025.

M. Arguimbau Coll, A. Serrano Stefanova, C. Jorva García de Casasola, S. Egido Moreno, C. Omaña Cepeda, J. López López. *Marcadores inflamatorios de la periodontitis y su papel en la inflamación sistémica: Revisión Sistemática*. 2025; 41: 63-87.

## INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad crónica inflamatoria multifactorial asociada a la disbiosis del biofilm<sup>(1)</sup>, y caracterizada por la destrucción progresiva de los tejidos de soporte del diente<sup>(2)</sup>. Se presenta clínicamente como una pérdida de inserción gingival clínica, pérdida ósea alveolar, presencia de bolsas periodontales y sangrado<sup>(3)</sup>. Debido a sus características, es una de las principales causas de pérdida dentaria, pudiendo comprometer la masticación, la estética, la confianza en uno mismo y la calidad de vida<sup>(4)</sup>.

Es una de las patologías más frecuentes de la cavidad oral; su prevalencia oscila entre el 20-50% y aumenta con la edad, estimaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugieren que la periodontitis se encuentra en el 5-20% de los adultos de mediana edad (35-44 años)<sup>(5)</sup> y hasta en el 40% de la población de edad avanzada<sup>(6)</sup>. Su prevalencia ha seguido una tendencia creciente en las últimas décadas<sup>(7)</sup> y actualmente se posiciona como la sexta patología más pre-

valente a nivel global<sup>(6)</sup>. Diferentes grupos de la población se ven afectados de manera desproporcionada por la periodontitis<sup>(7)</sup>. La evidencia muestra una relación inversa entre el nivel socio-económico y la enfermedad periodontal<sup>(8,9)</sup>.

Según el concepto actual de la etiología multifactorial, la periodontitis viene dada por la interacción de un agente microbiano, un huésped más o menos susceptible y factores ambientales<sup>(10)</sup>. Entre los patógenos periodontales de interés se encuentra un grupo particular de especies anaerobias gram negativas que forman parte del denominado complejo rojo e incluyen a: *Porphyromonas Gingivalis*, *Tannerella Forsythia* y *Treponema Denticola*<sup>(11)</sup>. Cuanto más se acumulan estas bacterias en la superficie dental, más penetran en el surco gingival y mayor respuesta inflamatoria provocan. Por otro lado, existen factores ambientales que afectan y agravan el curso de la enfermedad como: la mala higiene oral, el tabaquismo<sup>(10)</sup>, la dieta, ciertos fármacos y el estrés<sup>(12)</sup>. Sin embargo, la agresión microbiana y los factores ambientales por sí solos no son suficientes para inducir

la aparición de la enfermedad<sup>(13)</sup>. La susceptibilidad genética e inmunitaria del paciente es de vital importancia en el curso evolutivo de la patología. La inflamación de la periodontitis se ve inducida por bacterias que activan el sistema inmunitario innato y adaptativo del huésped<sup>(14)</sup>.

La inflamación, en este caso, juega un doble papel; por una parte, se trata de una reacción fisiológica destinada a proteger al organismo contra infecciones más graves, sin embargo, cuando la inflamación se desregula y persiste, conlleva a la destrucción de los tejidos de soporte del diente. La interacción entre los patógenos periodontales y el sistema inmunitario comporta como resultado la producción y liberación de moléculas proinflamatorias<sup>(15)</sup> como el interferón (IFN)- $\gamma$ , interleucinas (IL-17, IL-1, IL-6), proteína C reactiva (PCR) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Durante el curso de la periodontitis, dichos biomarcadores se producen localmente e ingresan a la circulación sistémica pudiendo afectar órganos distantes y alterando el equilibrio del estado inflamatorio general<sup>(16)</sup>. Por lo tanto, podemos argumentar que la inflamación local asociada a la periodontitis podría convertirse en sistémica, modificando las cargas inflamatorias del organismo y, por el contrario, la inflamación sistémica podría alterar la salud periodontal<sup>(17)</sup>. En esta línea, se ha señalado que la inflamación presente en la mayoría de las enfermedades crónicas, como cardiovasculares, respiratorias, renales, articulares, Alzheimer, cáncer, diabetes mellitus y mieloma múltiple precisan de un estado base de inflamación crónica<sup>(18,19)</sup>. Dichas patologías se incluyen dentro del término de “enfermedades no transmisibles” y representan una gran amenaza para la salud ya que son la principal causa de muerte en todo el mun-

Tabla 1. Evaluación de riesgo de sesgo.

Riesgo de sesgo	Interpretación
Bajo riesgo de sesgo	Sesgo poco probable que altere significativamente los resultados
Riesgo de sesgo incierto	Sesgo que hace surgir algunas dudas acerca de los resultados
Alto riesgo de sesgo	Sesgo que debilita seriamente la confianza de los resultados

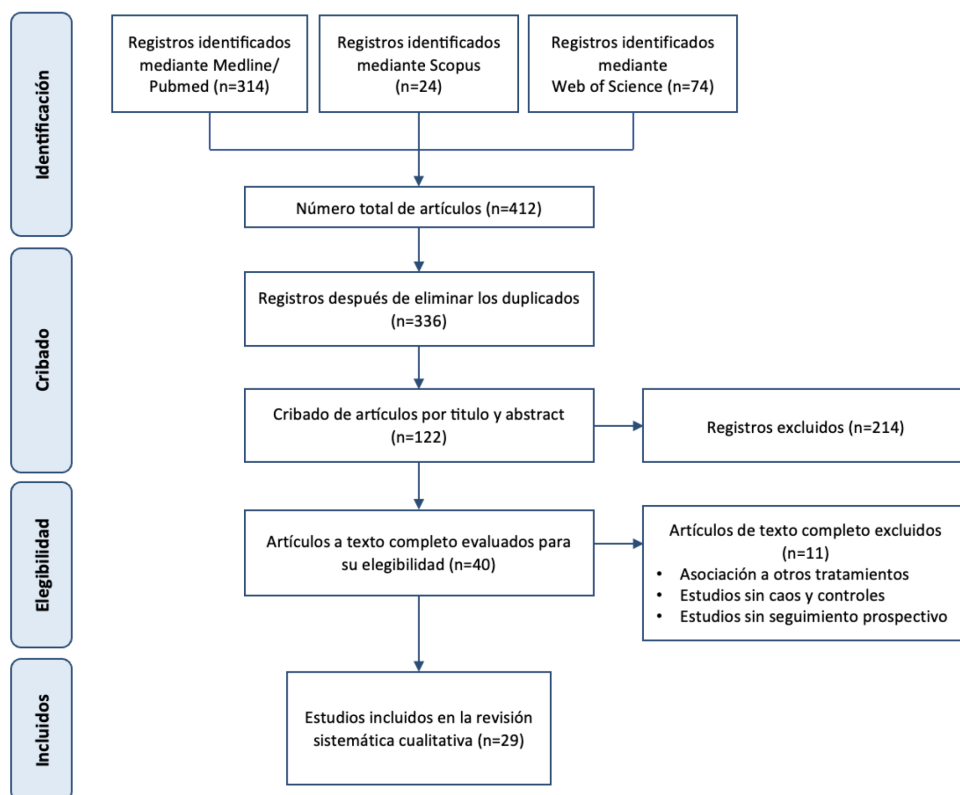


Figura 1: Diagrama de flujo.

do<sup>(19)</sup>. Se tratan de patologías de larga duración que no se transmiten a través de una infección ni a través de otras personas y que son el resultado de una combinación de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y de comportamiento. Recientemente, investigadores han introducido el concepto de “inflamación de bajo grado” (IBG)<sup>(20)</sup>, un estado inflamatorio crónico caracterizado por la elevación persistente de los niveles de los mediadores proinflamatorios.

Se ha reconocido la relación entre la inflamación periodontal y la progresión de enfermedades sistémicas

**Tabla 2.** Resumen general de los artículos seleccionados.

<b>Autor, Año</b>	<b>País</b>	<b>Título</b>
de Sousa et al., 2021 (25)	Brasil	Diabetes mellitus tipo 2 o Síndrome metabólico
Geisinger et al., 2016 (26)	Estados Unidos	Diabetes mellitus tipo 2 o Síndrome metabólico
Artese et al., 2015 (27)	Brasil	Diabetes mellitus tipo 2 o Síndrome metabólico
Montero et al., 2020 (28)	España	Diabetes mellitus tipo 2 o Síndrome metabólico
Sun et al., 2010 (29)	China	Diabetes mellitus tipo 2 o Síndrome metabólico
López et al., 2011 (30)	Chile	Diabetes mellitus tipo 2 o Síndrome metabólico
Chen L et al., 2012 (31)	China	Diabetes mellitus tipo 2 o Síndrome metabólico
Milanesi FC et al., 2023 (32)	Brasil	Diabetes mellitus tipo 2 o Síndrome metabólico
Kolte RA et al., 2023 (33)	India	Diabetes mellitus tipo 2 o Síndrome metabólico
Wang Y et al., 2020 (34)	China	Diabetes mellitus tipo 2 o Síndrome metabólico
Pham TAV et al., 2022 (35)	Vietnam	Enfermedad cardiovascular
Wang S et al., 2017 (36)	Brasil	Enfermedad cardiovascular
Koppolu et al., 2013 (37)	India	Enfermedad cardiovascular
Montenegro et al., 2019 (38)	Brasil	Enfermedad cardiovascular
Ying et al., 2014 (39)	China	Enfermedad cardiovascular
Offenbacher et al., 2009 (40)	Estados Unidos	Enfermedad cardiovascular
Hada DS et al., 2015 (41)	India	Enfermedad cardiovascular
Saffi MAL et al., 2018 (42)	Brazil	Enfermedad cardiovascular
Bokhari SA et al., 2012 (43)	Pakistan	Enfermedad cardiovascular
Lobo MG et al., 2020 (44)	Brasil	Enfermedad cardiovascular
Vidal F et al., 2009(45)	Brasil	Enfermedad cardiovascular
Seinost G et al., 2020 (46)	Austria	Enfermedad cardiovascular
Penova et al., 2015 (47)	Australia	Embarazo
Michalowicz et al., 2009 (48)	Estados Unidos	Embarazo
T Fiorini et al., 2013 (49)	Brasil	Embarazo
Caneiro-Queija L et al., 2019 (50)	España	Embarazo
Thilagar et al., 2022 (51)	India	Artritis reumatoide
Nguyen VB et al., 2021 (52)	Vietnam	Artritis reumatoide
de Pablo P et al., 2022 (53)	Reino Unido	Artritis reumatoide



**Tabla 3.** Características demográficas de los pacientes.

Autro, Año [Condición analizada]	Total Pacientes (H/M)	Grupo Tratamiento (GT) (H/M)	Grupo Control (GC) (H/M)	Edad Casos	Edad Controles	Observaciones
de Sousa et al., 2021 (25) [DM]	60 (32/28)	45 (22/23)	15 (10/5)	56.1 ± 8.7	45.3 ± 7.9	El GT se divide en 3 subgrupos normoglucémicos (NG), pre-diabéticos (PDM) y diabéticos (DM) con periodontitis. Los controles eran sanos, sin periodontitis ni condición sistémica.
Geisinger et al., 2016 (26) [DM]	475 (255/220)	240 (133/107)	235 (122/113)	56.8 ± 10.6	58.1 ± 9.4	GT y GC sufrían DMt2 y periodontitis
Artese et al., 2015 (27) [DM]	24 (11/13)	12 (6/6)	12 (5/7)	52.0 ± 3.3	54.4 ± 5.8	GT y GC sufrían DMt2 y periodontitis
Montero et al., 2020 (28) [DM]	63 (44/19)	32 (22/10)	31 (22/9)	56.7 ± 6.5	58.3 ± 5.8	GT y GC sufrían SMet y periodontitis estadio III-IV
Sun et al., 2010 (29) [DM]	186 (107/79)	156 (90/66)	30 (17/13)	56.63 ± 11.18	55.21 ± 9.95	El GT se divide en 3 subgrupos, intolerantes a la glucosa (IGL), DMt2 sin enfermedad macrovascular (DM1) y DMt2 con enfermedad macrovascular (DM2). Cada uno de estos grupos se divide en 2: los que reciben tratamiento y los que no. Los controles eran pacientes sanos
López et al., 2011 (30) [DM]	165 (46/119)	82 (24/58)	83 (22/61)	54.13 ± 8.8	56.33 ± 8.9	GT y GC sufrían SMet y periodontitis estadio III-IV
Chen L et al., 2012 (31) [DM]	134 (68/66)	89 (45/44)	45 (23/22)	58.89 ± 10.42	63.2 ± 8.51	GT y GC sufrían DMt2 >1 año, sin cambios en tto diabético en los 2 meses anteriores y sin ninguna complicación diabética y periodontitis crónica
Milanesi FC et al., 2023 (32) [DM]	158 (72/86)	79 (36/43)	79 (41/38)	53.97 ± 5.52	55.56 ± 4.90	GT y GC sufrían SMet y periodontitis moderada y severa III-IV, grados B-C
Kolte RA et al., 2023 (33) [DM]	60 (35/25)	30	30	53 ± 7.48		GT y GC sufrían DMt2 y periodontitis estadio III
Wang Y et al., 2020 (34)	58 (33/25)	29 (17/12)	29 (16/13)	64.4 ± 9.3	64.7 ± 8.3	GT y GC sufrían DMt2 y periodontitis
Pham TAV et al., 2022 (35) [DM]	40 (40/0)	20 (20/0)	20 (20/0)	53,5 ± 8,0	55,1 ± 6,8	GT y GC eran fumadores, sufrían DMt2 y periodontitis moderada severa
Wang S et al., 2017 (36) [DM]	39 (26/13)	19 (12/7)	20 (14/6)	61.58 ± 4.69	61.90 ± 6.75	GT y GC sufrían DMt2 y periodontitis
Koppolu et al., 2013 (37) [EC]	40 (30/10)	20 (15/5)	20 (15/5)	56.13 ± 6.86	55.80 ± 6.62	GT y GC sufrían ECV y periodontitis
Montenegro et al., 2019 (38)	82 (38/44)	39 (8/31)	43 (30/13)	58.4 ± 9.2	60.8 ± 8.5	GT y GC sufrían enfermedad coronaria y periodontitis

Tabla 3. (continuación)

[EC]						
Ying et al., 2014 (39) [EC]	75 (60/15)	40 (33/7)	35 (27/8)	62.11 ± 9.30	62.48 ± 12.24	GT y GC sufrían enfermedad coronaria y periodontitis
Offenbacher et al., 2009 (40) [EC]	303 (241/62)	151 (129/22)	152 (112/40)	59.5 ± 9.14	59.8 ± 8.70	GT y GC sufrían ECV y periodontitis
Hada DS et al., 2015 (41) [EC]	55 (39/16)	30 (18/12)	25 (21/4)	60.43 ± 10.31	60.21 ± 9.23	GT y GC sufrían una enfermedad coronaria y periodontitis
Saffi MAL et al., 2018 (42) [EC]	69 (52/17)	31 (24/7)	38 (28/10)	58.6 ± 8.5	61.7 ± 8.3	GT y GC sufrían una enfermedad coronaria estable y periodontitis severa
Bokhari SA et al., 2012 (43) [EC]	317 (173/27)	212 (85/15)	105 (88/12)	49.0 ± 0.6	50.1 ± 0.9	GT y GC sufrían una enfermedad coronaria y periodontitis
Lobo MG et al., 2020 (44) [EC]	48 (34/14)	24 (16/8)	24 (18/6)	52.7 ± 9.3	54.6 ± 6.7	GT y GC sufrieron un IAM con elevación del segmento ST y periodontitis severa
Vidal F et al., 2009(45) [EC]	22 (13/9)	11 (6/5)	11 (7/4)	48.9 ± 3.9	49.7 ± 6	GT y GC sufrían HTA primaria grave refractaria y periodontitis
Seinost G et al., 2020 (46) [EC]	89 (75/14)	59 (50/9)	30 (25/5)	59.15±8.2	59 ± 8.4	GT y GC sufrían enfermedad arterial periférica y periodontitis
Penova et al., 2015 (47) [E]	79 (0/79)	40 (0/40)	39 (0/39)	31.9 ± 5.4	31.7 ± 5.0	Todas las mujeres que participaron en el ensayo se encontraban entre las 12-20 semanas de gestación y padecían periodontitis
Michalowicz et al., 2009 (48) [E]	796 (0/796)	402 (0/402)	394 (0/394)	NR	NR	Todas las mujeres que participaron en el ensayo se encontraban entre las 13-16 semanas de gestación y padecían periodontitis.
T Fiorini et al., 2013 (49) [E]	60 (0/60)	27 (0/27)	30 (0/30)	26.56 ± 4.46	27.20 ± 4.65	Todas las mujeres que participaron en el ensayo se encontraban máximo a las 20 semanas de gestación y padecían periodontitis
Caneiro-Queija L et al., 2019 (50) [E]	40 (0/40)	20 (0/20)	20 (0/20)	32.14 ± 4.27	32.25 ± 4.21	Mujeres gestantes hasta la semana 24 de gestación y con periodontitis estadio II grado B
Thilagar et al., 2022 (51) [AR]	28 (5/23)	13 (4/9)	15 (1/14)	38.8 ± 9.2	46.73 ± 13.5	GT y GC sufrían AR y periodontitis
Nguyen VB et al., 2021 (52) [AR]	82 (74/8)	41 (36/5)	41 (38/3)	52.9 ± 8.2	51.9 ± 9.0	GT y GC sufrían AR y periodontitis
de Pablo P et al., 2022 (53) [AR]	60 (15/45)	30 (10/20)	30 (5/25)	59	57	GT y GC sufrían AR y periodontitis

[DM]: Diabetes mellitus tipo 2 o Síndrome metabólico; [EC]: Enfermedad cardiovascular; [E]: Embarazo; [AR]: Artritis reumatoide.

crónicas mediante la presencia de la IBG. En el curso de la periodontitis, los niveles de biomarcadores locales aumentan y pasan al torrente sanguíneo, perpetuando de esta manera el nivel de IBG, que a su vez se considera un factor de riesgo para las enfermedades sistémicas crónicas<sup>(21)</sup>. En este sentido, se podría relacionar la periodontitis con la patogenia de la inflamación sistémica. Este nuevo concepto podría explicar el vínculo existente entre la periodontitis y ciertas comorbilidades sistémicas.

Igualmente, conviene recordar la relación descrita por varios autores entre el componente microbiano de la enfermedad periodontal con la evolución de distintas patologías. Se ha visto que a partir de los agentes patógenos periodontales y sus mecanismos de acción que permiten reacciones inmuno-inflamatorias en lugares distantes a través del torrente sanguíneo, pueden causar bacteriemias o infecciones en órganos determinados. A pesar de la relación existente entre los agentes microbianos periodontales y las enfermedades sistémicas, el ámbito microbiológico queda fuera del alcance de esta revisión sistemática.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Estrategia de búsqueda y pregunta pico

La revisión sistemática se ha diseñado según la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses)<sup>(22)</sup> utilizando el siguiente modelo PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultado). Población (P): Pacientes con enfermedad periodontal y enfermedades no transmisibles o embarazo; Intervención (I): Realización de terapia periodontal no quirúrgica; Comparación (C): No realización de terapia periodontal; Resultado (O): Cambios en los marcadores inflamatorios. Por lo tanto, la pregunta PICO que se ha formulado es la siguiente: ¿Cuáles son y cómo se modifican los biomarcadores (O) en pacientes con enfermedad periodontal y enfermedades no transmisibles o embarazo (P) después de la realización (I) o no de terapia periodontal no quirúrgica (C)?

### Criterios de elección

Se han incluido dentro de la revisión los estudios que cumplen los criterios de inclusión mencionados a continuación, asimismo, se han excluido todos los que no los cumplían.

**Figura 2.**

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Otros	Total
de Sousa et al., 2021 (25)	+	+	?	+	+	+	+	+
Geisinger et al., 2016 (26)	+	?	+	+	+	+	?	+
Artese et al., 2015 (27)	+	+	+	?	+	+	+	+
Montero et al., 2020 (28)	+	+	+	+	+	+	+	+
Sun et al., 2010 (29)	+	+	?	+	+	+	+	+
López et al., 2011 (30)	+	+	+	+	+	+	+	+
Chen L et al., 2012 (31)	?	+	+	?	+	+	+	?
Milanesi FC et al., 2023 (32)	+	+	+	+	+	+	+	+
Kolte RA et al., 2023 (33)	+	+	?	+	+	+	+	+
Wang Y et al., 2020 (34)	+	+	+	+	+	+	+	+
Pham TAV et al., 2022 (35)	+	+	+	+	+	+	+	+
Wang S et al., 2017 (36)	+	+	?	?	+	+	+	?
Koppolu et al., 2013 (37)	+	+	+	+	+	+	+	+
Montenegro et al., 2019 (38)	+	+	+	+	+	+	+	+
Ying et al., 2014 (39)	+	+	+	+	+	+	+	+
Offenbacher et al., 2009 (40)	+	+	+	+	+	+	+	+
Hada DS et al., 2015 (41)	+	+	+	+	+	+	+	+
Saffi MAL et al., 2018 (42)	?	+	+	+	+	+	?	+
Bokhari SA et al., 2012 (43)	?	+	+	+	+	?	?	?
Lobo MG et al., 2020 (44)	+	?	+	+	+	+	?	+
Vidal F et al., 2009 (45)	+	+	+	+	+	+	+	+
Seinost G et al., 2020 (46)	+	+	+	+	?	+	+	+
Penova et al., 2015 (47)	+	+	+	+	+	+	+	+
Michalowicz et al., 2009 (48)	+	?	+	+	+	+	+	+
T Fiorini et al., 2013 (49)	+	+	+	+	+	+	+	+
Caneiro-Queija L et al., 2019 (50)	+	+	+	+	?	+	+	+
Thilagar et al., 2022 (51)	+	+	+	+	+	+	+	+
Nguyen VB et al., 2021 (52)	+	+	+	+	+	+	+	+
de Pablo P et al., 2022 (53)	+	+	+	+	+	+	+	+

- D1:** Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección)  
**D2:** Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)  
**D3:** Cegamiento de los participantes y los examinadores (sesgo de realización)  
**D4:** Cegamiento de la evaluación del resultado (sesgo de detección)  
**D5:** Seguimiento de resultados incompletos (sesgo de desgaste)  
**D6:** Reporte selectivo de datos (sesgo de resultados)

### Criterios de inclusión

-Ensayos clínicos aleatorizados que incluían sujetos humanos de 18 años en adelante, que pade-

Tabla 4. Parámetros evaluados y tipos de tratamiento.

Artículo, Año	Tipo de muestra	Parámetros Periodontales	Condición Sistémica	Biomarcadores	Grupo Tratamiento (GT)	Grupo Control (GC)
de Sousa et al., 2021 (25)	Sérum, FCG y saliva	BOP, IGS, IP, PIC, PDS	DMt2	IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-5, IL-4, IL-10, IFN-γ, TNF-α	IHO + RAR en 1 sesión de 120 minutos	No se les realizó ningún tipo de tratamiento
Geisinger et al., 2016 (26)	Sérum	BOP, IGS, IP, PIC, PDS	DMt2(HbA1c, IMC, GA, IA)	PCR, E-selectina, TNF-α, VCAM, ICAM, IL-6, IL-8, IL-10	RAR en 1 sesión de 180 minutos	No se les realizó ningún tipo de tratamiento
Artese et al., 2015 (27)	Sérum	BOP, IGS, IP, PIC, PDS	DMt2	IL-6, IL-17A, IL-8, TNF-α, MCP-1	IHO + RS + RAR en 2 sesiones de 120 minutos	IHO + "RS" en 1 sesión de 60 minutos
Montero et al., 2020 (28)	Sérum	BOP, IGS, IP, PIC, PDS	SMet (HbA1c, IA, HOMA2, FI)	IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, PCR	IHO + RAR + ATB en 2 sesiones	IHO + RS + placebo
Sun et al., 2010 (29)	Sérum	BOP, IGS, IP, PIC, PDS	DMt2(HbA1c y adiponectina)	PCR, TNF-α y IL-6	IHO + RAR + ATB (tinidazole 1g y Ampicilina 0.25g)	No se les realizó ningún tipo de tratamiento
López et al., 2011 (30)	Sérum	BOP, IP, PIC, PDS	SMet (PA, IMC, HDL, TGC, GLU)	PCR y fibrinógeno	IHO + RS + RAR + ATB (amoxicilina y metronidazol)	IHO + RS + 2 placebos
Chen L et al., 2012 (31)	Sérum	IP, BOP, PDS, GR, PIC	SMet (HbA1c, GLU, CT, TGC, GA HDL, LDL)	PCR y TNF-α	1. RAR + RS + IHO inicial y a los 3 meses 2. RAR + RS + IHO inicial y a los 3 meses solo RS	No se les realizó ningún tipo de tratamiento
Milanesi FC et al., 2023 (32)	Sérum	IP, GBI, BOP, PDS, PIC, PISA	DMt2 >1 año (HbA1c, CT, HDL, GA, PA, IMC, PA, HOMA)	PCR	RAR + IHO 4 sesiones semanales (manual I ultrasónico) y otros tratamientos dentales	No se les realizó ningún tipo de tratamiento
Kolte RA et al., 2023 (33)	Sérum	PDS, PIC, BOP	SMet (GA, GLU, HbA1c)	PCR, TNF-α y IL-10	IHO + RS + RAR 3, 6, 12 meses	IHO + RS en 3, 6, 12 meses
Wang Y et al., 2020 (34)	Sérum	IP, BOP, PDS, GR, PIC OHI	DMt2 (HbA1c, PA, NT-proBNP)	PCR e IL-6	RAR	IHO
Pham TAV et al., 2022 (35)	Sérum	IP, RG, BOP, PDS, PICL	DMt2 y fumadores (HbA1c, GA)	PCR	IHO + RAR + CHX 0'05%	IHO + RS + CHX 0'05%
Wang S et al., 2017 (36)	Sérum	PDS, PIC	DMt2 (HbA1c, FGF21, adiponectina)	PCR, TNF-α y IL-6	IHO + RS + RAR 2 sesiones 1 por semana +	No se les realizó ningún tipo de

cían periodontitis asociada con una enfermedad no transmisibles o mujeres en gestación.

-Estudios que utilizaron la terapia periodontal no quirúrgica como monoterapia, sin otras intervenciones físicas complementarias o sin cirugía periodontal.

-Estudios sin tratamiento, instrucciones de higiene oral o raspado supragingival como control

-Estudios que informaron de los parámetros clínicos y bioquímicos de 1 mes de seguimiento mínimo, posterior al tratamiento.

-Publicaciones de los últimos 15 años, en español o inglés.

Criterios de exclusión

-Metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios de

cohortes, estudios en animales o in vitro, reportes de casos u opiniones de expertos.

-Estudios sin datos disponibles y estudios con una antigüedad superior a 15 años.

-Aquellos estudios que no cumpliesen los requisitos de inclusión.

Fuentes y estrategia de búsqueda

Se ha realizado una búsqueda electrónica en las bases de datos: The National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed), Scopus (Elsevier) y Web of Science desde enero de 2009 hasta el agosto de 2024.

La estrategia de búsqueda digital se ha basado en la utilización de términos libres asociado al uso de operadores booleanos AND y OR, combinando las siguientes palabras clave: (“Periodontal Therapy” OR “Periodontal Treatment”) AND (“Inflammatory Mediators”) AND (“Diabetes Mellitus” OR “Cardiovascular Disease” OR “Rheumatoid Arthritis” OR “Pregnancy Outcome”).

Para llevar a cabo una búsqueda más exhaustiva, se realizaron búsquedas separadas para cada condición sistémica, modificando el último término de búsqueda por la condición correspondiente. Por ejemplo, se utilizó la siguiente pauta para diabetes mellitus: (“Periodontal Therapy” OR “Periodontal Treatment”) AND (“Inflammation Mediators”[Mesh]) AND (“Diabetes Mellitus”[Mesh]). Añadiendo restricciones para mayores de edad y publicados en los últimos 15 años.

La investigación se ha completado a través de una selección manual de las referencias mencionadas en los artículos y revisiones seleccionadas.

Selección de estudios

Se han seleccionado estudios publicados en los

últimos 15 años que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión especificados anteriormente. También se ha tenido en cuenta su nivel de evidencia científica según los criterios de la SORT (The Strength-of-Recommendation Taxonomy) (23) y sólo se han seleccionado los artículos que pertenecen al 2, concretamente solo ensayos clínicos aleatorizados y se han descartado los de baja evidencia clasificados en el nivel 3, juntamente con los metanálisis y las revisiones sistemáticas, clasificadas en el nivel 1.

Un autor y un revisor analizaron de forma independiente los artículos obtenidos a partir de la estrategia de búsqueda. La selección de artículos se realizó a partir de la búsqueda inicial, tras la cual se aplicaron los criterios de inclusión y excluyendo aquellos artículos que no los cumpliesen, filtrando los artículos por título, abstract y texto completo, con la finalidad de obtener los artículos que se incluyeron en la revisión.

### Extracción de datos y método de análisis

Los datos de los distintos artículos se han obtenido mediante una tabla de extracción de datos (tabla 4). Siempre que ha sido posible se han extraído los siguientes datos de los estudios seleccionados: autores, año de publicación, país de origen, diseño del estudio, demografía de la población participante, parámetros periodontales, condición sistémica, y resultados basados en los biomarcadores según los procedimientos realizados en el grupo control y el grupo tratamiento.

Tabla 4. (continuación)

					otros tratamientos dentales (extracciones y oclusión)	tratamiento
Koppolu et al., 2013 (37)	Sérum	OHI-S, PDS	Enfermedad cardiovascular	PCR y TNF- $\alpha$	RAR 1 vez por semana durante 3 semanas	No se les realizó ningún tipo de tratamiento
Montenegro et al., 2019 (38)	Sérum	BOP, IP, IGS, PIC, PDS, RG	Enfermedad coronaria (HbA1c, IMC, PA, TGC, HDL)	PCR, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ y INF- $\gamma$	IHO + RS + RAR 4 sesiones	IHO + RS en 1 sesión
Ying et al., 2014 (39)	Sérum	IGS, IP, PIC, PDS	Enfermedad coronaria (GLU, CT, TG, LDL, WBC)	TNF- $\alpha$ , IL-6 y PCR	IHO + RS + RAR 4 sesiones	IHO
Offenbacher et al., 2009 (40)	Sérum y FCG	BOP, PIC, PDS	Enfermedad cardiovascular	PCR en sérum y IL-1 $\beta$ en FCG	IHO + RAR	IHO
Hada DS et al., 2015 (41)	Sérum	RG, IP, BOP, PDS, PIC	Enfermedad coronaria (PA, CT, TGL, HDL, LDL y VLDL) (leucocitos totales, linfocitos y neutrófilos) (RR, pulso)	PCR	RAR	No se les realizó ningún tipo de tratamiento
Saffi MAL et al., 2018 (42)	Sérum	IP, RG, PDS, BOP, PIC	Enfermedad coronaria estable (HbA1c, GLU, CT, TGC, GA HDL, LDL, PA)	PCR, P-selectina, VCAM, ICAM	IHO + RS + RAR 4 sesiones	IHO + RS
Bokhari SA et al., 2012 (43)	Sérum	BOP, PDS, PIC	Enfermedad coronaria	PCR, fibrinógeno y WBC	RAR	No se les realizó ningún tipo de tratamiento
Lobo MG et al., 2020 (44)	Sérum	PP, PDS, BOP, PIC	IAM con elevación del segmento ST (VME, HbA1c, GLU, CT, TGC, GA HDL, hematocrito leucocitos, linfocitos, plaquetas, troponina, CK-MB)	PCR, fibrinógeno, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10	IHO + RS + RAR	No se les realizó ningún tipo de tratamiento
Vidal F et al., 2009(45)	Sérum	IP, BOP, PDS, PIC	HTA primaria grave refractaria	PCR, IL-6 y fibrinógeno	IHO + RS + RAR	No se les realizó ningún tipo de tratamiento
Seinost G et al., 2020 (46)	Sérum, FCG	IP, BOP, PDS, PIC	Enfermedad arterial periférica (inflamación vascular, (HbA1c, TGC, GA HDL, LDL, leucocitos, PA)	PCR, IL-6, MMP-8	1: RAR + RS + IHO + ATB (500 mg amoxicilina + 125 mg ácido clavulánico y 500 mg metronidazol) 2: RAR + RS + IHO	IHO
Penova et al., 2015 (47)	FCG	BOP, PIC, PDS	Embarazo (peso del neonato en PTB, LBW y SGA)	IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17, TNF-TNF- $\alpha$ , MCP-1	IHO + RS + RAR 3 visitas de 1 hora	No se les realizó ningún tipo de tratamiento
Michalowiec et al., 2009 (48)	Sérum	BOP, PIC, PDS, RG	Embarazo (peso del neonato)	PCR, PGE2, MMP-9, fibrinógeno, endotoxina, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$	IHO + RAR antes de la 21ª semana de gestación + mantenimiento mensual	No se les realizó ningún tipo de tratamiento
T Fiorini et al., 2013 (49)	Sérum, FCG, saliva	IP, IGS, BOP, PIC	Mujeres gestantes encontraban máximo a las 20 semanas	IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF- $\alpha$	IHO + RS + RAR	IHO + RS 1hora
Caneiro-Queija L et al., 2019 (50)	Sérum	IP, PDS, PIC, BOP	Mujeres gestantes hasta la semana 24 (microbiología, peso del	IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$	IHO + RS + RAR	IHO + RS

### Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo

Para determinar la calidad metodológica de los artículos incluidos en esta revisión sistemática, autora y revisor evaluaron independientemente la calidad de cada estudio mediante la herramienta de colaboración del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas e Intervenciones versión



Tabla 4. (continuación)

			neonato o parto prematuro)			
Thilagar et al., 2022 (51)	Sérum	BOP, PIC, IP, PDS	AR (FR y DAS-28)	PCR y Anti-CCP anticuerpos	IHO + RS + RAR	IHO
Nguyen VB et al., 2021 (52)	Sérum	BOP, IP, PIC, PDS, OHI-S	AR (FR, DAS28-PCR, VSG, ACPA)	PCR y VSG	IHO + RAR	IHO
de Pablo P et al., 2022 (53)	Placa, FCG, Saliva	IPI, RG, BOP, PDS, PIC	AR (articulaciones inflamadas y dolorosas, FR, DAS28)	PCR y VSG	IHO + RS + RAR	IHO

FCG: fluido crevicular gingival // BOP: sangrado al sondaje // PIC: pérdida de inserción clínica // IGS: índice gingival de sangrado // IP: índice de placa // PDS: profundidad de sondaje // OHI-S: oral hygiene index simplified // RG: recesión gingival // HbA1c: hemoglobina glicosilada // IMC: índice de masa corporal // GA: glucosa en ayunas // IA: insulina en ayunas // HOMA2: modelo de evaluación de la homeostasis // FL: fracciones lipídicas // PA: presión arterial // HDL: lipoproteína de alta densidad // TGC: triglicéridos // GLU: glucosa // CT: colesterol total // LDL: lipoproteínas de baja densidad // WBC: recuento de glóbulos blancos // PTB: parto prematuro // LBW: bajo peso del neonato // SGA: pequeño para la edad gestacional // FR: factor reumatoide // DAS-28: puntuación de la actividad de la enfermedad // IHO: instrucciones higiene oral // RS: raspado supragingival // RAR: raspado y alisado radicular // ATB: antibiótico // VSG: velocidad de sedimentación globular // NT-proBNP: péptido natriurético // APN: adiponectina // FGF21: factor de crecimiento de fibroblastos-21 // RR: frecuencia respiratoria // VMF: vasodilatación mediada por flujo // ACPA: autoanticuerpos antiproteína citrulinada // PISA: Periodontal Inflamed Surface Area.

5.1.0.<sup>(24)</sup> utilizando siete dominios: sesgo de selección, sesgo de asignación, ciego de los participantes y el personal, ciego de los evaluadores de resultados, datos incompletos, notificación selectiva de resultados y otros sesgos como conflictos de intereses. Cada uno se ha clasificado como de bajo riesgo, alto riesgo o riesgo incierto (representados por un verde (+), un rojo (-) y un amarillo (?), respectivamente).

RESULTADOS

Selección y descripción de los estudios

Un total de 412 artículos fueron extraídos de la búsqueda electrónica. De estos, 76 fueron eliminados por ser registros duplicados, lo que dejó 336 estudios para el proceso de cribado. En una primera etapa, 214 artículos fueron descartados tras la revisión de títulos y resúmenes, quedando 122 para una evaluación más detallada mediante lectura completa. De estos, 40 estudios pasaron a ser evaluados en texto completo. Sin embargo, 11 de ellos fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos. Finalmente, se incluyeron 29 artículos en la revisión sistemática (Tabla 2).

La Figura 1 muestra el diagrama de flujo de PRISMA con el proceso de evaluación y selección de los estudios incluidos.

Evaluación del riesgo de sesgo

Tras realizar el análisis cualitativo individual, trece estudios (45%) obtuvieron bajo riesgo de sesgo, seguido de tres estudios que mostraron riesgo incierto (10%) y trece estudios alto riesgo de sesgo (45%) (Figura 2). Dados los resultados del análisis de riesgo de sesgo, el contenido de los artículos seleccionados fue relevante para el desarrollo de la presente revisión.

Características de los estudios

Para llevar a cabo el análisis cualitativo de los resultados, se crearon tres tablas de resultados en las que se recogió toda la información seleccionada de cada artículo.

La primera tabla introdujo el autor, año, país y revista de publicación además del título del artículo en cuestión. La segunda trató las características generales de cada estudio: número total de participantes, cantidad de casos y controles y rangos de edad correspondientes. La tercera tabla resumió el tipo de muestra utilizada para evaluar los biomarcadores, los parámetros periodontales clínicos, la enfermedad sistémica, los biomarcadores evaluados y los tratamientos que se realizó tanto a los casos como a los controles. Y finalmente la última tabla resumió los hallazgos relevantes para los parámetros periodontales, condición sistémica y biomarcadores.

Un total de 3.707 sujetos fueron estudiados en los 29 artículos incluidos, de los cuales 2023 fueron casos y 1684 controles. En cuanto al sexo, 1972 (53%) fueron mujeres, mientras que 1735 (47%) hombres. El rango de edad se situaba entre 22,1 y 74,7 años, con una media de 55,2 ± 9,42 años, sin tener en cuenta el estudio de Michalowicz et al.<sup>(48)</sup>, quien no aporta información sobre la edad de los participantes. Se añaden observaciones y clarificaciones en referencia a la clasificación y distribución de los participantes dentro de cada grupo. Cuatro de los estudios<sup>(25,29,31,46)</sup> incluyeron subgrupos dentro de los grupos tratamiento (Tabla 3).

**Tabla 5. Resultados según Enfermedad Periodontal, Condición Sistémica y Biomarcadores.**

<b>Autor, Año [Seguimiento]</b>	<b>Resultados Periodontales</b>	<b>Resultados Condición Sistémica</b>	<b>Resultados Biomarcador</b>
de Sousa et al., 2021 (25) [1 mes]	Todos los valores periodontales evaluados presentaron una reducción estadísticamente significativa de sus valores (todos sus $P < 0.01$ )	NR	Se observó una reducción significativa para los tres subgrupos del GT de IL-1β (saliva, FCG y serum) ( $P < 0.01$ ) y de IFN-γ (FCG) (NGp=0.01, PDMp=0.01, DMp=0.05). Se redujeron también los valores IL-2 (FCG) del subgrupo NG ( $P = 0.02$ ), de IL-8 (serum) para DM ( $P = 0.03$ ), de IL-4 (FCG) para PDM ( $P = 0.03$ ) y de TNF-α (FCG) para NG ( $P = 0.05$ )
Geisinger et al., 2016 (26) [6 meses]	Tanto PDS, como PIC como BOP obtuvieron mejoras estadísticamente significativas ( $P < 0.0001$ ) en el GT.	Los parámetros relacionados con la DM no presentaron reducciones significativas individualmente, se redujeron ligeramente en ambos grupos, siendo más acentuada la diferencia en el GT. Entre las variables relacionadas con la DMt2, el cambio medio de 6 meses en la glucosa en ayunas se correlacionó significativamente con el cambio en HbA1c, tanto en los grupos de tratamiento ( $r = 0.43$ ; $P < 0.0001$ ) como de control ( $r = 0.44$ ; $P < 0.0001$ ), mientras que el cambio en la IA se correlacionó con el cambio en la GA solo en el grupo de tratamiento ( $r = 0.40$ ; $P < 0.0001$ ).	Los biomarcadores no obtuvieron cambios significativos individualmente, pero al correlacionarse con los parámetros periodontales y las variables de la condición sistémica, se observaron relaciones estadísticamente significativas como: PCR con IMC ( $r = 0.48$ ; $P < 0.0001$ ). La selectina E con: 1) HbA1c ( $r = 0.19$ ; $P < 0.0001$ ); 2) IMC ( $r = 0.17$ ; $P < 0.0001$ ); 3) GA ( $r = 0.24$ ; $P < 0.0001$ ); 4) IA ( $r = 0.36$ ; $P < 0.0001$ ); y 5) PCR ( $r = 0.19$ ; $P < 0.0001$ ). IL-6 con: 1) PCR ( $r = 0.53$ ; $P < 0.0001$ ); 2) E-selectina ( $r = 0.27$ ; $P < 0.0001$ ); 3) FI ( $r = 0.26$ ; $P < 0.0001$ ); 4) TNF-α ( $r = 0.28$ ; $P < 0.0001$ ); y 5) IMC ( $r = 0.40$ ; $P < 0.0001$ ).
Artese et al., 2015 (27) [6 meses]	Ambas terapias obtuvieron mejoras significativas en todos los parámetros clínicos, excepto PIC en el GC ( $P = 0.06$ ). Las mejoras en BOP ( $P = 0.005$ ) y PDS ( $P = 0.005$ ) fueron más pronunciadas en GT, con una ganancia significativa en PIC ( $P = 0.006$ )	NR	No se registraron diferencias significativas en niveles séricos de IL-8, IL-17A y TNF-α. Hubo una reducción significativa IL-6 en el GT ( $P < 0.001$ ), pero no en el GC ( $P = 0.33$ ). Los niveles de MCP-1 se redujeron en ambos grupos (GTp=0.01) (GCp=0.03)
Montero et al., 2020 (28) [3-6 meses]	El GT obtuvo valores más bajos de IP ( $P = 0.003$ ), BOP ( $P < 0.001$ ) y PDS ( $P < 0.001$ ), además de una significativa ganancia de PIC ( $P < 0.001$ ) en comparación con el GC	Los niveles de HbA1c se redujeron considerablemente en el GT a los 3 meses. Los valores de PA también se redujeron en este grupo a los 6 meses. Los valores de GA, IA, HOMA2 y FL no mejoraron en ningún grupo.	Los niveles de PCR se redujeron en el GT a los 3 meses ( $P = 0.001$ ) y a los 6 meses ( $P = 0.004$ ) pero no en el GC. Se observan reducciones de IL-1β y TNF-α pero no de IL-6 ni de IL-8
Sun et al., 2010 (29) [3 meses]	Todos los valores periodontales disminuyeron en el GT, con valores estadísticamente significativos ( $P < 0.001$ ), mientras que en el grupo que no recibió tratamiento, los valores se mantuvieron igual.	El nivel medio de adiponectina sérica en pacientes con 3 meses de intervención periodontal fue significativamente mayor que en aquellos sin (todos $P < 0.01$ ). Los niveles de HbA1c también mejoraron tras la intervención periodontal ( $P < 0.01$ )	Tras el seguimiento, se observó que los niveles en serum de PCR, IL-6 y TNF-α disminuyeron significativamente ( $P = 0.05$ ) en IGT y DM1, mientras que en el grupo DM2 solo se redujeron los niveles de PCR ( $P < 0.05$ )
López et al., 2011 (30) [3,6, 9 y 12 meses]	Se obtuvo una mejoría significativa en todos los parámetros a los 3, 6 y 12 meses en ambos grupos ( $P = 0.001$ ), siendo la diferencia más significativa en el GT.	No hubo cambios estadísticamente significativos entre GC y GT para los valores de TGC, GLU, HDL, IMC y PA a lo largo del estudio	Los niveles de fibrinógeno disminuyeron significativamente a los 6 ( $P = 0.01$ ) y 12 ( $P = 0.005$ ) meses después de la terapia en el GT, y no ocurrieron cambios significativos en el GC. Los niveles de PCR disminuyeron significativamente en ambos grupos a los 9 ( $P = 0.024$ ) y 12 ( $P = 0.005$ ) meses en comparación con el valor inicial.
Chen L et al., 2012 (31) [1,5, 3 y 6 meses]	IP y BOP disminuyeron significativamente en ambos grupos de tratamiento a los 1.5 meses y se mantuvieron hasta el final del estudio ( $P < 0.05$ ). La PIC mejoró significativamente en ambos GT a los 1.5 meses y se mantuvo. No se encontraron diferencias significativas en el GC	El HbA1c disminuyó significativamente solo en el GT2 a los 6 meses ( $P < 0.05$ ). La glucosa plasmática en ayunas disminuyó significativamente en el GT1a los 6 meses ( $P < 0.05$ ). No hubo diferencias significativas en los niveles de lípidos (CT, TGC, HDL-C, LDL-C) entre los grupos en ningún momento.	PCR disminuyó significativamente en ambos GT a los 6 meses en comparación con el grupo control ( $P < 0.05$ ). No hubo diferencias significativas en los niveles de TNF-α entre los grupos ni en ningún momento del estudio
Milanesi FC et al., 2023 (32) [1, 3, 6 meses]	El GT mostró una reducción significativa en IP (75.6% vs. 7.7%; $P < 0.001$ ), IGS (75% vs. 13.6%; $P < 0.001$ ), y BOP (66.2% vs. 13.6%; $P < 0.001$ ) desde el inicio hasta los 6 meses. También hubo una disminución significativa en los sitios con PDS $\geq 6$ mm (74.8% vs. 20.2%; $P < 0.001$ ) y el índice PISA (77.3% vs. 21%; $P < 0.001$ ) a los 6 meses. Mejoras significativas en PIC en el GT comparado con el GC a los 6 meses.	No se observaron cambios estadísticamente significativos en HbA1c, los parámetros de diagnóstico de SdMet o los índices HOMA a los 3 y 6 meses en ambos grupos. Los TG aumentaron significativamente en el GT a los 6 meses en comparación con el inicio, pero no en el GT. El porcentaje de participantes que revirtieron de SdMet fue del 19% en el GT y 16.4% en el GT a los 6 meses, sin diferencias significativas entre los grupos.	No se encontraron diferencias significativas en los biomarcadores CPR entre los grupos durante el estudio.

Tabla 5. (continuación)

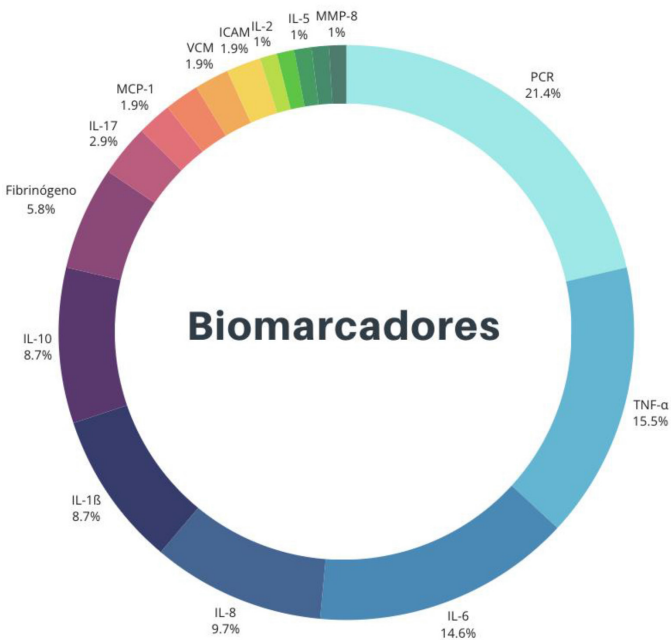
Kolte RA et al., 2023 (33) [1, 3, 6 meses]	En el GT, se observó una reducción significativa en PDS ( $6.59 \pm 1.50$ mm a $3.98 \pm 1.47$ mm; $P = 0.043$ ) y PIC ( $7.20 \pm 1.60$ mm a $4.18 \pm 1.71$ mm; $P < 0.0001$ ) a los 6 meses. En el GC, no hubo cambios significativos en PPS ni PIC. La reducción de BOP no fue significativa en ambos grupos.	En el GT, la glucosa en ayunas disminuyó significativamente de $150.36 \pm 41.91$ mg/dl a $124.31 \pm 29.14$ mg/dl ( $P < 0.0001$ ). La glucosa postprandial disminuyó de $245.45 \pm 60.74$ mg/dl a $194.80 \pm 40.41$ mg/dl ( $P < 0.0001$ ). HbA1c en el IG bajó de $6.83 \pm 0.46\%$ a $6.53 \pm 0.48\%$ ( $P < 0.05$ ). No hubo cambios significativos en los parámetros metabólicos en el GC.	En el GT, los niveles de IL-10 aumentaron significativamente de $5.64 \pm 0.77$ pg/ml a $12.21 \pm 1.30$ pg/ml ( $P < 0.0001$ ), mientras que TNF- $\alpha$ disminuyó de $14.45 \pm 1.09$ pg/ml a $10.25 \pm 1.14$ pg/ml ( $P < 0.0001$ ) y PCR-hs disminuyó de $4.85 \pm 0.58$ mg/l a $3.05 \pm 0.79$ mg/l ( $P < 0.05$ ). En el GC, no hubo cambios significativos en estos biomarcadores.
Wang Y et al., 2020 (34) [6 meses]	El tratamiento periodontal mejoró significativamente las condiciones periodontales en el GT en comparación con el GC ( $p < .001$ ). El porcentaje BOP disminuyó del 56% al 28%, y los sitios con PDS $\geq 4$ mm bajaron del 25% al 11% ( $p < .001$ ).	No hubo cambios significativos en los niveles de HbA1c. Sin embargo, el tratamiento periodontal sugiere una mejora en la función diastólica ventricular izquierda en comparación con el GC. No se observaron alteraciones significativas en el índice de masa ventricular izquierda (LVMI).	El tratamiento periodontal redujo numéricamente, pero sin significación estadística, los niveles de PCR-hs, IL-6 y NT-proBNP.
Pham TAV et al., 2022 (35) [1, 3, 6 meses]	El GT mostró mejoras significativas en todos los parámetros periodontales (IP, IGS, BOP, PDS y PIC) en comparación con el GT. En el GT, los parámetros periodontales mejoraron temporalmente, pero tendieron a empeorar después de los primeros 3 meses.	Los niveles de glucosa en ayunas y HbA1c disminuyeron significativamente en el GT desde el inicio hasta los 6 meses, mientras que aumentaron en el grupo de control (con significancia estadística en varios puntos).	Los niveles de PCR-hs disminuyeron significativamente en el GT a lo largo del estudio y mayor a los 6 meses, mientras que aumentaron en el GC.
Wang S et al., 2017 (36) [3 meses]	Mejora significativa en los niveles de PDS y PIC en GT ( $p < 0.001$ ) comparado con el GC. Cambios promedios en PDS y PIC fueron estadísticamente significativos en el GT tras 3 meses ( $p < 0.001$ ).	Reducción significativa de HbA1c en GT, de $7.63 \pm 0.89$ a $6.99 \pm 0.75$ ( $p < 0.001$ ); en el GC, de $7.67 \pm 1.32$ a $7.41 \pm 1.31$ ( $p < 0.05$ ). Cambio significativamente mayor en el GT ( $p < 0.05$ ).	Disminución significativa de TNF- $\alpha$ y IL-6 en el GT ( $p < 0.01$ y $p < 0.05$ ). Aumento significativo de APN y FGF21 en el GT ( $p < 0.01$ ), mientras que en el GC no hubo cambios significativos ( $p > 0.05$ ).
Koppolu et al., 2013 (37) [2 meses]	El GT redujo considerablemente los valores de IHO-S y PDS ( $P < 0.001$ ) mientras que el GC no variaron	NR	Los niveles de PCR se redujeron a la mitad en el GT ( $P < 0.001$ ), y en el GC no cambiaron. Los valores de TNF- $\alpha$ se redujeron en el GT ( $P < 0.001$ ) pero no tan drásticamente, en el GC ( $P > 0.05$ ) se mantuvieron igual.
Montenegro et al., 2019 (38) [3 meses]	A los 3 meses, el GT presentó mejoras significativas en todos los parámetros periodontales, tanto en la comparación intergrupo y comparado con el GC. El GC mostró mejoras en algunos parámetros menos en PDS y PIC	En cuanto a los parámetros sistémicos de la enfermedad, no se observaron cambios estadísticamente significativos en ninguno de los dos grupos ni para ninguna variable.	En los pacientes con PCR $< 3$ mg/L el GC se observó un incremento de PCR a los 3 meses, mientras que el GT no mostró grandes cambios, resultado en una diferencia significativa ( $P = 0.01$ ) entre ambos grupos. Por otro lado, en los pacientes con PCR $> 3$ mg/L del GT se puede observar una reducción estadísticamente significativa a los 3 meses ( $P = 0.04$ ). Hubo diferencias significativas en los valores de IL-6 y IL-8 en el GT ( $P = 0.04$ y $P = 0.04$ ) pero no para los valores de TNF- $\gamma$ , IL-10, IL-1 $\beta$ y TNF- $\alpha$ .
Ying et al., 2014 (39) [3 meses]	Todos los parámetros mejoraron significativamente ( $p < 0.001$ ) en el GT a los 3 meses, pero no en el GC.	Los niveles de LDL en el GT disminuyeron significativamente (de $2.70 \pm 0.78$ mmol/L a $2.33 \pm 0.84$ mmol/L; $p = 0.032$ ) pero no se observaron cambios en el grupo control. Los niveles de GLU, CT, TG, HDL y WBC no obtuvieron una mejoría estadísticamente significativa.	A los 3 meses, los niveles de IL-6, PCR y TNF- $\alpha$ obtuvieron una reducción significativa en el GT ( $P: 0.049, 0.007, 0.048$ respectivamente), aunque no en el GC.
Offenbacher et al., 2009 (40) [6 y 12 meses]	El GT obtuvo una mejoría significativa en los parámetros PDS ( $P = 0.001$ ), PIC ( $P = 0.052$ borderline). No hubo cambios significativos para BOP.	NR	Ambos grupos mostraron una tendencia hacia valores mayores de los biomarcadores. No hubo diferencias significativas a los 6 meses en IL-1 $\beta$ (FCG) ni PCR (serum). Los análisis secundarios demostraron que la consideración de cualquier cuidado preventivo o periodontal (es decir, cualquier tratamiento) en comparación con ningún tratamiento mostró una reducción significativa en el porcentaje de personas con PCR-hs elevada (valores $> 3$ mg/l)
Hada DS et al., 2015 (41) [1, 3 y 6 meses]	Reducción significativa en IP, GI, y BOP ( $p < 0.001$ ). PIC no mostró cambios significativos.	Reducción significativa de PA sistólica en GT ( $p < 0.05$ ). Reducción significativa en VLDL en GT a los 6 meses. Cambios significativos en HDL y LDL a 3 y 6 meses.	Diferencias en PCR-hs a 1 mes.
Saffi MAL et al., 2018 (42) [3 meses]	Mejora significativa en el estado periodontal en el GT ( $p < 0.001$ ). Reducción del BOP, PDS y PIC solo en el GT ( $p < 0.001$ ).	No se observaron mejoras significativas en la reactividad vascular (FMD) en ninguno de los grupos ( $p = 0.84$ )	Aumento significativo de sVCAM-1 y sICAM-1 solo en el GC ( $p = 0.03$ ), con diferencias significativas entre grupos a los 3 meses ( $p = 0.04$ y $p = 0.01$ , respectivamente). No hubo cambios significativos en P-selectina.
Bokhari SA et al., 2012 (43)	Disminución significativa de BOP en el GT (de 42.1% a 23.6%) ( $p = 0.001$ ).	PCR sérico en el GT disminuyó de 4.4 mg/L a 3.1 mg/L ( $p < 0.001$ ); no hubo cambios en el GC ( $p > 0.8$ ).	Disminución significativa de los niveles de fibrinógeno solo en el GT (de 367.1 mg/L a 299.3 mg/L).

**Tabla 5. (continuación)**

[2 meses]	Reducción de PDS en el GT (de 3.5 mm a 3.1 mm) (p = 0.001); no hubo cambios significativos en el GC. PIC no mostró diferencias significativas	Cambios significativos en el conteo de WBC entre grupos (p = 0.024 a 1 mes; p < 0.001 a 2 meses).	Comparaciones intergrupales mostraron diferencias significativas en el fibrinógeno a 2 meses (p = 0.010) y en el conteo de WBC (p = 0.024 y p < 0.001).
Lobo MG et al., 2020 (44) [6 meses]	Reducción significativa en todos los índices periodontales: menor número de dientes con PDS ≥ 4 mm, menor PIC ≥ 4 mm, menos BOP y menos placa visible.	Mejora significativa en la dilatación mediada por flujo (FMD) en el GT (de 9.0% a 12.1%, p = 0.01); sin cambios significativos en el GC (de 12.2% a 11.9%, p = 0.79).	No se encontraron diferencias significativas en los niveles de interleucinas (IL-1B, IL-6, IL-10) entre grupos en el seguimiento de 6 meses.
Vidal F et al., 2009(45) [3 meses]	Reducción significativa en el porcentaje de sitios con BOP, PDS de 4 a 5 mm, PD ≥ 6 mm, PIC de 4 a 5 mm y PIC ≥ 6 mm en el GT; sin cambios en la placa dental.	NR	En el GC, aumento significativo en los niveles de IL-6 y PCR después de 3 meses sin tratamiento periodontal (p = 0.01). En el GT, reducción significativa de IL-6 (p = 0.03), fibrinógeno (p = 0.03) y PCR (p = 0.005) tras el tratamiento periodontal.
Seinost G et al., 2020 (46) [3 y 6 meses]	Mejora de BOP, PDS y PIC en todos los grupos.	Aumento significativo en HbA1c en el GT1. No se observó reducción en la inflamación vascular en ninguno de los grupos tras el tratamiento periodontal (p = 0.75).	La actividad de MMP-8 en el fluido crevicular gingival disminuyó en los 2 GT (GT1: 0.36, GT2: 0.40), p = 0.0042. Sin cambios significativos en suero.
Penova et al., 2015 (47) [2 meses, 20 y 28 semanas de gestación]	El GT obtuvo reducciones significativas en los parámetros clínicos en comparación con el GC en los valores de PIC (P<0.001), BOP (P<0.001) y PDS (P<0.001). El GC no presentó reducciones en sus valores.	Se observaron asociaciones significativas (P<0.05) entre los niveles de citocinas y los valores de BOP (con excepción de MCP-1 y TNF-α). Los niveles de IL-8 eran significativamente menores a las 20 semanas de gestación en las mujeres que tuvieron PTB (P=0.046)	El tratamiento periodontal redujo significativamente los valores de IL-1B (P<0.001), IL-10 (P<0.001), IL-12p70 (P<0.01) y IL-6 (P<0.05) en el GT. Los cambios en los niveles de IL-17 fueron significativos cuando se compararon los valores antes y después del tratamiento en el GT, con una significativa reducción de estos. Los niveles de MCP-1 y TNF-α se vieron ligeramente aumentados en el GT. Observando el GC, se observó un aumento relacionado con la edad gestacional de los niveles de IL-10 (P=0.010), IL-12p70 (P=0.002), IL-17 (P=0.003) y MCP-1 (P=0.046)
Michalowicz et al., 2009 (48) [13-16 semanas de gestación y 29-32 semanas de gestación]	Todos los parámetros mejoraron significativamente (p<0.001) en el GTs, pero no en el GC.	Ningún biomarcador se asoció con la edad gestacional al momento del parto ni con el peso del neonato. Los cambios en PCR, PGE2, MMP-9 y Fibrinógeno no fueron asociados con los cambios periodontales. Únicamente se observó una asociación entre el cambio en los niveles de Endotoxina, estos tendían a aumentar al mismo tiempo que mejoraba el estado periodontal (PDSp=0.005, BOPp=0.03)	Los niveles de PCR disminuyeron significativamente (P<0.05) mientras que los de PGE2 y fibrinógeno aumentaron, tanto en el GT como en el GC. Los valores de MMP-9 y Endotoxina no mostraron variaciones significativas. Los niveles de IL-1B, IL-6, IL-8 y TNF-α eran prácticamente indetectables a las 29-32 semanas de gestación y no se continuaron estudiando.
T Fiorini et al., 2013 (49) [24, 26-28 semanas de gestación y 30 días postparto]	Reducción significativa en IP, IGS y cálculo en el GT. BOP disminuyó de 49.62% a 11.66% (p < 0.001) y PDS ≥ 4 mm disminuyó de 9.79% a 2.32% (p < 0.001).	No se observaron diferencias significativas en los resultados obstétricos previos y actuales entre los grupos. Los grupos no mostraron diferencias significativas en condiciones sistémicas.	Los niveles de IL-1β en el fluido crevicular gingival fueron significativamente más bajos en el GT después del tratamiento y el parto. IL-6 e IL-8 mostraron tendencias inconsistentes en suero.
Caneiro-Queija L et al., 2019 (50) [16, 22-24, 33-36 semanas de gestación]	Reducción significativa en BOP, PDS y nivel de adhesión clínica en el GT tras el tratamiento no quirúrgico.	Duración gestacional media: 38.25 semanas (GC) vs 37.72 semanas (GT); - Peso al nacer: 3012.59 g (GC) vs 3249.48 g (GT); - Sin diferencias significativas entre grupos.	No se observaron diferencias significativas en los niveles de fibrinógeno, IL-6, IL-8 y TNF-α entre grupos.
Thilagar et al., 2022 (51) [8-12 semanas]	El GT mostró una mejora significativa en la reducción de IP (P=0.001), BOP (P=0.005) y en PIC (P=0.001). No se observaron cambios significativos para el GC.	Se observó una disminución estadísticamente significativa en los valores de FR en la reevaluación para el GT (P=0.013) y para DAS-28 (P<0.001)	El GT mostró reducciones significativas para los valores de PCR (P=0.001), a diferencia del GC, que no obtuvo cambios estadísticamente significativos.
Nguyen VB et al., 2021 (52) [3 y 6 meses]	Mejora significativa en IG, %BOP, PDS y PIC en el GT tras 3 meses (p < 0.001). Reducción continua de índices a los 6 meses (p < 0.001). GT casi sin cambios.	Reducción significativa en DAS28-CRP y nivel de actividad de la enfermedad en el GT a los 6 meses (p < 0.001); el GT también mostró reducción, pero menor. Disminución significativa de niveles de ACPAs en el GT (p < 0.001). No hubo reducción en FR	No hubo reducción de PCR.
de Pablo P et al., 2022 (53) [3 y 6 meses]	Se obtuvieron mejoras en PDS, BOP y PISA en el GT en comparación con el GC. No se logró resolución completa de la inflamación periodontal. PDS y PISA mejoraron a los 3 y 6 meses.	Mejora en los índices de actividad de la enfermedad (DAS28 y PCR) en el GT, particularmente durante los primeros 3 meses. Más individuos en el GC con DAS28 >5.1.	Sin datos específicos de biomarcadores como VSG. Mejora de PCR en GT.



Figura 3.



PCR: proteína C reactiva // TNF-α: factor de necrosis tumoral // IL: interleuquina// MCP: proteína quimioatrayente de monocitos// VCM: volumen corpuscular medio // ICAM: molécula de adhesión intercelular// MMP: metaloproteinasa de la matriz extracelular

La Tabla 4 muestra los parámetros evaluados en cada estudio, entre estos el tipo de muestra, parámetros periodontales, condición sistémica, biomarcadores y las intervenciones que se realizaron tanto en grupo tratamiento como en grupo control.

Con respecto a las condiciones sistémicas, doce ensayos trataron pacientes con DMt2 y SMet (25-36), diez estudios valoraron las ECV (37-46), cuatro estudios se centraron en el embarazo y sus posibles resultados adversos(47-50) y otros tres artículos estudiaron la AR(51-53). En cuanto a los parámetros periodontales que se midieron en el examen clínico al inicio del estudio y en reevaluación encontramos; sangrado al sondaje (BOP, Bleeding on probing) (25-35,38,40-53); profundidad de sondaje (PDS) (25-48, 50-53); pérdida de inserción clínica (PIC)(25-36, 38-53); índice de placa (IP) (25-32,34,35,38,39,41,42,45,46,49-53); índice gingival de sangrado (IGS) (25-28, 38, 39, 49); recesiones gingivales (RG)(35,38,41,42,48,53); y el índice de higiene oral simplificado (IHO)(34, 37, 52).

Se observó cierta heterogeneidad en cuanto al análisis de biomarcadores. En la Figura 3 se plasma gráficamente el porcentaje de cada marcador valorado en los diferentes estudios. Los biomarcadores sobre los que los investigadores depositaron

más interés fueron la PCR que se evaluó en 22 estudios(26,28,29,31-48,51-53) y el TNF-α en 16 artículos (25-29,31,33,35,36,38-40,42,45,47,48), seguido de la IL-6 que se estudió en 15 ensayos(25-29,34,36,38,39,41,44-48). Otras interleucinas como la IL-8, valorada en 10 estudios, la IL-1β, considerada en 9 ensayos y la IL-10 en 9 de los trabajos revisados. El fibrinógeno, la IL-17 y MCP-1 aparecieron en 6, 3 y 2 estudios cada uno. Finalmente, marcadores como la IL-2, IL-4, IL-5, IL-12p70, VCAM, ICAM, MMP-8 y MMP-9 fueron estudiados con menos frecuencia, apareciendo en uno o dos artículos cada uno.

Todos los ensayos trataron dos grupos; un grupo tratamiento (GT) y un grupo control (GC). Trece GC(25,26,29,31,32,36,37,41,43-45,47,48) no recibieron ningún tratamiento ni instrucciones de higiene oral (IHO), siete GC recibieron únicamente IHO(34,39,40, 46, 51-53), seis estudios realizaron una sesión de raspado supragingival además de IHO(27,33,38,42,49,50) y finalmente dos estudios(28,30) además de las IHO y profilaxis supragingival, proporcionaron también un placebo. En los GT se observaron ciertas diferencias entre los tratamientos realizados por cada estudio. Todos los integrantes de los GT fueron tratados con raspado y alisado radicular, pero con diferente número de sesiones y duración de estas. Algunos estudios complementaron la intervención periodontal con terapia antibiótica(28-30,46).

En la Figura 4 plasmamos la procedencia de las diferentes muestras que se utilizaron para evaluar los biomarcadores. De los 29 artículos revisados, veintitrés(26-39,41-45,48,50-52) utilizaron muestras de suero, dos analizaron FCG, suero y saliva(25,49), dos más analizaron los biomarcadores en FCG y suero (40,46) y un último ensayo (53) obtuvo muestras de FCG, saliva y placa.

En la Tabla 5 se presenta el tiempo de seguimiento de los estudios, periodo que abarca desde la primera visita hasta la reevaluación, junto con los resultados de los parámetros periodontales, la condición sistémica y los biomarcadores evaluados en cada uno de los estudios.

De los 29 estudios incluidos, se observó que 21 reportaron mejoras estadísticamente significativas (P<0,05) en todos los parámetros periodontales para los grupos de tratamiento (GT). Los grupos de control (GC) que recibieron alguna intervención periodontal también mostraron mejoras en diversas variables, pero estas no fueron consistentes en todos los



estudios, siendo los parámetros de inflamación clínica (PIC) y profundidad de sondaje (PDS) los que no mostraron cambios significativos en algunos casos. Los GC que no recibieron tratamiento periodontal generalmente mantuvieron valores similares entre el inicio y el final del estudio.

No todos los estudios evaluaron la relación con la condición sistémica. Sin embargo, entre aquellos que sí lo hicieron, se reportaron mejoras en ciertos marcadores sistémicos, como la reducción de HbA1c en pacientes con DMt2, aumento de adiponectina en el SMet, y reducción de LDL en ECV, así como mejoras en FR y el índice DAS-28 en pacientes con AR.

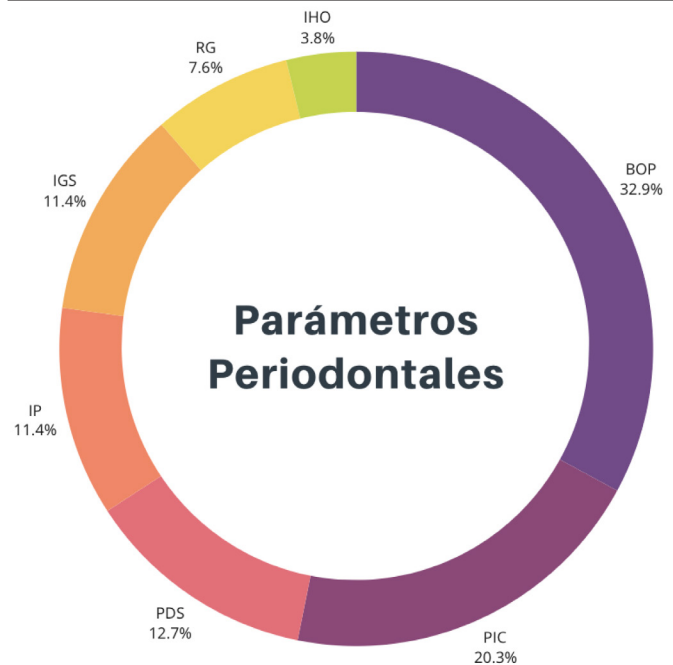
## DISCUSIÓN

Hasta donde conocemos, esta es la primera revisión sistemática que agrupa y evalúa la evidencia actual sobre la relación entre periodontitis, embarazos y enfermedades no transmisibles como la Diabetes Mellitus tipo 2, Enfermedades Cardiovasculares y Artritis Reumatoide mediante la presencia de biomarcadores inflamatorios. Los artículos incluidos siguieron distintos enfoques; sin embargo, todos examinaron la relación entre la enfermedad periodontal y alguna condición sistémica como punto común.

Desafortunadamente las muestras, intervenciones y los tiempos de reevaluación fueron muy dispares entre estudios, lo que podría generar sesgos en los resultados. Lo mismo sucedió con la medición cuantitativa de biomarcadores inflamatorios, ya que cada investigación empleó técnicas distintas, y las definiciones de enfermedad periodontal también variaron entre estudios. Esto es importante porque la gravedad de la periodontitis y los niveles de inflamación local pueden ser factores pronósticos a considerar. Sería conveniente en futuros estudios unificar los criterios diagnósticos, como los descritos en el World Workshop Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions<sup>(1)</sup>, para evaluar el estado periodontal de manera homogénea.

Algunos de los estudios incluidos, 10 de 29<sup>(25,29,35,36-39,42,43,45,47)</sup> realizaron la reevaluación a los tres meses o menos (Tabla 5). Si bien esto es útil para mostrar la efectividad del tratamiento periodontal a corto plazo, la importancia clínica

Figura 4.



BOP: sangrado al sondaje // PIC: pérdida de inserción clínica // IGS: índice gingival de sangrado // IP: índice de placa // PDS: profundidad de sondaje // IHO: índice de higiene oral.

de estos cambios inmediatos es cuestionable, por lo que sería interesante estudiar si las mejoras se mantienen a largo plazo con tratamiento continuo o mantenimiento periodontal. A continuación, se discuten los hallazgos más relevantes de cada condición estudiada.

### **Diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico**

La diabetes mellitus tipo 2 (DMt2) es una enfermedad metabólica crónica que se asocia frecuentemente con obesidad, alteraciones del metabolismo lipídico y proteico, e hipertensión, todos factores que forman parte del síndrome metabólico (SMet). Además, los ensayos que evaluaban el SMet consideraban criterios analíticos propios de la DMt2, como la HbA1c, por lo que se han agrupado en la misma sección.

La literatura indica que las citocinas juegan un papel clave en la patogenia de la DMt2<sup>(54)</sup>, contribuyendo a la resistencia y déficit de insulina, lo que agrava el estado de la enfermedad<sup>(55,56)</sup>. La periodontitis, a su vez, puede aumentar la resistencia a la insulina y la inflamación crónica a nivel sistémico a través de la hiperglucemia sostenida<sup>(57)</sup>. Ambas enfermedades comparten mecanismos patogénicos similares y pueden influirse entre sí a

través de biomarcadores inflamatorios comunes.

Una de las citocinas ampliamente estudiadas es el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ). El TNF- $\alpha$  es una adipocitoquina, que estimula la reacción inflamatoria de fase aguda<sup>(58)</sup>. Se trata de una molécula secretada por diferentes células, entre ellas los macrófagos y adipocitos<sup>(59-60)</sup>, que inhibe la transducción de insulina afectando al metabolismo de la glucosa<sup>(61)</sup>. Aunque el mecanismo subyacente aún no está claro, se ha observado que cambios en sus niveles se relacionan con trastornos metabólicos como obesidad y resistencia a la insulina, sugiriendo que las alteraciones en el metabolismo de TNF- $\alpha$  pueden afectar a la aparición y evolución de DMt2.

Nishimura et al.<sup>(62)</sup> encontraron que la inflamación periodontal crónica puede conducir a un aumento en los niveles séricos de TNF- $\alpha$ , lo que resulta en una mayor resistencia a la insulina en las células. Sin embargo, en cuanto al efecto del tratamiento periodontal sobre los niveles de TNF- $\alpha$ , los resultados son heterogéneos y varían según los estudios. Montero et al.<sup>(28)</sup> observaron una reducción considerable en los niveles de TNF- $\alpha$  tras la terapia periodontal a los 3 meses, pero estos volvieron a aumentar en la reevaluación a los 6 meses. Este ensayo incluyó solo una sesión de RAR, mientras que el estándar aceptado para la terapia de soporte periodontal indica que debe realizarse cada 3 meses<sup>(63)</sup>, lo que podría explicar el fracaso en mantener la reducción a largo plazo.

Por otro lado, Artese et al.<sup>(27)</sup> no encontraron cambios en los niveles séricos de TNF- $\alpha$  tras la terapia periodontal, lo que contrasta con los resultados de otros estudios. De forma similar, Rabelo et al.<sup>(25)</sup> observaron que, aunque los niveles de TNF- $\alpha$  en suero no se alteraron significativamente, hubo una disminución en los niveles locales de fluido crevicular gingival (FCG), destacando que la respuesta inflamatoria podría ser más evidente a nivel local que sistémico. Este hallazgo es consistente con los de Navarro-Sánchez et al.<sup>(64)</sup>, quienes también reportaron una reducción en TNF- $\alpha$  en FCG sin cambios significativos en suero.

A su vez, Chen et al.<sup>(31)</sup> reportaron una disminución significativa de TNF- $\alpha$  tras el tratamiento periodontal en pacientes con DMt2, especialmente en aquellos con mejores condiciones periodontales iniciales. Sin embargo, en pacientes con pe-

riodontitis más avanzada, los cambios en TNF- $\alpha$  fueron menos pronunciados, sugiriendo que la severidad de la enfermedad puede influir en la respuesta sistémica.

En el estudio de López et al.<sup>(30)</sup>, se observó una reducción moderada de TNF- $\alpha$ , pero esta disminución fue menos significativa que en otros estudios, como el de Montero et al.<sup>(28)</sup>. Esta diferencia podría deberse a las características específicas de la población estudiada, ya que este estudio incluyó pacientes con síndrome metabólico (SidMet), lo que podría influir en la respuesta inflamatoria.

Por otro lado, Sun et al.<sup>(29)</sup> observaron que la reducción de TNF- $\alpha$  fue más marcada en pacientes con niveles más elevados de inflamación al inicio del estudio, mientras que, en aquellos con niveles basales más bajos, los cambios fueron menos pronunciados. Esto sugiere que el estado inflamatorio inicial del paciente puede influir en la efectividad de la terapia periodontal para reducir TNF- $\alpha$ .

Finalmente, Kolte et al.<sup>(33)</sup> también informaron una disminución significativa de TNF- $\alpha$  tras el tratamiento periodontal en pacientes con diabetes tipo 2 y periodontitis avanzada, aunque la respuesta fue más robusta en aquellos con menor inflamación inicial. En contraste, estudios como los de Wang et al.<sup>(34)</sup> y Pham et al.<sup>(35)</sup> no evaluaron directamente los niveles de TNF- $\alpha$ , centrando su atención en otros biomarcadores o efectos sistémicos.

Paralelamente, la citocina IL-6 es una citocina proinflamatoria que induce de forma decisiva el desarrollo de la resistencia y patogenia de la DMt2. Se ha observado una expresión más alta de IL-6 periodontal en individuos con EP y DMt2 que en aquellos con solo EP o en sujetos sanos<sup>(66)</sup>.

Artese et al.<sup>(27)</sup> encontraron que el tratamiento periodontal era capaz de disminuir significativamente<sup>(67, 68)</sup> los niveles de IL-6, hallazgos que coinciden con estudios clínicos previos. Sin embargo, estudios como los de Sousa et al.<sup>(25)</sup> y Montero et al.<sup>(28)</sup> no encontraron una relación clara entre los niveles de IL-6 y la terapia periodontal. Esta discrepancia podría explicarse en parte por el tamaño muestral, ya que el estudio de Artese et al.<sup>(27)</sup> tenía una muestra más pequeña en comparación con los otros dos, lo que podría sesgar los resultados.

En cuanto a las citocinas proinflamatorias, TNF- $\alpha$

e IL-6 juegan un papel crucial en la regulación de la expresión de la Proteína C Reactiva (PCR), un marcador sensible de inflamación sistémica que suele estar elevado en pacientes con DMt2<sup>(69)</sup>. En el estudio de Sun et al.<sup>(29)</sup>, se evaluaron las fluctuaciones en los niveles de PCR, TNF- $\alpha$  e IL-6 tras el tratamiento periodontal. Los grupos de pacientes con “intolerancia a la glucosa” y “DMt2 sin lesión macrovascular” mostraron reducciones significativas en estos marcadores, mientras que el grupo con “DMt2 y lesión macrovascular” solo presentó mejoras en los niveles de PCR a los 3 meses. Esto sugiere que la intervención periodontal podría ser más eficaz en las etapas tempranas de la diabetes. Estos resultados concuerdan con los hallazgos de Loos et al.<sup>(70)</sup>, quienes también sugirieron que TNF- $\alpha$ , IL-6 y PCR desempeñan un papel importante en el desarrollo de lesiones macrovasculares en pacientes con DMt2.

De manera consistente, estudios como los de Montero et al.<sup>(28)</sup>, Sun et al.<sup>(29)</sup> y López et al.<sup>(30)</sup> reportaron reducciones significativas en los niveles séricos de PCR tras el tratamiento periodontal. En particular, Montero et al.<sup>(28)</sup> encontraron que las reducciones en PCR se mantenían a los 6 meses, mientras que López et al.<sup>(30)</sup> informó que estos cambios se prolongaban hasta los 12 meses. Estas observaciones refuerzan la importancia de la terapia periodontal en la reducción de la inflamación sistémica a largo plazo en pacientes con diabetes.

El mecanismo agudo detrás de estas citocinas inflamatorias no está completamente claro, aunque algunos estudios han sugerido que la PCR puede afectar la transducción de la señal de insulina, contribuyendo a la resistencia a la insulina mediante la regulación de hormonas y citocinas en el tejido adiposo<sup>(71)</sup>. Además, otros estudios han propuesto que estas citocinas pueden activar vías inflamatorias, amplificar la inflamación de bajo grado y, finalmente, conducir a la resistencia a la insulina y al desarrollo de diabetes<sup>(72)</sup>.

En lo que respecta a la IL-8, esta quimiocina desempeña un papel clave en la inmunidad sistémica y la activación de macrófagos en el tejido adiposo, lo que podría influir en la patogénesis de la DMt2<sup>(73-75)</sup>. Aunque la mayoría de los estudios revisados no lograron demostrar una reducción significativa en los niveles séricos de IL-8 tras la terapia periodontal, algunos ensayos que midieron este biomarcador en el fluido crevicular gingival

(FCG) sugieren que la terapia periodontal es efectiva para reducir sus niveles localmente<sup>(76,77)</sup>. Esto podría indicar que IL-8 tiene mayor especificidad en FCG que en suero.

Finalmente, en cuanto a los marcadores sistémicos, se observaron disminuciones significativas en HbA1c en todos los estudios que lo valoraron, confirmando la relación previamente observada en múltiples ensayos. Además, Sun et al.<sup>(29)</sup> sugirieron que los niveles de adiponectina aumentan tras el tratamiento periodontal, lo que implica una mejora en el estado metabólico, dado que la adiponectina, una molécula sintetizada en el tejido adiposo, aumenta la sensibilidad a la insulina.

### **Enfermedades cardiovasculares**

Las ECV son un grupo de trastornos que afectan al corazón y los vasos sanguíneos. Recientes estudios epidemiológicos han encontrado asociaciones significativas entre las ECV y la EP, como lo demuestra un metaanálisis de Xu et al.<sup>(78)</sup>, el cual sugiere que la inflamación periodontal puede actuar como un posible factor de riesgo para los accidentes cardiovasculares<sup>(79)</sup>.

Los once estudios que evalúan las ECV tienen como denominador común la PCR, una proteína ampliamente utilizada como indicador de riesgo cardiovascular en la práctica cardiológica<sup>(80)</sup>. Todos los estudios muestran una disminución estadísticamente significativa de sus niveles en suero tras el tratamiento periodontal, hallazgos concordantes con Montebugnoli et al.<sup>(81)</sup>, quienes encontraron que los niveles de PCR se redujeron después del tratamiento periodontal en hombres con cardiopatía coronaria.

Dos de los artículos incluidos realizaron análisis intragrupal según los niveles basales de PCR (PCRb) de los sujetos, valor clave para valorar la predicción de riesgo de sufrir ECV y se clasifica en; riesgo bajo (<1 mg/L), riesgo medio (1-3 mg/L) y riesgo alto (>3 mg/L)<sup>(82)</sup>. Montenegro et al.<sup>(38)</sup> observó que, tras la terapia periodontal, en los sujetos con PCRb <3 mg/L los valores de PCR se mantuvieron inalterados, mientras que en pacientes con PCR  $\geq$ 3 mg/L se obtuvo una reducción significativa. Al igual que Offenbacher et al.<sup>(40)</sup>, que sugirieron que la terapia periodontal reducía la PCR en los pacientes con niveles basales de PCR >3 mg/L, sin embargo, no tenía efecto sobre aquellos con PCRb <1 mg/L. Koppolu et al.<sup>(37)</sup> y Ying et al.<sup>(39)</sup> también

demonstraron reducciones significativas en los niveles de PCR tras la terapia periodontal.

Otro biomarcador relevante fue el TNF- $\alpha$ , citocina proinflamatoria involucrada en la pérdida ósea de la EP y encontrada en aumento en pacientes que la sufren. Estimula la expresión de IL-6 y, en consecuencia, aumenta la expresión del gen PCR en el hígado<sup>(83, 84)</sup>, relacionando la inflamación focal de la periodontitis con la inflamación sistémica. En dos estudios<sup>(39,51)</sup>, los valores de TNF- $\alpha$  se redujeron tras el tratamiento periodontal, pero esta reducción fue menor que la de la PCR. Contrario a estos resultados, Montenegro et al.<sup>(38)</sup> no encontraron ninguna mejora significativa en los niveles de TNF- $\alpha$  tras la terapia periodontal.

Por otro lado, se estudió el papel de la IL-6 en las ECV. Tanto Montenegro et al.<sup>(38)</sup> como Ying et al.<sup>(39)</sup> obtuvieron disminuciones significativas en los niveles de IL-6 en suero a los 3 meses. Otros ensayos clínicos coinciden con estos hallazgos<sup>(85-86)</sup>. Además, se ha demostrado que la IL-6 tiene un papel importante en la ruptura o erosión de las placas de ateroma<sup>(87)</sup>. En las placas de ateroma interviene también la IL-8, una citocina proinflamatoria que juega un papel importante en la infiltración de monocitos en el espacio subendotelial, un paso crucial en el inicio de la aterosclerosis<sup>(88)</sup>. Su presencia ha sido detectada en células de placas de ateroma humano<sup>(89)</sup>. Solo Montenegro et al.<sup>(38)</sup> evaluó su presencia en suero y su cambio tras la terapia periodontal, observando una reducción significativa de sus valores.

Otros biomarcadores inflamatorios fueron estudiados, pero no mostraron cambios tras el tratamiento periodontal: IL-1 $\beta$ , en suero y en FCG, IL-10 e IFN- $\gamma$ , sin encontrarse resultados que los relacionen con los objetivos planteados por el autor. Por otro lado, varios estudios han examinado la relación entre las ECV, los biomarcadores inflamatorios y el tratamiento periodontal no quirúrgico, observando discrepancias en los resultados sobre diferentes biomarcadores como PCR, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$  y LDL.

Varios estudios han demostrado que la terapia periodontal no quirúrgica puede reducir los niveles de PCR, un marcador clave de inflamación sistémica asociado con el riesgo cardiovascular. Montenegro et al.<sup>(38)</sup> y Vidal et al.<sup>(45)</sup> encontraron reducciones significativas en los niveles de PCR

en pacientes con enfermedad cardiovascular tras el tratamiento periodontal. Sin embargo, Koppolu et al.<sup>(37)</sup> y Ying et al.<sup>(39)</sup> también encontraron disminuciones en la PCR, pero no lograron demostrar efectos consistentes a largo plazo. Estas diferencias pueden deberse a variaciones en el diseño del estudio, como la duración del seguimiento o el grado de control periodontal en los pacientes.

En cuanto a IL-6, esta citocina proinflamatoria también ha sido objeto de estudio. Vidal et al.<sup>(45)</sup> observaron reducciones en los niveles de IL-6 tras la intervención periodontal en pacientes con periodontitis severa y presión arterial refractaria. No obstante, otros estudios como el de Offenbacher et al.<sup>(40)</sup> no lograron observar cambios significativos en los niveles de IL-6 tras el tratamiento, lo que resalta la variabilidad en los resultados. Ying et al.<sup>(39)</sup> observaron cambios en IL-6, pero solo en pacientes con enfermedad coronaria estable, lo que sugiere que el estado de la enfermedad cardiovascular puede influir en la respuesta inflamatoria a la terapia periodontal.

Respecto a IL-8, los estudios han mostrado menos consenso. Bokhari et al.<sup>(43)</sup> encontraron que la terapia periodontal no quirúrgica no fue efectiva para reducir significativamente los niveles séricos de IL-8, lo que coincide con hallazgos de otros estudios que también reportaron resultados inconsistentes para este biomarcador en pacientes con enfermedades cardiovasculares. El papel antiinflamatorio de la IL-10 es relevante en la regulación de la inflamación sistémica y la homeostasis. No obstante, hay poca evidencia sobre los efectos del tratamiento periodontal sobre los niveles séricos de IL-10 en pacientes con ECV. En algunos estudios, como el de Seinost et al.<sup>(46)</sup>, la IL-10 no mostró cambios relevantes tras el tratamiento periodontal, lo que contrasta con la reducción de otros biomarcadores como PCR e IL-6.

IFN- $\gamma$  es otra citocina proinflamatoria cuya relación con el tratamiento periodontal y las ECV ha sido estudiada de forma limitada. Wang et al.<sup>(36)</sup> observaron una tendencia hacia la reducción de IFN- $\gamma$ , aunque los resultados no fueron concluyentes. Este patrón de resultados inconsistentes sugiere que los efectos del tratamiento periodontal sobre IFN- $\gamma$  aún no están completamente comprendidos.

Finalmente, respecto a los marcadores de la condición sistémica, el único parámetro que mostró



alguna mejoría fue el LDL en el estudio de Ying et al.<sup>(39)</sup>, quien reportó que este se redujo significativamente tras el tratamiento periodontal, coincidiendo con Lieff et al.<sup>(90)</sup>, quienes también demostraron una disminución de LDL tras sesiones de RAR. Estos resultados sugieren que, además de la mejora en los aspectos clínicos periodontales, el tratamiento no quirúrgico periodontal podría contribuir a una mejora en los parámetros sistémicos que suponen un factor de riesgo para las ECV, reduciendo así la probabilidad de sufrirlas.

### **Embarazo**

Debido a los cambios hormonales experimentados durante el embarazo, el 40% de las mujeres acaban desarrollando periodontitis en su transcurso<sup>(91)</sup>. El aumento de los niveles de progesterona y estrógeno en plasma puede afectar la estructura periodontal a través de la modificación de la microflora subgingival, el sistema inmunitario materno y el aumento en la producción de mediadores inflamatorios<sup>(92)</sup>. Varios estudios han sugerido que la periodontitis podría actuar como factor de riesgo y desencadenante de resultados indeseados durante el embarazo, como el parto prematuro o un bajo peso del recién nacido<sup>(93,94)</sup>. Por lo que conocemos, existen pocos estudios que evalúen la presencia de biomarcadores en FCG y suero en mujeres embarazadas tras la terapia periodontal, por lo que sigue siendo un punto débil sobre el que sería importante depositar más interés.

Penova et al.<sup>(47)</sup> sugirió que la terapia periodontal reducía el perfil inflamatorio en FCG de diversas citocinas, como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12 y IL-17, en mujeres a las 28 semanas de gestación, aunque falló en encontrar evidencia suficiente en cuanto a la efectividad de la terapia para evitar los resultados indeseados del embarazo. Con hallazgos similares, Fiorini et al.<sup>(49)</sup> reportó una reducción significativa de IL-1 $\beta$  en FCG; sin embargo, no encontró reducción en los niveles de IL-6, IL-10 ni IL-12. A pesar de la tendencia general hacia una disminución de citocinas en el estudio de Penova et al.<sup>(47)</sup>, hubo tres biomarcadores que aumentaron sus niveles: MCP-1, TNF- $\alpha$  e IL-8. El aumento inesperado de estas tres citocinas puede deberse a diferencias aleatorias en las respuestas inflamatorias individuales a la enfermedad periodontal y su tratamiento<sup>(95,96)</sup>. Se ha propuesto además que los microorganismos periodontales pueden translocar a través de la circulación materna a la unidad fetoplacentaria e inducir una respues-

ta inflamatoria patológica, reduciendo la función y viabilidad de la placenta y comprometiendo el crecimiento fetal<sup>(96)</sup>.

Michalowicz et al.<sup>(48)</sup> valoró el efecto de la terapia periodontal sobre diferentes biomarcadores inflamatorios en suero de mujeres a las 21 semanas de gestación; según sus hallazgos, el tratamiento periodontal no se pudo asociar a la reducción y mejora de los parámetros inflamatorios. Estos resultados pueden atribuirse al tipo de tratamiento proporcionado, que consistió en RAR sin la utilización de agentes microbianos tópicos o sistémicos. Por el contrario, se han observado reducciones en marcadores séricos con protocolos de tratamiento más extensos que incluían cirugías o antibióticos sistémicos<sup>(97)</sup>. Por ejemplo, D'Aiuto et al.<sup>(98)</sup> encontraron que los niveles de IL-6 disminuyeron significativamente desde el inicio en pacientes tratados con RAR y aplicaciones de minociclina locales, pero no en aquellos tratados solo con RAR. También existe alguna evidencia de que los biomarcadores inflamatorios séricos, incluidos la PCR y la IL-6, aumentan durante el embarazo normal y superan los niveles encontrados en mujeres no embarazadas<sup>(99)</sup>. Según Belo et al.<sup>(100)</sup>, los niveles elevados de PCR pueden resultar de diferentes estímulos que ocurren en diferentes fases del embarazo, como la implantación y producción de monocitos/macrófagos de IL-6 o los incrementos progresivos en los niveles de estrógenos durante la gestación. Por lo tanto, la falta de un efecto significativo del tratamiento periodontal sobre estos biomarcadores puede haber estado enmascarada por los aumentos asociados con el embarazo.

Por otro lado, Caneiro-Queija et al.<sup>(50)</sup> evaluaron el tratamiento no quirúrgico de la enfermedad periodontal en una población de mujeres embarazadas, encontrando que, aunque la terapia ayudó a reducir la severidad de la periodontitis, no se observaron mejoras significativas en los resultados de los embarazos, lo que sugiere que puede ser necesario un enfoque más integral que incluya intervención adicional. Alternativamente, un estudio reciente que valoraba la presencia y fluctuación de diferentes biomarcadores en FCG, sangre y fluido vaginal en mujeres con ruptura prematura de membranas pretérmino sugirió que los marcadores en FCG y sangre no seguían el mismo ritmo evolutivo<sup>(88)</sup>. Este ensayo tomó una muestra de cada fluido en tres tiempos: T1 (20-34 semanas de gestación), T2 (48 horas tras la ruptura prematura



de la membrana) y T3 (4-6 semanas post-parto). Se observó entre el T1 y T2 que en el FCG la inflamación disminuía, ya que la IL-8 proinflamatoria y la PCR se encontraban disminuidas, al mismo tiempo que la IL-10 antiinflamatoria aumentaba de forma reactiva en la encía. Simultáneamente, los proinflamatorios IL-8 e IL-6, característicos de estadios iniciales de la inflamación, aumentaban en sangre y vagina<sup>(101)</sup>. Esto sugiere que la inflamación comienza en el compartimento periodontal y ya empieza a resolverse, mientras que en la sangre periférica está iniciando y se continúa en términos de una cascada inflamatoria.

### **Artritis reumatoide**

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por el sistema inmunitario, caracterizada por la inflamación sistémica que conlleva un daño estructural y discapacidad funcional de las articulaciones. La inflamación está estrechamente relacionada con la producción de PCR. Molenaar et al.<sup>(103)</sup> observaron que la media de los niveles plasmáticos de PCR se encontraba elevada en el 98% de los pacientes con AR y que estos mismos niveles eran significativamente más altos que en aquellos que no padecían la enfermedad. Es debido a esta asociación que los niveles de PCR se usan como un biomarcador objetivo en el curso de la enfermedad<sup>(104,105)</sup>.

Además de la PCR, existen diferentes tipos de biomarcadores para evaluar la actividad de la AR y la respuesta a su tratamiento, como sería el caso de la VSG<sup>(106)</sup>. Estos dos biomarcadores se utilizan frecuentemente y de manera indistinta para llevar a cabo el seguimiento de la enfermedad<sup>(107)</sup>. Si bien se considera que la VSG es un buen predictor en etapas muy tempranas de la enfermedad, cuando se encuentra elevada la PCR, se toma en cuenta esta última para medir la actividad de la enfermedad, ya que esta no se ve influenciada por otros factores relacionados con el paciente o la sangre, como sería el caso de la VSG<sup>(108,109)</sup>. Además, es posible encontrar VSG en valores normales en el 40% de pacientes con AR, por lo que la PCR se convierte en un indicador más selectivo del progreso de la enfermedad<sup>(110)</sup>.

Dicho esto, se puede observar la estrecha relación entre la EP, la AR y los biomarcadores PCR y VSG. El estudio de Thilagar et al.<sup>(51)</sup> demostró que aquellos pacientes con EP y AR que se sometieron a tratamiento periodontal obtuvieron mejoras

significativas en los parámetros de FR, DAS-28 y PCR, comparado con aquellos pacientes que no recibieron tratamiento. Este estudio incluyó un grupo de pacientes con AR que presentaban periodontitis crónica, evidenciando cómo la reducción de la inflamación periodontal podría estar relacionada con la disminución de los biomarcadores inflamatorios.

Nguyen et al.<sup>(52)</sup> también realizaron un ensayo clínico aleatorizado que mostró resultados positivos tras la terapia periodontal no quirúrgica en pacientes con AR, encontrando disminuciones significativas en los niveles de PCR y VSG después del tratamiento. Este estudio subraya la importancia de la terapia periodontal como un enfoque complementario en la gestión de la AR, sugiriendo que el tratamiento periodontal puede ayudar a mejorar los síntomas articulares y la respuesta inflamatoria en estos pacientes.

Por su parte, de Pablo et al.<sup>(53)</sup> llevaron a cabo un ensayo clínico que evaluó los resultados de la terapia periodontal en pacientes con AR, encontrando que la reducción de los marcadores inflamatorios como PCR y VSG se correlacionó con mejoras en la actividad de la enfermedad medida a través del DAS-28. Estos hallazgos respaldan la idea de que el tratamiento periodontal puede tener un efecto beneficioso en el control de la inflamación sistémica asociada con la AR.

El DAS-28 es un parámetro que se calcula a partir del recuento de articulaciones dolorosas, la VSG y el número de articulaciones tumefactas<sup>(111)</sup>. De la misma manera, Serban et al.<sup>(112)</sup> demostraron en su ensayo resultados similares, ya que los niveles de PCR y VSG disminuyeron en aquellos pacientes que recibieron RAR, al mismo tiempo que la puntuación en la escala DAS-28 mejoraba, mientras que el grupo control no mostró ninguna variación significativa.

Dicha mejoría en los niveles de los diferentes marcadores se podría atribuir, entonces, al tratamiento periodontal. Hallazgos parecidos han sido publicados por Pinho et al.<sup>(113)</sup>, D'Aiuto et al.<sup>(114)</sup> y Ortiz et al.<sup>(115)</sup>. La mejora de los síntomas y marcadores de la AR podría estar causada por la disminución de los biomarcadores PCR y VSG en sangre tras el tratamiento periodontal. Un estudio reciente que evaluó las correlaciones entre la actividad de la enfermedad en función de la puntuación DAS-28

y los niveles séricos de varios reactivos de fase aguda (incluida la VSG) encontró que los niveles séricos de PCR estaban más estrechamente relacionados con la actividad de la enfermedad y destacó a la PCR como el biomarcador más útil para evaluarla. Se observó una fuerte correlación positiva entre la puntuación DAS-28 y el nivel de PCR en suero<sup>(116)</sup>.

### **Limitaciones y fortalezas**

La revisión sistemática enfrenta varias limitaciones significativas, comenzando por la heterogeneidad de los estudios analizados, lo que dificulta la identificación de similitudes en términos de diseño, población y resultados. Esta variabilidad complica la agrupación y síntesis de datos, y se ve agravada por la escasez de literatura disponible en el campo. Además, no todos los estudios incluyen un seguimiento adecuado de los parámetros sistémicos, lo que limita la profundidad del análisis y la capacidad de correlacionar los hallazgos de manera efectiva. Es importante destacar que aproximadamente la mitad de los ensayos incluidos presentan un riesgo de sesgo incierto o alto, lo que podría comprometer tanto la validez como la fiabilidad de los resultados obtenidos. Por otro lado, aunque la mayoría de las investigaciones existentes tienden a relacionar la enfermedad periodontal con una única enfermedad no transmisible, esta revisión se distingue al abordar la conexión entre la enfermedad periodontal y cuatro condiciones diferentes. Esta estrategia se considera una fortaleza, ya que permite una comprensión más amplia de las interrelaciones entre estas patologías, aunque también podría representar una limitación al no contemplar la posible relación de la enfermedad periodontal con otras condiciones no incluidas en el análisis. En resumen, la investigación destaca por su enfoque integral, aunque se ve limitada por la diversidad de estudios y el riesgo de sesgo presente en algunos de ellos.

### **CONCLUSIONES**

Existe suficiente evidencia que respalda una conexión significativa entre la inflamación local de la periodontitis y la inflamación sistémica presente en enfermedades no transmisibles y el embarazo. Esto sugiere que la periodontitis puede contribuir a la patogénesis de dichas enfermedades a través de mecanismos inflamatorios compartidos.

Los biomarcadores más frecuentemente identificados en la interrelación entre la periodontitis y las enfermedades sistémicas incluyen TNF- $\alpha$ , PCR, IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  y IL-10. Estos marcadores reflejan tanto la actividad inflamatoria local como sistémica, destacando su papel en la monitorización de la progresión de estas condiciones.

El tratamiento periodontal no quirúrgico ha demostrado efectos beneficiosos en la reducción de la inflamación local y sistémica. Además de mejorar las condiciones periodontales, se ha observado una disminución en los niveles alterados de biomarcadores inflamatorios y una estabilización de parámetros sistémicos clave como HbA1c en diabetes, adiponectina en el síndrome metabólico y DAS-28 en artritis reumatoide, subrayando la importancia de la salud periodontal en el manejo integral de enfermedades sistémicas.

### **FUNDING**

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Tonetti MS. 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;89:173-82.
2. Seymour G J. Importance of the host response in the periodontium. *J Clin Periodontol*. 1991;18(6):421-6.
3. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456-62.
4. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol 2000*. 2012;60(1):15-39.
5. Eke P, Thornton-Evans GO, Wei L, Borgnakke WS, Dye BA, Genco RJ. Periodontitis in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2014. *J Am Dent Assoc*. 2018;149(7):576-88.
6. Murray J, Zuhlke L, Zodpey S. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-59.
7. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific WorldJournal*. 2020;2020:2146160.
8. Borrell L, Crawford N. Socioeconomic position indicators and periodontitis: examining the evidence. *Periodontol*

2000. 2012;58(1):69-83.
9. Borrell L, Beck J, Heiss G. Socioeconomic disadvantage and periodontal disease: the dental atherosclerosis risk in communities study. *Am J Public Health*. 2006;96(2):332-9.
10. Echeverría J. Enfermedades periodontales y periimplantarias: Factores de riesgo y su diagnóstico. *Av Periodoncia Implantol Oral*. 2003;15(3):149-56.
11. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *Int Dent J*. 2020;71(6):462-76.
12. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000. 1997;14:216-48.
13. Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S, Juliana N, Juliana IF. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms. *Biomedicine*. 2022; 10(10):2659.
14. Ebersole J, Kirakodu S, Novak M. Cytokine gene expression profiles during initiation, progression and resolution of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2014;41(9): 853-61.
15. Hirschfeld J, Higham J, Chatzistavriano D, Blair F, Richards A, Chapple I. Systemic disease or periodontal disease? Distinguishing causes of gingival inflammation: a guide for dental practitioners. Part 1: immune-mediated, autoinflammatory, and hereditary lesions. *Br Dent J*. 2019;227:961-6.
16. Hajishengallis G. New developments in neutrophil biology and periodontitis. *Periodontol* 2000. 2020;82:78-92.
17. Sanz-Sánchez I, Bascones-Martínez A. Otras enfermedades periodontales: Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas. *Av periodoncia implantol oral*. 2008;20(1):59-66.
18. Bunte K, Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3394.
19. Kim EK, Kim HJ, Lee JY, Park HR, Cho Y, Noh Y, Joo JY. Retrospective analysis of the effects of non-communicable diseases on periodontitis treatment outcomes. *J Periodontal Implant Sci*. 2022;52(3):183-93.
20. Cecoro G, Annunziata M, Iorio MT, Natri L, Guida L. Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. *Medicina*. 2020;56(6):272.
21. Plachokova A, Andreu-Sánchez S, Noz MP, Fu J, Riksen NP. Oral Microbiome in Relation to Periodontitis Severity and Systemic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5876.
22. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, Shamseer L. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:1-9.
23. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strength of recommendation taxonomy (SORT): A patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17:59-67.
24. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J*. 2011;343:d5928-36.
25. Rabelo MS, Gomes GH, Foz AM, Stadler AF, Cutler CW, Susin C, Romito GA. Short-term effect of non-surgical periodontal treatment on local and systemic cytokine levels: Role of hyperglycemia. *Cytokine*. 2021 Feb;138:155360.
26. Geisinger ML, Michalowicz BS, Hou W, Schoenfeld E, Gelato M, Engebretson SP, Reddy MS, Hyman L. Systemic Inflammatory Biomarkers and Their Association With Periodontal and Diabetes-Related Factors in the Diabetes and Periodontal Therapy Trial, A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*. 2016 Aug;87(8):900-13.
27. Artese HP, Longo PL, Gomes GH, Mayer MP, Romito GA. Supragingival biofilm control and systemic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Braz Oral Res*. 2015;29:S1806-83242015000100266.
28. Montero E, López M, Vidal H, Martínez M, Virto L, Marrero J, Herrera D, Zapatero A, Sanz M. Impact of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Nov;22(11):2120-32.
29. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Ren YZ, Qin GM. Changes of adiponectin and inflammatory cytokines after periodontal intervention in type 2 diabetes patients with periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2010;55(12):970-4.
30. López NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, López R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012;83(3):267-78.
31. Chen L, Luo G, Xuan D, Wei B, Liu F, Li J, Zhang J. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol*. 2012 Apr;83(4):435-43. doi: 10.1902/jop.2011.110327. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21859323.
32. Milanesi FC, Greggiani BF, Dos Santos GO, Toniazzi MP, Weidlich P, Gerchman F, Oppermann RV. Effect of periodontal treatment on glycated haemoglobin and metabolic syndrome parameters: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2023 Jan;50(1):11-21. doi: 10.1111/jcpe.13717. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36053828.
33. Kolte RA, Kolte AP, Bawankar PV, Bajaj VA. Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy on Metabolic Control and Systemic Inflammatory Markers in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus with Stage III Periodontitis. *Contemp Clin Dent*. 2023 Jan-Mar;14(1):45-51. doi: 10.4103/ccd.ccd\_514\_21. Epub 2022 Nov 3. PMID: 37249991; PMCID: PMC10209773.
34. Wang Y, Liu HN, Zhen Z, Pelekos G, Wu MZ, Chen Y, Tonetti M, Tse HF, Yiu KH, Jin L. A randomized controlled trial of the effects of non-surgical periodontal therapy on cardiac function assessed by echocardiography in type 2 diabetic patients. *J Clin Periodontol*. 2020 Jun;47(6):726-736. doi: 10.1111/jcpe.13291. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32350903.
35. Pham TAV, Nguyen PA, Tran TTP, Nguyen VTT. Nonsurgical periodontal treatment improved the type 2 diabetes mellitus status in smokers: A randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Dec;194:110150. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110150. Epub 2022 Nov 12. PMID: 36375565.



36. Wang S, Liu J, Zhang J, Lin J, Yang S, Yao J, Du M. Glycemic control and adipokines after periodontal therapy in patients with Type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Braz Oral Res.* 2017 Nov 27;31:e90. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0090. PMID: 29185604.
37. Koppolu P, Durvasula S, Palaparthi R, Rao M, Sagar V. Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *Pan Afr Med J.* 2013;15:92.
38. Montenegro MM, Ribeiro IWJ, Kampits C, Saffi MAL, Furtado MV, Polanczyk CA, Haas AN, Rösing CK. Randomized controlled trial of the effect of periodontal treatment on cardiovascular risk biomarkers in patients with stable coronary artery disease: Preliminary findings of 3 months. *J Clin Periodontol.* 2019;46(3):321-31.
39. Ying S, Duan XQ, Hu R, Ouyang XY. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. *Chin J Dent Res.* 2013;16(2):145-51.
40. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, Couper DJ, Stewart DD, Falkner KL, Graham SP, Grossi S, Gunsolley JC, Madden T, Maupome G, Trevisan M, Van Dyke TE, Genco RJ. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2009;80(2):190-201.
41. Hada DS, Garg S, Ramteke GB, Ratre MS. Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Clinical and Biochemical Risk Markers of Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. *J Periodontol.* 2015 Nov;86(11):1201-11. doi: 10.1902/jop.2015.150249. Epub 2015 Jul 24. PMID: 26205747.
42. Saffi MAL, Rabelo-Silva ER, Polanczyk CA, Furtado MV, Montenegro MM, Ribeiro IWJ, Kampits C, Rösing CK, Haas AN. Periodontal therapy and endothelial function in coronary artery disease: A randomized controlled trial. *Oral Dis.* 2018 Oct;24(7):1349-1357. doi: 10.1111/odi.12909. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29873864.
43. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Azhar M, Hanif M, Izhar M, Tatakis DN. Non-surgical periodontal therapy reduces coronary heart disease risk markers: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2012 Nov;39(11):1065-74. doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01942.x. Epub 2012 Sep 11. PMID: 22966824.
44. Lobo MG, Schmidt MM, Lopes RD, Dipp T, Feijó IP, Schmidt KES, Gazeta CA, Azeredo ML, Markoski M, Pellanda LC, Gottschall CAM, Quadros AS. Treating periodontal disease in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial. *Eur J Intern Med.* 2020 Jan;71:76-80. doi: 10.1016/j.ejim.2019.08.012. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31810741.
45. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol.* 2009 May;80(5):786-91. doi: 10.1902/jop.2009.080471. PMID: 19405832.
46. Seinost G, Horina A, Arefnia B, Kulnik R, Kerschbaumer S, Quehenberger F, Muster V, Gütl K, Zelzer S, Gasser R, Mangge H, Aigner R, Brodmann M, Wimmer G. Periodontal treatment and vascular inflammation in patients with advanced peripheral arterial disease: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis.* 2020 Nov;313:60-69. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.019. Epub 2020 Sep 23. PMID: 33032234.
47. Penova-Veselinovic B, Keelan JA, Wang CA, Newnham JP, Pennell CE. Changes in inflammatory mediators in gingival crevicular fluid following periodontal disease treatment in pregnancy: relationship to adverse pregnancy outcome. *J Reprod Immunol.* 2015;112:1-10.
48. Michalowicz BS, Novak MJ, Hodges J, DiAngelis A, Buchanan W. Serum inflammatory mediators in pregnancy: changes following periodontal treatment and association with pregnancy outcomes. *J Periodontol.* 2010;80(11):1731-41.
49. Fiorini T, Susin C, da Rocha JM, Weidlich P, Vianna P, Moreira CH, Bogo Chies JA, Rösing CK, Oppermann RV. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. *J Periodontol Res.* 2013 Feb;48(1):126-33. doi: 10.1111/j.1600-0765.2012.01513.x. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22835005.
50. Caneiro-Queija L, López-Carral J, Martín-Lancharro P, Limeres-Posse J, Diz-Dios P, Blanco-Carrion J. Non-Surgical Treatment of Periodontal Disease in a Pregnant Caucasian Women Population: Adverse Pregnancy Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Sep 27;16(19):3638. doi: 10.3390/ijerph16193638. PMID: 31569780; PMCID: PMC6801449.
51. Thilagar S, Theyagarajan R, Mugri MH, Bahammam HA, Bahammam SA, Bahammam MA, Yadalam PK, Raj AT, Bhandi S, Patil S. Periodontal Treatment for Chronic Periodontitis With Rheumatoid Arthritis. *Int Dent J.* 2022;72(6):832-8.
52. Nguyen VB, Nguyen TT, Huynh NC, Nguyen KD, Le TA, Hoang HT. Effects of non-surgical periodontal treatment in rheumatoid arthritis patients: A randomized clinical trial. *Dent Med Probl.* 2021 Jan-Mar;58(1):97-105. doi: 10.17219/dmp/131266. PMID: 33792210.
53. de Pablo P, Serban S, Lopez-Oliva I, Rooney J, Hill K, Raza K, Filer A, Chapple I, Dietrich T. Outcomes of periodontal therapy in rheumatoid arthritis: The OPERA feasibility randomized trial. *J Clin Periodontol.* 2023 Mar;50(3):295-306. doi: 10.1111/jcpe.13756. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36415901; PMCID: PMC10946499.
54. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia.* 1998;41:1241-8.
55. Fernández-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55:273-8.
56. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:98-107.
57. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76(11):2106-15.
58. Moller DE. Potential role of TNF alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Ternds Endocrinol Metab.* 2000;11:212-7.
59. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF- $\alpha$  primary mediator of the host response. *Ann Rev Immunol.* 1989;7:625-55.
60. Giemeno RE, Klamann LD. Adipose tissue as an active en-

- doocrine organ; recent advances. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:122-8.
61. Zou C, Shao J. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *J Nutr Biochem*. 2008;19:277-86
62. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol*. 2003;74(1):97-102.
63. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent*. 2003;1:7-16.
64. Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2007 Oct;34(10):835-43.
65. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour GJ. Interleukin-1b, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2006;21:256-60.
66. Ross JH, Hardy DC, Schuyler CA, Slate EH, Mize TW, Huang Y. Expression of periodontal interleukin-6 protein is increased across patients with neither periodontal disease nor diabetes, patients with periodontal disease alone and patients with both diseases. *J Periodontal Res*. 2010;45:688-94.
67. O'Connell PA, Taba M, Nomizo A, Foss Freitas MC, Suaid FA, Uyemura SA, Trevisan GL, Novaes AB, Souza SL, Palioto DB, Grisi MF. Effects of periodontal therapy on glycemic control and inflammatory markers. *J Periodontol*. 2008;79(5):774-83.
68. Kardesler L, Buduneli N, Cetinkalp S, Kinane DF. Adipokines and inflammatory mediators after initial periodontal treatment in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2010;81(1):24-33.
69. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Increased levels of C-reactive protein in noncontrolled type II diabetic subjects. *J Diabetes Complications*. 1999;13:211-5.
70. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*. 2000;71(10):1528-34.
71. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(18):327-34.
72. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, Kobes S, Tataranni PA, Hanson RL, Knowler WC, Lindsay RS. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care*. 2003;26:1745-51.
73. Cimini FA, Barchetta I, Porzia A. Circulating IL-8 levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with worse inflammatory and cardiometabolic profile. *Acta Diabetol*. 2017;54:961-7.
74. Zozulińska D, Majchrzak A, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wierusz-Wysocka B. Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. *Diabetologia*. 1999;42:117-8.
75. Esposito K, Nappo F, Giugliano F. Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1647
76. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of Periodontal Therapy on Crevicular Fluid Interleukin-6 and Interleukin-8 Levels in Chronic Periodontitis. *Int J Dent*. 2012;2012:392905.
77. Ferrannini E. The stunned beta cell: a brief history. *Cell Metab*. 2010;11:349-52.
78. Xu S, Song M, Xiong Y, Liu X, He Y, Qin Z. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):50.
79. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol*. 2013;14:51-69.
80. Ridker P. M., Kastelein, J. J., Genest, J. & Koenig, W. C-reactive protein and cholesterol are equally strong predictors of cardiovascular risk and both are important for quality clinical care. *Eur Heart J*. 2013;34:1258-61.
81. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol*. 2005;32:188-92.
82. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
83. Gonçalves TO, Costa D, Brodskyn CI. Release of cytokines by stimulated peripheral blood mononuclear cells in chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2010;55:975-80.
84. Endo Y, Tomofuji T, Ekuni D. Experimental periodontitis induces gene expression of proinflammatory cytokines in liver and white adipose tissues in obesity. *J Periodontol*. 2010;81:520-6.
85. Higashi Y, Goto C, Hidaka T, Soga J, Nakamura S, Fujii Y, Hata T, Idei N, Fujimura N, Chayama K, Kihara Y, Taguchi A. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2009;206:604-10.
86. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer G. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol*. 2009;80:786-91.
87. Souza JR, Oliveira R, Blotta M, Coelho O. Serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18) and C-reactive protein (CRP) in patients with type-2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90:86-90.
88. Apostolakis S, Vogiatzi K, Amanatidou V, Spandidos DA. Interleukin 8 and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2009;84:353-60.
89. Pérez R. Interleucina-10 y enfermedad coronaria. *Rev esp cardiol*. 2002;55(7):738-50.
90. Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Jared H, Madianos PN, Moss K. The oral conditions and pregnancy study: periodontal status of a cohort of pregnant women. *J Periodontol*. 2004;75(1):116-26.
91. Sooriyamoorthy M, Gower D. Hormonal influences on



- gingival tissue: relationship to periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 1989;16(4):201-8.
92. Haerian-Ardakani A, Eslami Z, Rashidi-Meibodi F, Haerian A, Dallalnejad P, Shekari M. Relationship between maternal periodontal disease and low birth weight babies. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(8):625-30.
  93. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM. Maternal periodontitis and prematurity, Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):164-74.
  94. Fiorini T, Vianna P, Weidlich P, Musskopf ML, Moreira CH, Chies JA, Rösing CK, Oppermann RV, Susin C. Relationship between cytokine levels in serum and gingival crevicular fluid (GCF) in pregnant women. *Cytokine*. 2012;58(1):34-9.
  95. Blaauw J, van Pampus MG, Van Doormaal JJ, Fokkema MR, Fidler V, Smit AJ, Aarnoudse JG. Increased intima-media thickness after early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1345-51.
  96. Prince AL, Ma J, Kannan PS, Alvarez M, Gisslen T, Harris RA, Sweeney EL, Knox CL, Lambers DS, Jobe AH, Chougnet CA, Kallapur SG, Agaard KM. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):627.
  97. Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J*. 2006;151(1):47.
  98. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res*. 2005;84(3):269-73.
  99. Larsson A, Palm M, Hansson LO, Basu S, Axelsson O. Reference values for alpha1-acid glycoprotein, alpha1-antitrypsin, albumin, haptoglobin, C-reactive protein, IgA, IgG and IgM during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(10):1084-8.
  100. Belo L, Santos-Silva A, Rocha S. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;123(1):46-51.
  101. Mohr S, Amylidi-Mohr SK, Stadelmann P, Sculean A, Persson R, Eick S, Surbek DV. Systemic Inflammation in Pregnant Women With Periodontitis and Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Prospective Case-Control Study. *Front Immunol*. 2019 7;10:2624.
  102. Berney T, Gasche Y, Robert J, Jenny A, Mensi N, Grau G. Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. *Pancreas*. 1999;18:371-7.
  103. Molenaar ET, Voskuyl AE, Familian A, van Mierlo GJ, Dijkmans BA, Hack CE. Complement activation in patients with rheumatoid arthritis mediated in part by C-reactive protein. *Arthritis Rheum*. 2001;44(5):997-1002.
  104. Christodoulides N, Floriano PN, Miller CS, Ebersole JL, Mohanty S, Dharshan P, Griffin M, Lennart A, Ballard KL, King CP Jr, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV, McDevitt JT. Lab-on-a-chip methods for point-of-care measurements of salivary biomarkers of periodontitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1098:411-28.
  105. Gomes-Filho IS, Coelho JMF, Cruz SS, Passos JS, Freitas COT, Farias NSA. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol*. 2011;82:969-78.
  106. Nakamura RM. Progress in the use of biochemical and biological markers for evaluation of rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal*. 2000;14:305-13.
  107. Correlación de PCR y velocidad de sedimentación globular con la actividad de la artritis reumatoide, Jesús Abraham. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008;46(6):591-6.
  108. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989;2:244-7.
  109. Devlin J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. *J Rheumatol*. 1997;24:9-13.
  110. Pincus T, Sokka T. Complexities in the quantitative assessment of patients with rheumatic diseases in clinical trials and clinical care. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5):1-9.
  111. Belmonte Serrano M. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clínicas y escenarios de simulación [Is the DAS28 Score the Most Adequate Method to Estimate Activity in Rheumatoid Arthritis? Clinical Considerations and Simulations Scenarios]. *Reumatol Clin*. 2008;4(5):183-90.
  112. Serban S, Pablo P Lopez-Oliva I, Rooney J, Hill K, Raza K, Filer A, Chapple I, Dietrich T. Outcomes of periodontal therapy in rheumatoid arthritis: The OPE-RA feasibility randomized trial. *J Clin Periodontol*. 2023;50(3):295-306.
  113. Pinho Mde N, Oliveira RD, Novaes AB Jr, Voltarelli JC. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Braz Dent J*. 2009;20(5):355-64.
  114. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res*. 2004;83(2):156-60.
  115. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, Askari A. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol*. 2009;80(4):535-40.
  116. Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, Gureser G, Ugur M, Senel K. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci*. 2004;34:423-6.

## AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Carlos Omaña Cepeda  
 Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología),  
 Universidad de Barcelona, Campus Universitario de Bellvitge  
 Pabellón de Gobierno. Despacho 2-29.  
 C/Feixa Llarga, s/n  
 08907-L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona) – España  
 Contact phone: 0034-606457362  
 Email: omanacepeda@ub.edu