



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA

**ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO FACTOR  
DE RIESGO PARA ATEROSCLEROSIS.  
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

TESIS

Que para obtener el título de:  
CIRUJANO DENTISTA

Presenta:

**STEPHANIE QUINTANILLA RUIZ**

Directora: Mtra. Laura Mecalco Herrera

Asesor Metodológico: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez

Asesor Disciplinar: Mtra. Cecilia Mecalco Herrera

Sinodal: Mtra. Juana Freyre Galicia

Sinodal: Dr. Jesús Ceron Arguelles

CDMX OCTUBRE 2022.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

*Agradezco a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, Proyecto PAPIIME PE203421, por la beca recibida para la realización de la tesis de licenciatura. También a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM por la asesoría metodológica.*

*Al Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez, por su valiosa asesoría y dirección de esta tesis, sus sabios consejos y tiempo dedicado en la elaboración de este trabajo.*

*Al la Mtra. Cecilia Mecalco Herrera, por sus increíbles enseñanzas, su calidez y tiempo dedicado.*

*A la Mtra. Laura Mecalco Herrera, por su invaluable ayuda, enseñanza y por todas las oportunidades que me brindo.*

*Al Dr. Jesús Ceron Arguelles por su tiempo, dedicación y valiosas observaciones que me ayudaron a mejorar la calidad de este trabajo.*

*A la Mtra. Juana Freyre Galicia por su valioso tiempo dedicado a la realización de este trabajo.*

## DEDICATORIAS

*A mis padres, por su infinita ayuda, apoyo y amor, a ustedes les debo todo lo que soy. No tengo palabras para decirles lo agradecida que estoy con ustedes por todo lo que me han dado, estoy muy orgullosa de ser su hija.*

*A mi familia por todo el apoyo, cariño y confianza que me han dado.*

*Héctor, gracias por impulsarme a ser mejor persona y profesionalista, por tu amor infinito y apoyo incondicional, incluso en los momentos más difíciles. Te amo.*

# ÍNDICE

## Contenido

RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
INTRODUCCIÓN .....	8
III. MARCO TEÓRICO.....	10
1. Revisión sistemática .....	10
1.1 Tipos de revisiones sistemáticas <sup>1</sup> .....	11
1.2 Etapas de una revisión sistemática <sup>1</sup> .....	12
1.3 Análisis de sensibilidad.....	19
1.4 Evaluación de las revisiones sistemáticas y metaanálisis .....	20
2. Enfermedad periodontal.....	20
2.1 Generalidades del periodonto.....	21
2.2 Definición de la enfermedad periodontal.....	30
2.3 Factores de riesgo de la enfermedad periodontal.....	31
2.4 Prevalencia .....	32
2.5 Etiología.....	32
2.6 Patogénesis de la enfermedad periodontal:.....	33
2.7 Periodontitis .....	35
2.8 Clasificación de la enfermedad periodontal .....	35
2.9 Respuesta inmune en la enfermedad periodontal .....	39
2.10 Cambios histopatológicos en la enfermedad periodontal.....	41
2.11 Parámetros de la Enfermedad Periodontal <sup>27,30</sup> .....	43
2.12 Tratamiento integral de la enfermedad periodontal .....	46
Tratamiento no quirúrgico de la Enfermedad Periodontal.....	46
Tratamiento quirúrgico de la Enfermedad Periodontal.....	47

2.13 Prevención de la enfermedad periodontal <sup>7</sup> .....	48
3. Aterosclerosis.....	48
3.1 Prevalencia de la aterosclerosis .....	50
3.2 Etiología de la aterosclerosis .....	51
3.3 Factores de riesgo .....	54
3.4 Características clínicas .....	55
3.5 Diagnóstico .....	56
3.6 Prevención y tratamiento de la aterosclerosis .....	59
4. Relación entre enfermedad periodontal y riesgo de aterosclerosis.....	61
IV. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	63
V. OBJETIVO .....	63
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	64
1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	64
2. TIPOS DE ESTUDIO .....	64
3. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN .....	64
4. TIPO DE INTERVENCIÓN.....	64
5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	64
6 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	65
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	65
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	66
7. SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	66
8. PROCESO DE RECOPIACIÓN DE DATOS.....	66
9. RIESGO DE SESGO .....	66
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y SÍNTESIS DE DATOS .....	67
11. RECURSOS.....	67
12. ASPECTOS ÉTICOS .....	67
VII. RESULTADOS.....	68

1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	68
2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	68
Parámetros periodontales .....	68
Parámetros ateroscleróticos .....	69
3. RIESGO DE SESGO .....	74
4. HETEROGENEIDAD .....	75
5. ANÁLISIS CUALITATIVO (REVISIÓN SISTEMÁTICA) .....	77
6. ANÁLISIS CUANTITATIVO (METAANÁLISIS) .....	77
VIII. DISCUSIÓN .....	80
1. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA .....	80
2. IMPLICACIONES CLÍNICAS .....	82
3. IMPLICACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	82
4. LIMITACIONES.....	82
5. CONFLICTO DE ÍNTERES.....	82
IX. CONCLUSIÓN .....	83
X. REFERENCIAS .....	84
XI. ANEXOS.....	91
Anexo 1. Cuadro XI.1. Estudios excluidos para el análisis sistemático por motivos metodológicos.....	91
Anexo 2. Escala de evaluación de la calidad de New Castle-Ottawa. ....	95
Anexo 3. Lista de verificación PRISMA 2019.....	97

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad periodontal tiene efectos nocivos que pueden afectar a nivel bucal y sistémico a los individuos, además de que se ha observado que constituye un factor de riesgo para la presencia de aterosclerosis, debido a la acumulación de grasas, colesterol y otras sustancias en las paredes de las arterias; sin embargo, los resultados reportados en algunos estudios son inconsistentes, de ahí la relevancia de llevar a cabo estudios de revisión sistemática. **OBJETIVO:** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la enfermedad periodontal como factor de riesgo de aterosclerosis en la población adulta, a través de una revisión sistemática y metaanálisis. **METÓDO:** Se realizó una búsqueda de artículos científicos y literatura gris en las plataformas de documentos científicos de PubMed, Scopus, Web of Science, Science Direct, SciELO, LILACS y TESIUNAM, hasta el 2 de septiembre de 2021. En este sentido las palabras clave utilizadas fueron: “periodontitis” OR “periodontal disease” AND “aterosclerosis”. Los estudios incluidos en el metaanálisis cumplieron criterios de homogeneidad en la metodología y presentación de resultados. Los datos se analizaron mediante el software Review Manager 5.4. **RESULTADOS:** Se encontraron 956 estudios, 406 PubMed, 219 Scopus, 156 Web of Science, 71 LILACS, 28 SciELO y 76 Science Direct, de los cuales 70 cumplieron con los criterios de inclusión y fueron revisados de texto completo. Finalmente 19 cumplieron los criterios de elegibilidad para su análisis cualitativo (revisión sistemática) y 10 para su análisis cuantitativo (metaanálisis). La edad de los sujetos de los 19 estudios incluidos en la revisión sistemática fue de  $\geq 40$  años, de los cuales se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la enfermedad periodontal (periodontitis) y la aterosclerosis. En este sentido, el análisis de los 10 estudios incluidos en el metaanálisis mostró una asociación estadísticamente significativa entre la periodontitis como factor de riesgo para la aterosclerosis (RM= 1.39, IC<sub>95%</sub> 1.10-1.75, p=0.006). **CONCLUSION:** Nuestros hallazgos sugieren que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para aterosclerosis, no obstante es necesario llevar a cabo más estudios, para confirmar dicha relación etiológica.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad periodontal, Periodontitis, Aterosclerosis, Adultos.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Periodontal disease has harmful effects that can affect individuals at the oral and systemic level, in addition to being observed to constitute a risk factor for the presence of atherosclerosis, due to the accumulation of fats, cholesterol and other substances in the gums. the walls of the arteries; however, the results reported in some studies are inconsistent, hence the relevance of carrying out systematic review studies.

**OBJECTIVE:** To present a synthesis of knowledge about periodontal disease as a risk factor for atherosclerosis in the adult population, through a systematic review and meta-analysis. **METHOD:** A search of scientific articles and gray literature was carried out on the scientific document platforms of PubMed, Scopus, Web of Science, Science Direct, SciELO, LILACS and TESIUNAM, until September 2, 2021. In this sense, the keywords used were: "periodontitis" OR "periodontal disease" AND "atherosclerosis". The studies included in the meta-analysis met criteria of homogeneity in methodology and presentation of results. Data were analyzed using Review Manager 5.4 software.

**RESULTS:** 956 studies were found, 406 PubMed, 219 Scopus, 156 Web of Science, 71 LILACS, 28 SciELO and 76 Science Direct, of which 70 met the inclusion criteria and were reviewed in full text. Finally, 19 met the eligibility criteria for qualitative analysis (systematic review) and 10 for quantitative analysis (meta-analysis). The age of the subjects in the 19 studies included in the systematic review was  $\geq 40$  years, of which a statistically significant association was found between periodontal disease (periodontitis) and atherosclerosis. In this sense, the analysis of the 10 studies included in the meta-analysis showed a statistically significant association between periodontitis as a risk factor for atherosclerosis (OR= 1.39, CI95% 1.10-1.75,  $p=0.006$ ).

**CONCLUSION:** Our findings suggest that periodontal disease is a risk factor for atherosclerosis, however it is necessary to carry out more studies to confirm this etiological relationship.

**KEY WORDS:** Periodontal disease, Periodontitis, Atherosclerosis, Adults.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EP), es un problema de salud pública y es considerada la segunda patología bucal que afecta a la población a nivel mundial. Esta enfermedad es de origen multifactorial asociada a infecciones bacterianas que ocasiona inflamación y destrucción del periodonto, provocando no sólo la pérdida de dientes, discapacidad, disfunción masticatoria y un estado nutricional deficiente, además compromete el habla, reduce la calidad de vida y es una carga creciente para la economía.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la aterosclerosis es la causa del 20% de las muertes de la población a nivel mundial. En lo que respecta a las cardiopatías isquémicas, es una de las principales causas de muerte a partir de los 40 años en los hombres y de los 64 años en las mujeres.

En los últimos años se estudia la asociación entre la enfermedad periodontal como posible factor de riesgo para la aterosclerosis. Se conoce que la enfermedad periodontal aumenta un 19% el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, este riesgo alcanza un 44% en individuos mayores de 65 años.

La existencia de una relación entre ambas afecciones es de gran interés debido a que son patologías inflamatorias de alta prevalencia, con gran repercusión para la salud pública porque representan un alto costo para la sociedad y una de las causas de mayor morbilidad y mortalidad; como consecuencia se está pensando en la necesidad de incluir y controlar la enfermedad periodontal como un nuevo integrante en la lista de factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.

En este contexto, es necesario tener un conocimiento preciso respecto a los diferentes estudios realizados sobre dicha temática, por lo que una de las mejores estrategias metodológicas para dicho objetivo es la realización de revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA), acorde con los lineamientos internacionales establecidos para dicho fin.

Por tal motivo, el propósito de este estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre la enfermedad periodontal como factor de riesgo para aterosclerosis, a través de una revisión sistemática y metaanálisis.

### III. MARCO TEÓRICO

El presente estudio se llevó a cabo acorde con la metodología internacional de PRISMA, para revisiones sistemáticas, por tal motivo, iniciamos con un primer capítulo sobre los fundamentos y marco conceptual de las revisiones sistemáticas y metaanálisis, con el propósito de que se contextualice la lectura del marco teórico con dicho enfoque. Posteriormente, se incluyen los capítulos referentes a periodontitis, aterosclerosis, la relación que existe entre ellas y finalmente las revisiones sistemáticas publicadas sobre la temática para precisar el vacío en el conocimiento.

#### 1. Revisión sistemática

Desde hace más de 10 años, diferentes autores consideraron que los artículos producto de investigación crecían exponencialmente, predominantemente los experimentos clínicos, considerados como la mejor evidencia disponible para responder una pregunta de efectividad/intervención. Estos, en numerosas ocasiones, tenían una respuesta no acorde con otros estudios de similares características, de tal manera que el lector quedaba con dudas acerca de cómo podría utilizarlos en su práctica profesional<sup>1,2</sup>.

Posteriormente, se intentó recopilar la información a través de un tipo de estudio analítico denominado «revisión sistemática de la literatura» (RS), que comprende la evaluación exhaustiva, protocolizada, sistemática y explícita de la literatura a partir de una pregunta clara de investigación, una metodología explícita, un análisis crítico de acuerdo con diferentes herramientas y un resumen cualitativo de la evidencia. Cuando se encuentran datos duros, claros y homogéneos (principalmente, aunque se podría realizar con datos heterogéneos, como se verá más adelante) es posible la realización del análisis estadístico denominado «metaanálisis» (MA)<sup>1,3</sup>.

Las revisiones sistemáticas/metaanálisis son investigaciones originales cuya unidad de análisis son los estudios o investigaciones primarias; son datos más que pacientes, y por este motivo también es considerada investigación secundaria, pero siempre debe ser considerada investigación original, ya que claramente utiliza el método científico para la resolución de una duda planteada. Las revisiones sistemáticas reúnen de una manera metódica toda la

evidencia disponible con unos criterios de elegibilidad establecidos, con el objetivo claro de responder a una pregunta específica; sus métodos son explícitos, de tal manera que se minimizan los sesgos<sup>3</sup>.

Frecuentemente la revisión sistemática se confunde con el metaanálisis; sin embargo, se debe aclarar que el metaanálisis consiste en la aplicación de métodos estadísticos para resumir los efectos de las intervenciones. El metaanálisis permite obtener estimaciones con mayor poder y más precisas; además, permite explorar la consistencia y las diferencias entre los estudios.

Como todo proceso de investigación, se sugiere la realización de un protocolo claro y conciso en el que se plantea el fundamento de la revisión, la pregunta, los criterios de inclusión/exclusión, la estrategia de búsqueda junto a la metodología explícita y el plan de análisis. Adicionalmente se deben seguir las recomendaciones para el buen reporte de las revisiones sistemáticas (PRISMA, *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*).

Las revisiones sistemáticas constituyen el método fundamental de la MBE (Medicina basada en la evidencia) para poner a disposición del clínico la mejor evidencia disponible sobre un tema.<sup>2</sup> Dado que están constituidas por múltiples artículos y fuentes de información, representan el más alto nivel de evidencia dentro de la jerarquía de la evidencia.<sup>1</sup>

Las revisiones sistemáticas se caracterizan por tener y describir el proceso de elaboración transparente y comprensible para recolectar, seleccionar, evaluar críticamente y resumir toda la evidencia disponible con respecto a la efectividad de un tratamiento, diagnóstico, pronóstico, etc.<sup>1</sup>

### 1.1 Tipos de revisiones sistemáticas<sup>1</sup>

- Intervención: Aquel que permite una evaluación de una pregunta de efectividad que involucra estudios experimentales o en algunas circunstancias cuasi experimentos.
- Métodos diagnósticos: Aquel que resume la evidencia para responder a una pregunta de métodos diagnósticos; por tanto, incluirá estudios de tipo corte transversal, casos y controles, cohortes, en general observacionales, que son los que utilizan los métodos diagnósticos para

determinar las características operativas de un método (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de probabilidad).

- Factores de riesgo o pronóstico: Aquel que resume la evidencia para responder una pregunta de riesgo, y que utilizará estudios de tipo observacional analítico y algunos experimentales.
- Efectos adversos: Aquel que resume la evidencia disponible para determinar la frecuencia de los efectos adversos y compara su presencia en ambos grupos (intervención y control); esto implica incluir tanto estudios experimentales como observacionales.
- Revisión de revisiones: Aquel que permite la síntesis de la evidencia basada en múltiples revisiones sistemáticas.
- En red: Aquel que permite la comparación de múltiples intervenciones a partir de diferentes estudios, tanto de manera directa como indirecta

## 1.2 Etapas de una revisión sistemática<sup>1</sup>

### 1. Formulación de la pregunta u objetivo de la revisión

Dicha pregunta debe ser clara y precisa, orientada a outcomes (resultados) clínicamente significativos para el paciente y debe estar conformada por cinco elementos esenciales:

- Población: definición de un grupo determinado de la población según factores como: edad, sexo, raza o la presencia de una condición especial de interés.
- Intervención: procedimiento que se desea estudiar.
- Comparación: intervención o ausencia de esta con la que se comparará.
- Outcome: evento clínico o desenlace de la intervención en estudio.
- Tipo de estudio: en el caso de las preguntas de terapia, corresponden a ensayos clínicos aleatorizados.

2. Definición de las fuentes y de la estrategia de búsqueda: En primer lugar, se deben definir los criterios de elegibilidad de acuerdo con el enfoque PICO/PEO (Población, Intervención, Control y Desenlace/ Población, Exposición, Desenlace) y el tipo de estudios que serán incluidos. A continuación, se debe explicitar la estrategia de búsqueda que se ejecutará para realizar la detección de artículos atinentes a la

pregunta PICO/PEO, así como dónde se llevará a cabo esta búsqueda, estableciendo a *priori*, la metodología de investigación y facilitando la reproducibilidad del trabajo. La búsqueda, debe ser realizada a lo menos por dos participantes independientes, de manera que sea un proceso lo más objetivo posible y se disminuya al máximo la posibilidad de sesgos. Los resultados obtenidos de la búsqueda deben ser expuestos en forma clara. La búsqueda debe ser realizada en bases de datos electrónicas, de forma manual en revistas, en literatura gris e incluso con expertos en el área, de manera que no se omita información. A continuación, se describen algunos pasos generales para desarrollarla:

- Determinar una pregunta clara (PICO).
  - Definir los términos MeSH, Emtree y libres (de acuerdo con cada base de datos) para cada uno de los ítems de PICO.
  - Identificar sinónimos y diferentes formas de escritura y mala escritura de los términos.
  - Combinar lógicamente cada término: las palabras dentro de cada ítem (PICO) deben combinarse con el operador bowleano OR, y entre ítems deben combinarse con el operador AND.
  - Ejecutar la estrategia.
  - La estrategia de búsqueda no es un elemento que desde el primer momento queda definido; hay que hacer múltiples intentos y asesorarse muy bien con personas expertas en el tema.
3. Definición y aplicación de criterios de selección de los estudios: La selección inicial se realiza en base a los resúmenes y títulos de la información disponible identificando los artículos potencialmente elegibles. Si durante el proceso existe alguna discrepancia entre los participantes, se debe llegar a un consenso u otro participante debe ayudar a dirimir. Una vez definidos, se analizan en su totalidad y por completo los artículos seleccionados y se lleva a cabo una depuración a través de criterios de inclusión que permiten analizar críticamente los artículos y así obtener los que respondan claramente la pregunta clínica planteada anteriormente. Resulta útil el uso de diagramas de flujo para presentar el proceso de selección de artículos, donde se especifica

desde el número inicial de artículos potencialmente elegibles según la búsqueda realizada hasta los finalmente incluidos, especificando los motivos por los cuales se excluyeron los trabajos que no se consideraron finalmente. (Figura 1)



Figura 1. Ejemplo de diagrama de flujo de selección de los artículos. Tomada de Moreno *et al.* (2018).<sup>1</sup>

4. Análisis crítico de los estudios/ Extracción de datos. Una vez finalizada la selección de los artículos, se debe obtener de ellos toda la información atinente a la pregunta: cómo se realizó el estudio, quiénes y cuántos participaron, cuál fue la intervención, cuáles fueron los resultados medidos, cuáles fueron las fuentes de financiamiento, etc. Los datos deben ser tabulados en un formulario de recolección de datos. Además de los datos mencionados, se debe evaluar el riesgo de sesgo de los artículos, ya que las conclusiones de la revisión sistemática podrán ser válidas en la medida en que los estudios que la componen, llamados estudios primarios, sean confiables. (Figura 2)

	Autor 5	Autor 4	Autor 3	Autor 2	Autor 1	
	?	?	?	?	?	Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección)
	?	?	?	?	?	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)
	?	?	?	?	?	Cegamiento de los participantes y personal (sesgo de funcionamiento)
	?	?	+	+	?	Cegamiento de la evaluación del desenlace (sesgo de detección)
	+	+	+	+	+	Seguimiento incompleto (sesgo de desgaste)
	+	+	+	+	+	Reporte selectivo de resultados (sesgo de reporte)
	+	+	?	+	+	Otros sesgos

Figura 2. Ejemplo de evaluación del riesgo de sesgo de los artículos incluidos en una revisión. Tomada de Moreno *et al.* (2018).<sup>1</sup>

5. Evaluación de calidad de la evidencia: Existen múltiples herramientas para evaluar la evidencia: la escala de Alejandro Jadad, la guía para la evaluación de los estudios de JAMA, la reciente herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane o la herramienta GRADE para evaluar la calidad de la evidencia e incluso para generar recomendaciones. Todas y cada una de ellas sirven para un tipo diferente de estudio.<sup>3</sup>

En cada una de ellas, en general, se identifican 3 aspectos básicos a evaluar: la validez interna (metodología), los resultados (magnitud, dirección y precisión) y la validez externa (aplicación de los resultados en los pacientes).

En este caso como nuestros tipos de estudio seleccionados son observacionales (casos y controles, transversales y de cohorte) utilizamos de herramienta la escala de Newcastle-Ottawa para la valoración de riesgo de sesgo con la cual cada estudio se juzga en nueve ítems, categorizados en tres grupos: la selección de los grupos de estudio; la comparabilidad de los grupos; y la determinación de la exposición o el resultado de interés para los estudios de casos y controles o de cohortes, respectivamente. Las estrellas otorgadas por cada artículo de calidad sirven como una evaluación visual rápida. Las estrellas se otorgan de tal manera que los estudios de la más alta calidad se otorgan hasta nueve estrellas. El método fue desarrollado como una colaboración entre la Universidad de Newcastle, Australia, y la

Universidad de Ottawa, Canadá, utilizando un proceso Delphi para definir variables para la extracción de datos.<sup>4</sup>(Anexo 2)

6. Análisis estadístico. Los resultados obtenidos en cada artículo estudiado pueden compararse y resumirse a través de análisis estadísticos. En las revisiones sistemáticas el método más utilizado es el metaanálisis, que corresponden a un análisis estadístico de los resultados de estudios independientes que generalmente intenta producir un estimador único del efecto de la intervención estudiada. La decisión de realizar o no un metaanálisis en la revisión sistemática debe ser evaluada en cada caso y debe considerar el tipo y calidad de los datos obtenidos previamente en la revisión misma, ya que no siempre es favorable su realización. Debe considerarse que el fin último de la revisión sistemática es proveer una herramienta práctica para la toma de decisiones clínicas, por lo que la presentación de los resultados es crucial para su utilidad. Los resultados del metaanálisis son graficados en un *forest plot* (o diagrama de bosque (Figura 3)) en el cual se pueden observar típicamente:

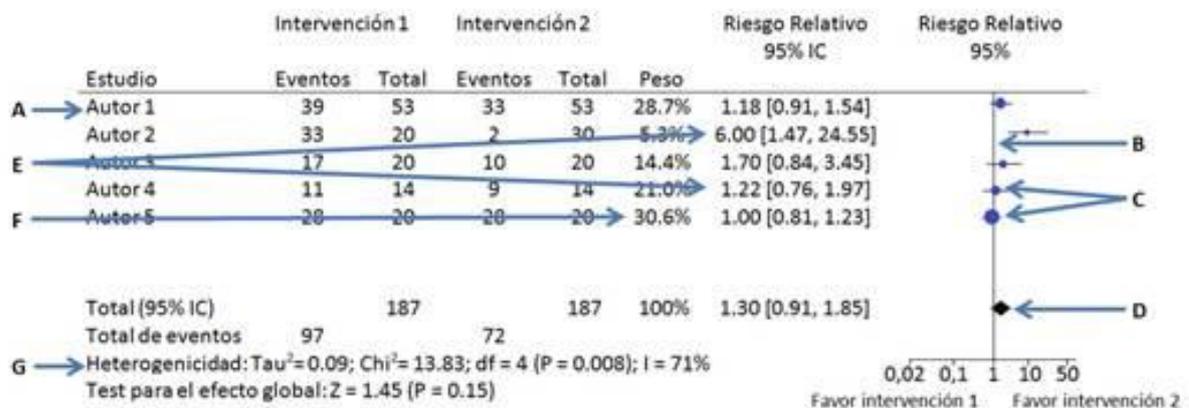


Figura 3. Ejemplo de metaanálisis de una revisión sistemática. Tomada de Moreno *et al.* (2018).<sup>1</sup>

1. Identificador del estudio: ya sea autor, nombre del estudio, año de publicación, etc.
2. Línea vertical de no efecto: es decir, el punto donde no existen diferencias entre los grupos que se están comparando.
3. Estimador puntual y su intervalo de confianza al 95% de cada estudio
4. Estimador puntual global y su intervalo de confianza al 95%, que corresponde al rombo observado al final del diagrama

5. Medidas de asociación utilizada y estimaciones puntuales exactas e intervalos de confianza de cada estudio en cifras
6. Peso de cada artículo incluido en el estudio, expresado en porcentaje
7. Test estadísticos y estadístico  $I^2$  para evaluar la heterogeneidad

Una vez obtenidos los elementos del análisis estadístico de los artículos incluidos en la revisión, cada uno permite obtener conclusiones respecto a la información recopilada:

- El estimador global permite observar el resultado final de los estudios incorporados, favoreciendo una u otra intervención según el lado de la línea de no efecto en que se encuentre.
- Su intervalo de confianza permite establecer que tan exacto es el resultado y, por lo tanto, establece cierto grado de seguridad de dicho resultado.
- El peso de cada uno de los estudios entrega la información sobre qué artículo incorporado tiene mayor valor según su tamaño.
- El test estadístico  $I^2$ , o el test de heterogeneidad utilizado, permiten observar qué tan variables son los resultados de los estudios incorporados entre sí.

De esta manera, podemos observar que cada elemento obtenido en el análisis estadístico de la revisión tiene un rol crucial y es necesario para establecer la aplicabilidad de ésta a la práctica clínica.

Existen múltiples programas estadísticos en el mercado. Entre los más nombrados está Review Manager (RevMan 5.2.1®), que es un software estadístico creado por la Colaboración Cochrane para la realización de revisiones sistemáticas y la generación de metaanálisis; tiene la ventaja de permitir el desarrollo completo de la revisión sistemática, así como el metaanálisis, además del desarrollo de diagramas agradables a la vista y de buena calidad; interactúa con diferentes programas, como GRADEpro para la generación de las tablas de resumen y evaluación de la evidencia (GRADE). Adicionalmente los manuales de la Colaboración Cochrane, así como el RevMan, se encuentran disponibles de manera gratuita en su página Web.<sup>3</sup>

Otros elementos para tener en cuenta en el análisis de resultados son<sup>4</sup>:

- Heterogeneidad

La heterogeneidad permite evaluar qué tan disímiles son los estudios incluidos en la revisión sistemática. Para esto existen 3 distinciones: a) heterogeneidad clínica, que se refiere a las diferencias en los participantes, las intervenciones y los resultados; b) heterogeneidad metodológica, que consiste en las diferencias entre el diseño del estudio y el riesgo de sesgo, y c) heterogeneidad estadística, cuando hay diferencias en el efecto de la intervención. Las pruebas estadísticas utilizadas usualmente tienen baja potencia, y mucho más cuando hay pocos estudios. Este apartado se evalúa con el chi-cuadrado (con un nivel alfa del 10-20%), y con el  $I^2$ , que describe el porcentaje de variabilidad de las estimaciones del efecto que se deben a la heterogeneidad. Valores del 25, 50 y 75% en la prueba  $I^2$  corresponden a niveles bajos, medios y altos de heterogeneidad, respectivamente. Se sugiere como aceptable un valor de  $I^2$  menor al 50% para realizar un metaanálisis.

- Modelo de efectos fijos

Se trata de una prueba estadística que asume que las diferencias entre los estudios son solamente debidas al azar. En este modelo pueden utilizarse estimaciones como Mantel-Haenszel (preferido), inverso de la varianza o Peto.

- Modelo de efectos aleatorios

Se trata de un método estadístico que toma como hipótesis que la variación entre los estudios no es solamente debida al azar, sino que existen otras razones por las cuales puede presentarse la heterogeneidad. Frecuentemente denominado DerSimonian and Laird, utiliza el método del inverso de la varianza y Mantel-Haenszel. Cuando los estudios son homogéneos, el método de efectos fijos y el de efectos aleatorios ofrecen resultados similares; sin embargo, cuando existe heterogeneidad, el intervalo de confianza se hará mayor con el método de los efectos aleatorios.

- Metarregresión

La metarregresión es un modelo estadístico similar a la regresión simple o múltiple; es una extensión del análisis de subgrupos que, sin embargo,

permite investigar el efecto de características categóricas y continuas de manera simultánea. No se debe considerar si hay menos de 10 estudios, al igual que los diagramas de embudo.

- Diagramas de embudo (Funnel Plot)

Se trata de un diagrama de puntos que relaciona cada estudio con la medida de su tamaño del efecto (eje X) en relación con su tamaño de muestra o error estándar (eje Y). Este tipo de gráfico se utiliza para intentar controlar el sesgo de publicación, dado que si se encuentra una gráfica asimétrica se sugiere que hubo una inclusión preferencial de estudios publicados, con resultados positivos, con gran tamaño de muestra; de esta manera las conclusiones de la revisión deben tomarse cuidadosamente. Adicionalmente, cabe anotar que existen pruebas estadísticas, tal como la prueba de Egger and Begg, para determinar el sesgo de publicación.

- Diagrama de bosque (Forest Plot)

Se trata de una gráfica que relaciona los hallazgos de cada estudio con la medida de resumen obtenida. En general se presenta información en relación con las variables de comparación, el desenlace, los estudios, la incidencia en el grupo intervención, la incidencia en el grupo control, el peso relativo, el riesgo relativo o la odds ratio, así como su correspondiente intervalo de confianza (estos 2 últimos tanto escritos como gráficamente), y finalmente una medida de resumen junto a pruebas de heterogeneidad.

## 7. Conclusiones e inferencias

### 1.3 Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad es una técnica que evalúa si los resultados cambian cuando supuestos o decisiones claves difieren. Para la revisión sistemática estos supuestos clave son los criterios de inclusión y exclusión de los estudios. Para el metaanálisis este proceso también implica volver a analizar los datos utilizando diferentes enfoques estadísticos o la presencia de inconsistencias en los resultados de los estudios individuales. Si el análisis de sensibilidad no cambia los resultados sustancialmente, refuerza los hallazgos del metaanálisis. Cuando el análisis de sensibilidad conduce a una conclusión diferente, la

interpretación debe ser reservada. Los autores deben utilizar estas diferencias para aclarar los posibles motivos de discrepancia.<sup>5</sup>

#### 1.4 Evaluación de las revisiones sistemáticas y metaanálisis

Debido a que las revisiones sistemáticas y metaanálisis son considerados como la forma más alta de evidencia que se puede encontrar en una búsqueda bibliográfica, debemos tomar la responsabilidad de evaluar críticamente las revisiones para determinar si son válidas en sus resultados. Tenemos que asegurarnos de que los autores de la revisión han hecho un trabajo adecuado en localizar, resumir, evaluar y sintetizar la información que vamos a utilizar para nuestras decisiones clínicas.<sup>5</sup>

La declaración PRISMA viene acompañada de un extenso documento donde se detalla la explicación o la justificación de cada uno de los 27 ítems propuestos, así como el proceso de elaboración de estas directrices. Reflejo del objetivo pedagógico de este documento, se incluyen 7 cuadros que proporcionan una explicación más detallada de ciertos aspectos clave sobre la metodología y la conducción de la revisión sistemática (terminología, formulación de la pregunta de investigación, identificación de los estudios, extracción de datos, calidad de los estudios y riesgo de sesgo, cuándo combinar datos, metaanálisis y análisis de la consistencia, y sesgo de publicación selectiva de estudios o resultados).<sup>6</sup> (Anexo 3.)

PRISMA se ha concebido como una herramienta para contribuir a mejorar la claridad y la transparencia en la publicación de revisiones sistemáticas.<sup>6</sup>

## 2. Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal inflamatoria (EP) se produce por la acumulación de microorganismos alrededor del diente con la estimulación del sistema inmune; constituyen un grupo de alteraciones del periodonto, en su mayoría de origen infeccioso. Se clasifica en gingivitis, si afectan al tejido de protección, o periodontitis, si están involucrados los tejidos de soporte.<sup>7</sup>

Para poder conocer a la enfermedad periodontal, primero nos adentraremos a definir qué es el periodonto, sus componentes y su anatomía micro y macroscópica.

## 2.1 Generalidades del periodonto

El “periodonto” es el conjunto de tejidos especializados (encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar propio) que rodean y soportan los dientes manteniéndolos en los huesos maxilar y mandíbula. La palabra proviene del término griego περί *peri-*, que significa «alrededor» and –odont, que significa «diente». <sup>8</sup>

El periodonto está compuesto de cuatro tipos de tejidos diferentes:

- Dos tejidos “blandos” (que conectan o rodean otras estructuras o tejidos): la encía y el ligamento periodontal
- Dos tejidos “mineralizados” o duros (con función de sujeción): el cemento y el hueso alveolar.

### Encía

La encía es la parte de la mucosa bucal que rodea al diente y cubre el hueso alveolar. Forma parte de los tejidos de soporte periodontal y, al formar una conexión con el diente a través del surco gingival, protege a los tejidos de soporte subyacentes frente al entorno bucal.<sup>9</sup>

Se compone de una capa epitelial y un tejido conjuntivo subyacente denominado lámina propia. Con la erupción de los dientes, la encía adquiere su forma y textura definitiva.<sup>8,10</sup>

### Clasificación de la encía

La encía se clasifica según su localización en tres zonas: la encía insertada o adherida, la cual se adhiere directamente al hueso alveolar subyacente; la encía libre o marginal, que se localiza coronalmente a la encía insertada (Figura 4), correspondiendo a un pequeño borde de mucosa que rodea al diente, pero no se une a éste y, la encía interdientaria que se encuentra entre los dientes por debajo del punto de contacto.<sup>8,10</sup>

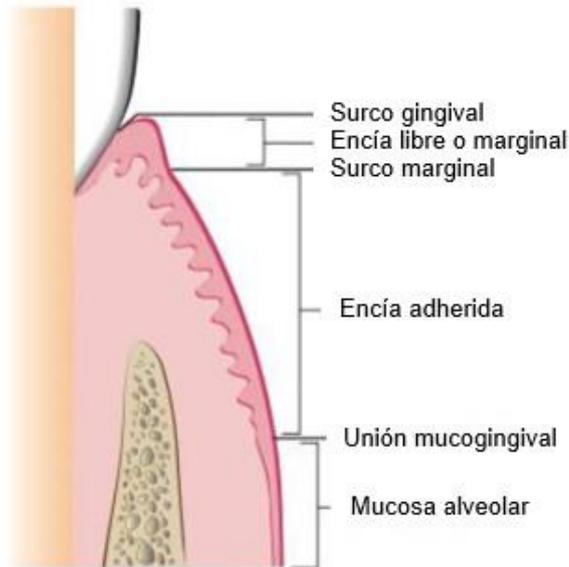


Figura 4. Clasificación de la encía. Tomada Palacios 2017

La unión entre el diente y la mucosa bucal o unión dentogingival es única y especialmente vulnerable. Es la única inserción del cuerpo entre un tejido blando y un tejido calcificado expuesto al entorno externo. Esta unión es un tejido muy dinámico con su propia fuente de mecanismos protectores.<sup>9</sup>

#### Características clínicas de una encía sana:

- Forma. El margen gingival está relacionado con la posición y trayectoria de la unión cemento-esmalte y del margen óseo. La encía marginal termina de manera desvanecida, en forma de filo de cuchillo, mientras que la encía insertada sigue la forma festoneada del hueso alveolar el cual, a su vez, sigue la forma de las raíces que aloja.<sup>8</sup>
- Color. Varía de un rosa pálido a rosa coral, sin embargo, puede variar según la cantidad de pigmentación por melanina en el epitelio, el grado de vascularización, queratinización, espesor epitelial y pigmentaciones presentes.<sup>8,9</sup>
- Textura. La encía presenta un puntilleo característico, debido a la interdigitación del epitelio con el tejido conectivo, que generalmente se presenta en la base de la papila; a menudo desaparece con la edad. (Figura 5).<sup>8,9</sup>
- Consistencia. Es firme y resiliente, está dada por la gran cantidad de fibras colágenas que posee y por la sustancia fundamental del tejido conectivo subyacente.<sup>8</sup>



Figura 5. Encía sana. Imagen tomada de Clínica Look Dental

### Características microscópicas de la encía

El examen microscópico revela que la encía está compuesta por epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado (Figura 6) suprayacente y el núcleo central subyacente de tejido conectivo. Aunque la naturaleza del epitelio es predominantemente celular, el tejido conectivo es menos celular y está compuesto, en esencia, por fibras de colágeno y sustancia fundamental.<sup>10</sup>

Consta de las capas características del epitelio escamoso:<sup>9</sup>

1. Capas de células formativas o basales de células columnares o cuboideas.
2. Capa de células espinosas o capa espinosa (estrato espinoso) de células poligonales.
3. Capa granulosa (estrato granuloso), cuyas células son más planas y contienen numerosas partículas de queratohialina.
4. Capa queratinizada (estrato córneo), cuyas células se han vuelto planas y retraídas y queratinizadas o paraqueratinizadas.

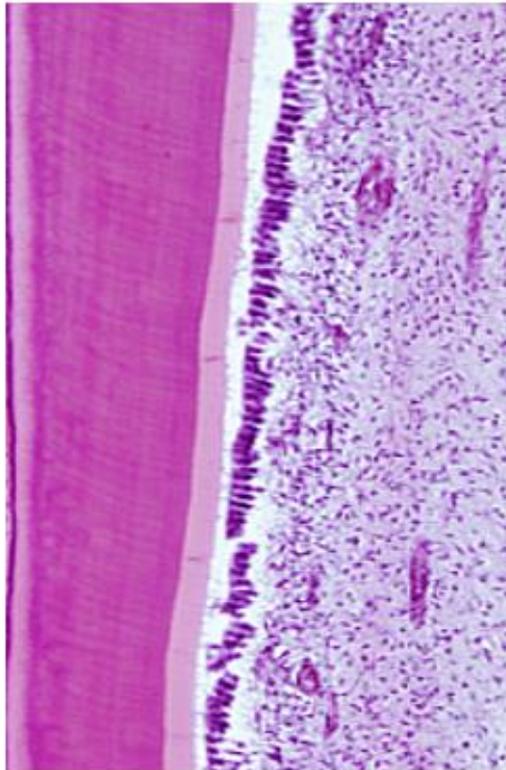


Figura 6. Corte histológico de un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado Imagen tomada de Mejías et al. 2019.

El epitelio gingival consta de un recubrimiento continuo de epitelio escamoso estratificado, y es posible definir las tres diferentes áreas desde el punto de vista morfológico y funcional: epitelio bucal o externo, del surco y de unión.

El principal tipo celular del epitelio gingival al igual que otros epitelios escamosos estratificados, es el queratinocito. Otras de las células que se encuentran en el epitelio son células claras o no queratinocitos entre las que se incluyen células de Langerhans, células de Merkel y melanocitos.<sup>10,11</sup>

### Ligamento periodontal

El ligamento periodontal es una estructura compleja, con diferentes tipos de células, vasos capilares y linfáticos, que actúa de amortiguador entre el diente y el hueso, protegiéndolo durante la función masticatoria para evitar trauma directo de la raíz dental sobre el mismo.<sup>11,12</sup>

Es la continuación de tejido conectivo de la encía y se comunica con los espacios medulares a través de los conductos vasculares del hueso. Aunque el ancho promedio del espacio del ligamento periodontal es de casi 0.2mm hay una variación considerable.<sup>11</sup> Es más ancho en la parte coronal del alvéolo y en

el ápice, y más estrecho a la altura del eje de rotación del diente, ligeramente apical al punto medio de la raíz.<sup>9</sup>

Las células del ligamento mantienen y reparan el hueso alveolar y el cemento radicular. El ligamento es un reservorio del que derivan células formadoras de hueso y cemento; las células precursoras se forman a partir de células madre de la médula ósea, desde donde migran hacia el ligamento periodontal. Las terminaciones nerviosas y propioceptivas del ligamento forman parte del control neurológico muy perfeccionado de la masticación y los mecanorreceptores controlan los cambios de presión en el espacio del ligamento.<sup>9</sup>

Los elementos más importantes del ligamento periodontal son las fibras principales, que son colágenas, están dispuestas en haces y siguen una trayectoria sinuosa en cortes longitudinales. Las porciones terminales de las fibras principales que se insertan en el cemento y el hueso son llamadas fibras de Sharpey. Los haces de fibras principales consisten en fibras individuales que forman una red continua en anastomosis entre el diente y el hueso (Figura 7).<sup>11</sup> Suelen describirse en grupos identificables según su orientación predominante:<sup>9</sup>

1. Las fibras de la cresta alveolar circulan del cemento del cuello del diente a la cresta alveolar.
2. Las fibras horizontales van del cemento a la cresta alveolar.
3. Las fibras oblicuas forman el componente principal del ligamento y van desde el hueso en sentido ligeramente apical para insertarse en el cemento, de forma que parecen suspender al diente en su alvéolo.
4. Las fibras apicales van del ápice radicular a la base del alveolo.
5. También pueden incluirse las fibras interradiculares que se encuentran en la furcación de dientes multirradiculares y circulan como fibras transeptales de raíz a raíz coronales a la cresta alveolar.

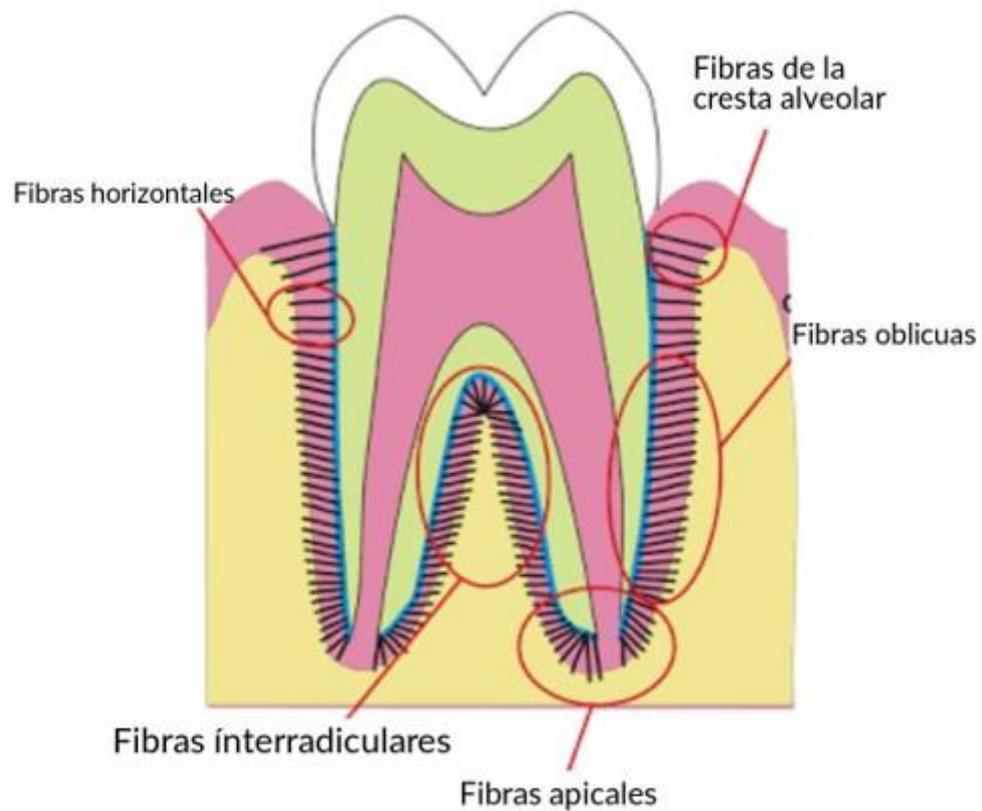


Figura 7. Fibras del ligamento periodontal. Imagen tomada de Parra 2018.

El colágeno es una proteína integrada por diferentes aminoácidos; de ellos, los más importantes son la glicina, la prolina, la hidroxilisina y la hidroxiprolina. La cantidad de colágeno en un tejido se determina por el contenido de hidroxiprolina. El colágeno es responsable del mantenimiento de la estructura y el tono del tejido y muestra un amplio rango de diversidad.<sup>11</sup>

La configuración molecular de las fibras de colágeno les confiere una fuerza de tensión mayor a la del acero, por tanto, el colágeno confiere a los tejidos una combinación única de flexibilidad y fuerza.<sup>11</sup>

### Células del ligamento periodontal

El tejido del ligamento periodontal deriva genéticamente de la capa interna del folículo dental poco después de empezar el desarrollo de la raíz. El ligamento periodontal es un tejido celular muy vascularizado.<sup>9</sup>

Se han identificado cuatro tipos de células en el ligamento periodontal:<sup>11</sup>

- Las del tejido conectivo: incluyen fibroblastos, cementoblastos y osteoblastos. Los fibroblastos son las células más comunes en el

ligamento periodontal y aparecen como células ovoidales o elongadas, estas células sintetizan colágeno y también tienen la capacidad de fagocitarlo por medio de hidrólisis enzimática; por tanto, los fibroblastos regulan el metabolismo del colágeno que no afecta la acción de la colagenasa.

- Los restos epiteliales: se consideran restos de la vaina radicular de Hertwig, que se desintegra en el desarrollo de la raíz. Se distribuyen cerca del cemento por todo el ligamento periodontal de casi todos los dientes y son más numerosos en áreas apical y cervical.
- Las del sistema inmunitario: las cuales incluyen neutrófilos, linfocitos, macrófagos, mastocitos y eosinófilos. Estas células al igual que otras relacionadas con los elementos neurovasculares, son similares a la de otros tejidos conectivos.

### Cemento radicular

El cemento radicular es una fina capa mineralizada (tejido mesenquimatoso calcificado avascular) que envuelve la raíz para actuar de “pegamento” biológico de las fibras de “colágeno” que sujetan el diente a su hueso. Es decir, se trata de una sustancia dura que cubre y protege el diente y lo mantiene unido al ligamento periodontal. Es de color amarillo pálido y más blando que la dentina. El cemento se forma lentamente durante la vida y es resistente a la resorción, es avascular y no está innervado. <sup>9,10,11</sup>

Igual que otros tejidos calcificados, como el hueso y la dentina, consta de fibras de colágeno incrustadas en una matriz orgánica calcificada. Por peso contiene un 65% de materia orgánica, principalmente hidroxapatita ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), un 23% de materia orgánica y un 12% de agua. Por volumen, estas porciones son del 45,33 y 22% respectivamente. La porción más importante de la matriz orgánica de un cemento está compuesta por colágeno tipo I (90%) y tipo III (casi 5%). Las fibras de Sharpey, que constituyen una porción considerable del volumen del cemento, están compuestas sobre todo por colágeno tipo I. <sup>9,11</sup>

Existen dos tipos principales de cemento: celular y acelular.

El cemento celular se forma después de que el diente alcanza el plano oclusivo es más irregular y contiene células (cementocitos) en espacios individuales

(lagunas) que se comunican entre sí a través de un sistema de canalículos conectados. Éste es menos calcificado que el acelular. Las fibras de Sharpey ocupan una porción más pequeña del cemento celular y están separadas por otras fibras que están ordenadas de forma paralela a la superficie radicular o al azar.<sup>11</sup>

El cemento acelular es el primer cemento que se forma, cubre casi el tercio o la mitad cervical de la raíz y no contiene células. Éste se forma antes de que el diente alcance el plano oclusivo y su grosor varía de 30-230 micrómetros.

Ambos tipos de cemento están dispuestos en laminillas separadas por líneas aumentativas paralelas al eje longitudinal de la raíz.<sup>11</sup>

### Hueso alveolar

Maxilar para el superior y mandíbula para el inferior; alberga en su interior las raíces de los dientes (Figura 8). Se forma cuando el diente erupciona para proporcionar inserción ósea al ligamento periodontal en formación; por lo tanto, el hueso alveolar depende de la presencia de los dientes para su desarrollo y mantenimiento, así que, se atrofia y desaparece gradualmente después de que se pierde el diente. Está ausente en la anodoncia.<sup>9,11,12</sup>

Además de sostener los dientes, el hueso maxilar y mandibular también sirve para insertar los músculos, como almacén a la médula ósea y actúa como reservorio de iones, en concreto de calcio.<sup>9</sup>



Figura 8. Tomografía de maxilar. Imagen tomada de Imagen Radiología dental avanzada.

Compuesto por:

- Una tabla externa de hueso cortical formada por hueso haversiano y laminillas óseas compactas.<sup>7</sup>
- La pared interna del alveolo integrada por hueso compacto delgado llamado hueso alveolar, que aparece en las radiografías como cortical alveolar, desde el punto de vista histológico contiene una serie de aperturas (lámina cribiforme) que permiten la unión del ligamento periodontal y el componente central del hueso alveolar (el hueso esponjoso), mediante los paquetes neurovasculares.<sup>11</sup>
- Trabéculas esponjosas, entre las dos capas compactas, que actúan como hueso alveolar de soporte, el tabique interdental consta de hueso esponjoso de soporte envuelto en un borde compacto.<sup>11</sup>

### Células y matriz intercelular

El hueso está integrado por dos tercios de materia inorgánica y un tercio de matriz orgánica. La porción inorgánica está compuesta de manera primordial por calcio y fosfato, junto con hidróxido, carbonatos, nitrato, y vestigios de otros iones, como sodio, magnesio y flúor. Las sales minerales se encuentran en forma de cristales de hidroxiapatita de tamaño ultramicroscópico y constituyen casi dos terceras partes de la estructura ósea.

La matriz orgánica está formada por colágena tipo I (90%) con pequeñas cantidades de proteínas no colagenosas: osteocalcina, osteonectina, proteína morfogenética del hueso, fosfoproteínas y proteoglicanos. La osteopontina y la sialoproteína ósea son proteínas de adherencia celular que, al parecer, son importantes para la adherencia de los osteoclastos y osteoblastos.

Los osteoblastos son las células que producen la matriz orgánica del hueso. El depósito óseo de los osteoblastos se equilibra mediante la resorción de los osteoclastos durante la remodelación y renovación del tejido. El número de osteoblastos desciende con la edad.<sup>11</sup>

Igual que todos los huesos, el hueso alveolar sufre una remodelación constante en respuesta al estrés mecánico y a la necesidad metabólica de iones de calcio y fósforo. La resorción ósea es un proceso complejo relacionado morfológicamente con la apariencia erosionada de las superficies óseas

(lagunas de Howship) y de ellas células multinucleadas (osteoclasto). Los osteoclastos se originan a partir de tejido hematopoyético y se forman por la fusión de células mononucleares (monocitos). Cuando los osteoclastos están activos, poseen un borde ondulado y bien desarrollado; esta secreta enzimas hidrolíticas, estas enzimas digieren la porción orgánica del hueso.<sup>9,11</sup>

La remodelación es la principal vía para los cambios óseos en la forma, resistencia a la fuerza, reparación de heridas y homeostasis del calcio y fósforo en el cuerpo. Esta remodelación requiere de la coordinación de actividades de células de dos distintos linajes, los osteoblastos y osteoclastos, que forman y reabsorben los tejidos mineralizados del hueso.<sup>9</sup>

### Aspectos radiológicos de los tejidos periodontales.

La imagen radiológica representa el resultado de la radiodensidad de los tejidos que se encuentran en el camino del haz de rayos X, de forma que sólo pueden distinguirse los tejidos más radiodensos (Figura 9). Por tanto, son registros de hueso interdental, mientras que las láminas vestibular y lingual de hueso pueden quedar casi totalmente tapadas por la imagen del diente.<sup>9,11,10</sup>

Las características anatómicas visibles en la radiografía son las siguientes:

- Las paredes del alvéolo y la cresta ósea se detectan como radiopacos.
- El espacio del ligamento periodontal entre las estructuras calcificadas es extremadamente estrecho y se manifiesta como una fina línea oscura alrededor de la raíz.
- La trabeculación del hueso esponjoso y la densidad del hueso
- El cemento se distingue sólo si se ha producido hipercementosis.



Figura 9. Aspecto radiológico de soporte del tejido dental sano. Tomada de Periodoncia 2010.

## 2.2 Definición de la enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal (EP), ha sido considerada tradicionalmente como una patología inflamatoria, crónica de origen multifactorial, principalmente infecciosa, que afecta a los tejidos de soporte y protección del diente. Existen

dos tipos de enfermedad periodontal: la gingivitis y la periodontitis. La gingivitis se caracteriza por manifestaciones clínicas que incluyen inflamación y sangrado gingival, cuando ésta progresa a la pérdida de encía, hueso alveolar y ligamento periodontal es denominada periodontitis.<sup>12-14</sup> Esta patología bucal se caracteriza por manifestaciones clínicas que incluyen sangrado y recesión gingival, formación de bolsa periodontal, halitosis, disfunción masticatoria, movilidad y pérdida dental.<sup>15-17</sup>

### 2.3 Factores de riesgo de la enfermedad periodontal

#### Modificables<sup>7,9</sup>

- Restauraciones defectuosas
- Lesiones de caries
- Impactación de comida
- Prótesis parciales mal diseñadas
- Aparatología ortodóntica
- Dientes mal alineados
- Falta de sellado labial o respiración bucal
- Surcos congénitos en esmalte cervical o superficie de la raíz
- Hábito de fumar
- Higiene oral deficiente
- Cambios hormonales en mujeres
- Diabetes Mellitus
- Medicamentos
- Estrés
- Enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, metabólicas (obesidad, Síndrome metabólico), cánceres, artritis reumatoide y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Inmunosupresión (SIDA), trastornos hematológicos (neutropenia)
- Situación socioeconómica

#### No modificables<sup>7</sup>

- Edad: incrementa el riesgo con el envejecimiento.
- Etnia

- Factores genéticos

## 2.4 Prevalencia

A nivel mundial, la enfermedad periodontal es la segunda patología bucal más común en la población adulta, se encuentra presente en el 15% de la población entre los 21 y 50 años y en más del 30% de los pacientes mayores de 50 años. En los Estados Unidos de Norteamérica, el 40% de los adultos mayores de 50 años presentan edentulismo parcial o total por periodontitis.<sup>12,13</sup> De acuerdo con el SIVEPAB 2018, en México el 58% de la población entre 35 a 44 años padece enfermedad periodontal, la cual aumenta al 65% a partir de los 65 años.<sup>18</sup>

## 2.5 Etiología

Una higiene oral deficiente nos va a llevar a presentar una biopelícula de placa dental la cual es una sustancia adherente compuesta por bacterias y sus productos, células muertas, leucocitos y células descamadas, dentro de una matriz de proteínas y polisacáridos.<sup>8</sup>

Su formación es un acontecimiento importante en la etiología de las dos enfermedades bucales más importantes: la caries dental y la enfermedad periodontal.<sup>19</sup>

Por su ubicación y en relación con el margen gingival la biopelícula de la placa se diferencia en supragingival y subgingival.<sup>9</sup>

### Placa supragingival

La formación de la placa supragingival se inicia sobre la superficie dental cerca del margen gingival. La cantidad de placa varía de un individuo a otro y es influenciada por la dieta, la edad, ciertos factores salivales, la higiene oral, el alineamiento dentario y algunos factores del hospedero.

Se evidencia con tinciones especiales que se conocen con el nombre de tabletas reveladoras, el elemento teñido que persiste corresponde a la placa supragingival.<sup>10</sup>

Con la acumulación y la maduración de la placa supragingival se producen cambios inflamatorios que codifican las relaciones anatómicas entre el margen gingival y la superficie dental y el resultado es un nuevo ambiente ecológico

protegido por el medio bucal supragingival y con acceso al exudado del surco gingival.<sup>8</sup>

Se encuentra constituido por un gran número de microorganismos entre los que se encuentran cocos gram-positivos, cocos gram-negativos, bacilos gram-positivos, bacilos gram-negativos y espiroquetas.<sup>23</sup> Incluidos en una matriz que está formada por polisacáridos bacterianos extracelulares y macromoléculas procedentes del huésped.<sup>19</sup>

### Placa subgingival

Son los microorganismos de la placa supragingival los que por contigüidad van a colonizar el surco subgingival, los microorganismos que aquí se encuentran son: bacilos gram-negativos, anaerobios facultativos y anaerobios estrictos; en las zonas más profundas se detectarán treponemas orales, localizados donde el potencial de óxido reducción es más bajo.<sup>20</sup>

Son las bacterias de esta placa facilitadas por el tártaro y sus productos metabólicos los que inducen el proceso inflamatorio. En todos los casos, hay un incremento de la masa y grosor de la placa, con exceso de crecimiento de los microorganismos habitualmente encontrados en la encía.<sup>20</sup>

### 2.6 Patogénesis de la enfermedad periodontal:

En condiciones normales una fina película de glicoproteínas derivada de la saliva cubre la superficie dentaria y gingival. Las bacterias aeróbicas gram positivas en la saliva se adhieren a esta película y colonizan la superficie externa del diente y la encía. Si las medidas de cuidado general no son adecuadas, en pocos días, bacterias gram negativas anaeróbicas como *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* y *Aggregatibacter Actinobacillus actinomycetemcomitans* colonizan el tejido gingival mediante la unión a un receptor específico situado en la superficie de las bacterias gram positivas facultativas, es decir, que las bacterias no patógenas le sirven de sostén a las patógenas (Figura 10).<sup>21-23</sup> La placa bacteriana se desarrolla progresivamente en el margen gingival extendiéndose hacia el espacio subgingival que provoca inflamación aguda y desprendimiento de células epiteliales, que si se prolonga por tiempo suficiente genera un proceso crónico contra las bacterias y sus endotoxinas, en especial, si se toma en cuenta que la

biopelícula mucopolisacárida salival constituye una carga enorme y continua de bacterias. Este proceso puede concluir en ulceración gingival con edema y sangrado, lo que hace que las bacterias liberen de manera continua lipopolisacáridos (LPS) que se dirigen directamente a la circulación sistémica.<sup>12,24,25</sup>

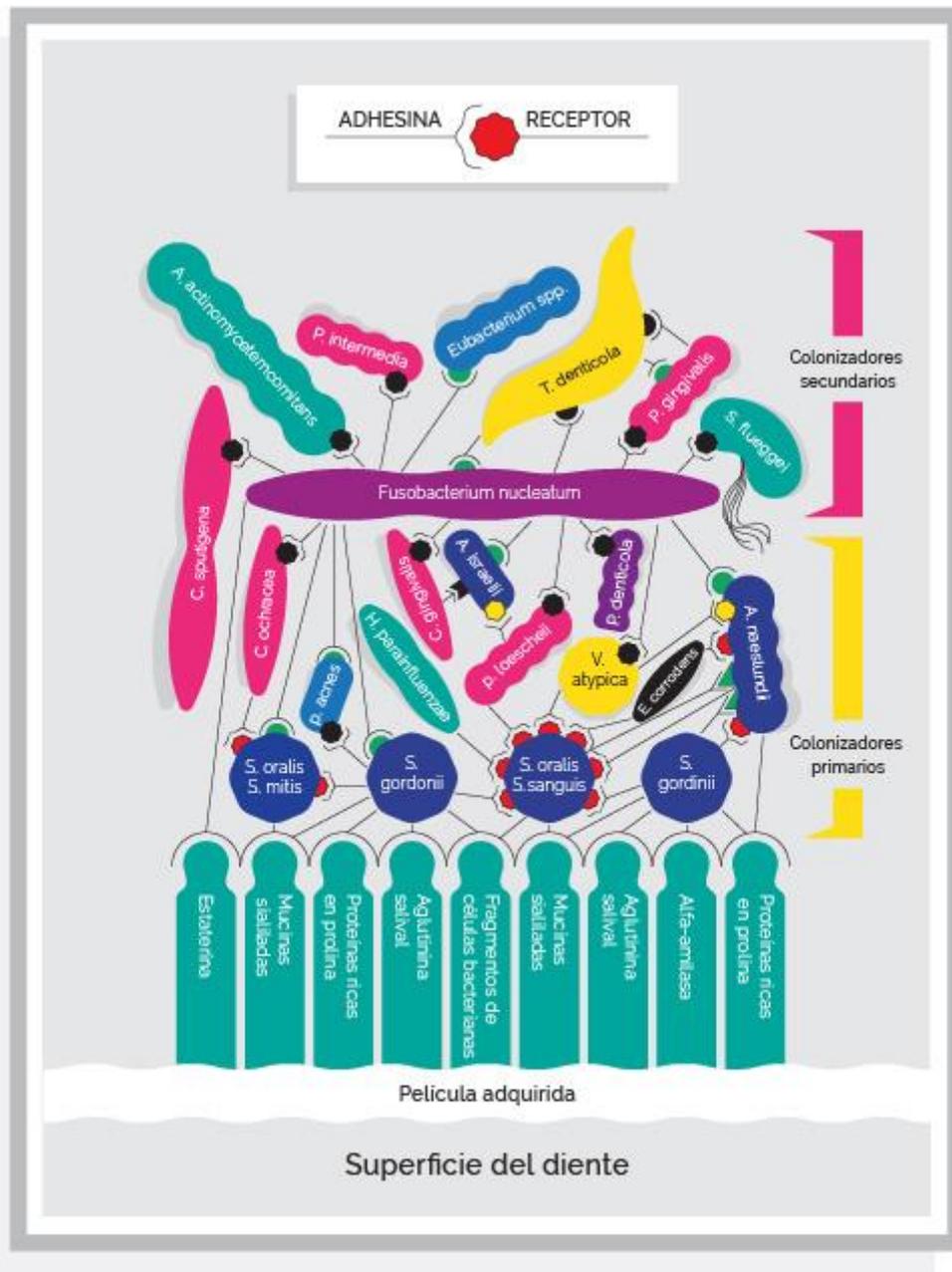


Figura 10. Formación del Biofilm oral. Imagen tomada de DENTAID.

## Especies bacterianas asociadas a la periodontitis

<b>AMPLIAMENTE ASOCIADAS</b>	<b>MODERADAMENTE ASOCIADAS</b>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Prevotella nigrescens</i>
<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>Bacteroides forsythus</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Treponema denticola</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Eubacterium sp</i>
<i>Capnocytophaga sp.</i>	

13

### 2.7 Periodontitis

Se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes causada por microorganismos o grupos de microorganismos específicos que producen la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con formación de bolsa periodontal, recesión o ambas.<sup>9,11</sup>

La característica clínica que distingue la periodontitis de la gingivitis es la pérdida ósea detectable. Habitualmente se utiliza como umbral una pérdida de inserción clínica interproximal (CAL) de  $\geq 2$  mm o  $\geq 3$  mm en dos o más dientes no adyacentes.<sup>7,9,11,26</sup>

A menudo esto se acompaña de bolsas y modificaciones en la densidad y altura del hueso alveolar subyacente. En ciertos casos, junto con la pérdida de inserción ocurre recesión de la encía marginal, lo que enmascara la progresión de la enfermedad si se toma la medida de la profundidad de la bolsa sin la medición de los niveles de inserción clínica.<sup>11</sup>

### 2.8 Clasificación de la enfermedad periodontal

El primer intento de clasificación de las enfermedades periodontales fue el First Word Workshop in Clinical Periodontics en 1989; donde se dividió la periodontitis en tres categorías: crónica, de progresión rápida y refractaria, según el ritmo de progresión y la respuesta al tratamiento.<sup>9</sup>

En 1993 se llevó a cabo el First European Workshop in Periodontics; en el que se sustituyó la periodontitis crónica por la periodontitis del adulto y se introdujo la periodontitis juvenil localizada y generalizada y la periodontitis prepuberal.<sup>9</sup>

La actualización de la clasificación que llevó a cabo la American Academy of Periodontology a partir del International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions en 1999; pretendía ser una clasificación integral de las enfermedades gingivales, las enfermedades periodontales, la gingivitis y la periodontitis ulcerativa necrosante, los abscesos periodontales, la periodontitis asociada a una lesión endodóntica, las deformidades y afecciones del desarrollo o adquiridas, las deformidades y afecciones mucogingivales y los traumatismos oclusales.<sup>9,10,11</sup>

La última actualización fue presentada en el Word Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions en 2018; el cual se trata de una clasificación con alcance global, ya que por primera vez se hace un amplio consenso uniéndose las dos organizaciones científicas más importantes del mundo, la Academia Americana de Periodoncia (AAP) y la Federación Europea de Periodoncia (FEP), dos organizaciones que durante muchos años habían realizado disímiles intentos de clasificar la enfermedad periodontal, unifican criterios con el objetivo de obtener una clasificación que fuera Universal.<sup>26</sup>

La nueva clasificación de la enfermedad periodontal abarca cuatro grandes grupos, los cuales se conforman de la siguiente manera:<sup>11,27</sup>

- Grupo 1: Salud periodontal, enfermedades y condiciones gingivales.

A ésta se añadieron las hipertrofias gingivales inducidas por placa pero modificadas por fármacos específicos.

En donde para medir la inflamación gingival clínicamente se utilizó el método de “sangrado al sondaje (BoP)”, el cual es calculado como la proporción de zonas sangrantes (evaluación dicotómica sí/no) al ser estimuladas por una sonda periodontal estandarizada (en dimensiones y forma) con una fuerza controlada (0.2 N) en el extremo apical del surco en seis localizaciones (mesiovestibular, vestibular, distovestibular, mesiolingual, lingual y distolingual) de todos los dientes presentes. Por lo

tanto, la gingivitis puede ser clasificada en “leve, moderada y severa” basados en las localizaciones de BoP (leve  $\leq 10\%$ , moderada = 10-30%, severa  $\geq 30\%$  de las localizaciones).

Recordemos que, en el periodonto intacto, sin pérdida de inserción, la salud gingival clínica se caracteriza por una ausencia de sangrado al sondaje, eritema y edema, síntomas referidos por el paciente, pérdida de inserción y pérdida ósea. Los niveles óseos fisiológicos pueden oscilar entre 1,0-3,0 mm desde la unión amelocementaria.

- Grupo 2: Periodontitis. Se identificó tres grupos diferentes de periodontitis basándose en su fisiopatología:
  - Periodontitis necrosante. Las enfermedades periodontales necrosantes (EPN) presentan algunas características típicas (necrosis de las papilas, sangrado y dolor) y están asociadas a alteraciones de la respuesta inmunitaria del huésped. Se describen dos categorías claras según el nivel de compromiso inmunitario: pacientes comprometidos de forma crónica, grave (por ejemplo, pacientes con SIDA, niños con malnutrición grave, condiciones de vida extremas o infecciones graves), y pacientes inmunocomprometidos de forma temporal y/o moderada (por ejemplo, fumadores o pacientes adultos sometidos a estrés psicológico).
  - Periodontitis como manifestación directa de enfermedades sistémicas.
  - Periodontitis, que debe ser caracterizada adicionalmente aplicando un abordaje de clasificación mediante estadios y grados.

El estadio describe la gravedad de la enfermedad en su presentación inicial y la complejidad prevista del manejo de la enfermedad; adicionalmente, también se registran la extensión y distribución de la enfermedad en la boca. Los cuales son:

- Estadio I.- CAL 1-2mm, pérdida ósea radiográfica de tercio coronal ( $< 15\%$ ), sin pérdida dentaria por razones periodontales y profundidad de sondaje (PD) máxima  $\leq 4$ mm.

- Estadio II.- CAL 3-4mm, pérdida ósea radiográfica de tercio coronal (15-33%), sin pérdida dentaria por razones periodontales, PD máxima  $\leq 5$ mm.
- Estadio III.- CAL  $\geq 5$ mm, pérdida ósea radiográfica con extensión a tercio medio o apical de la raíz,  $\leq 4$  pérdidas dentarias por razones periodontales, PD  $\geq 6$ mm.
- Estadio IV.- CAL  $\geq 5$ mm, pérdida ósea radiográfica con extensión a tercio medio o apical de la raíz,  $\geq 5$  pérdidas dentarias por razones periodontales, PD  $\geq 6$ mm.

El grado describe la velocidad y el riesgo de progresión, las probabilidades de obtener un mal resultado tras el tratamiento y su impacto sobre la salud general. Tenemos Grado A, B y C, sin evidencia de pérdida de hueso/inserción, pérdida  $< 2$ mm y pérdida  $\geq 2$ mm respectivamente.

Adicional a estas encontramos los abscesos periodontales (AB) y las lesiones endodóntico-periodontales (LEP).

- Abscesos Periodontales: son lesiones agudas caracterizadas por un acúmulo localizado de pus dentro de la pared gingival de la bolsa periodontal/el surco y una destrucción tisular rápida y están asociadas a un riesgo de diseminación sistémica.
- Lesiones endodóntico-periodontales: comunicación patológica entre los tejidos pulpares y periodontales en un diente determinado. Las LEP pueden comenzar con: (1) una lesión de caries o traumática que afecta primero a la pulpa y, de forma secundaria, al periodonto, (2) una destrucción periodontal que afecta de forma secundaria al conducto radicular, o (3) con la presencia simultánea de los dos cuadros.
- Grupo 3: Enfermedades sistémicas y condiciones que afectan el tejido de soporte periodontal
  - Enfermedades y trastornos sistémicos que afectan a los tejidos periodontales. Las cuales fueron categorizadas como:
    - Aquellos que tienen efectos predominantes sobre la destrucción del periodonto (es decir, enfermedades raras

como trastornos genéticos, enfermedades con inmunodeficiencia adquirida y enfermedades inflamatorias; y enfermedades y trastornos comunes, principalmente enfermedades no transmisibles, como diabetes mellitus), o condiciones/factores de riesgo principales (por ejemplo, tabaquismo y obesidad)

- El grupo heterogéneo de desórdenes/trastornos que conducen a destrucción periodontal independientemente de las respuestas inmuno-inflamatorias inducidas por presencia de biofilm oral (es decir, neoplasias y otras enfermedades raras como la histiocitosis de células de Langerhans)
  - Alteraciones mucogingivales alrededor de los dientes naturales.
  - Trauma oclusal y fuerzas oclusales excesivas. A esta se añadieron las fuerzas ortodóncicas como elemento a la clasificación previa de trauma oclusal, compuesta por trauma oclusal primario y trauma oclusal secundario.
  - Factores relacionados con prótesis dentales y dientes.
- Grupo 4: Enfermedades y condiciones periimplantarias
  - Mucositis periimplantaria: Presencia de sangrado y/o supuración tras un sondaje cuidadoso con o sin incremento de la profundidad de sondaje en comparación con las exploraciones anteriores. Ausencia de pérdida ósea más allá de los cambios en los niveles óseos crestales resultantes de la remodelación ósea inicial.
  - Periimplantitis: situación patológica asociada a placa bacteriana producida en los tejidos que rodean a implantes dentales, caracterizada por una inflamación de la mucosa periimplantaria con subsiguiente pérdida progresiva del hueso de sostén.

## 2.9 Respuesta inmune en la enfermedad periodontal

En condiciones normales, el primer paso de la respuesta inmune adaptativa es el reconocimiento, adquisición, procesamiento y presentación del antígeno por parte de células especializadas denominadas "células profesionales presentadoras de antígeno" o APC (macrófagos, linfocitos B y células

dendríticas). Este primer paso es particularmente cierto cuando el antígeno es de tipo proteico, es decir, proteínas de la cápside viral, proteínas de la membrana bacteriana, entre otros, ya que este tipo de biomolécula puede ser degradada proteolíticamente hasta pequeños fragmentos de 8-12 residuos de aminoácidos que son presentados a otras células inmunes en el contexto de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 (MHC-1) o las del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 2 (MHC-2).

Cuando el antígeno es de naturaleza viral será procesado por la célula APC y presentado en forma de complejo con la molécula MHC-1 a los linfocitos T citotóxicos (CD8) y cuando es de naturaleza bacteriana será procesado por la célula APC y presentado en forma de complejo con la molécula MHC-2 a los linfocitos T CD4 o ayudadores que llevarán esta señal a los linfocitos B que finalmente se convertirán en células plasmáticas productoras de anticuerpos contra este antígeno.<sup>12,15,21</sup>

En el caso de la enfermedad periodontal, la respuesta inmune contra los LPS bacterianos difiere de estas dos vías clásicas, ya que los LPS no pueden ser procesados como las proteínas y por ende no pueden ser "mostrados" vía moléculas del MHC. En otras palabras, la respuesta inmune contra los LPS no involucra la participación directa de los linfocitos (ni T ni B). De hecho, los LPS bacterianos se conocen como antígenos independientes del timo (IT) en conjunto con otros antígenos como los ácidos nucleicos, glucolípidos y polisacáridos que tienen la capacidad de generar anticuerpos sin la participación de los linfocitos T. El significado práctico de los antígenos IT es que muchos polisacáridos y lipopolisacáridos de la pared celular bacteriana pertenecen a esta categoría y la inmunidad humoral es la principal defensa contra ellas.<sup>12,15,21</sup>

La entrada de LPS al plasma está limitada por su unión a proteínas como la albúmina, lactoferrina, transferrina y lipoproteína de unión a lipopolisacárido (LBP) en las hendiduras gingivales. Una parte de las defensas del hospedador ante la agresión potencial que representan los LPS bacterianos es la unión a las tres primeras proteínas, ya que inactivan sus efectos deletéreos.<sup>10</sup> Cuando los LPS se unen a la LBP, se fomenta su interacción con el receptor CD14 de

los monocitos activados, lo que conduce a que esta célula incremente su sensibilidad de 100 a 1000 veces contra los LPS.<sup>12</sup>

La interacción de los LPS bacterianos con el receptor CD-14 de los monocitos requiere el prerequisite de la formación de un complejo proteico entre el LPS y su proteína transportadora LBP, que permite una unión de alta afinidad con la proteína CD-14 que desemboca en la activación del monocito caracterizada por la liberación de IL-1, PGE2, TNF-a y metaloproteinasas con los siguientes efectos locales:<sup>12,15</sup>

- Resorción del hueso alveolar: TNF-a, IL-1b, PGE2
- Destrucción de la matriz extracelular: MMP
- Activación de fibroblastos: IL-1b y TNF-a, que estimulan a una mayor resorción ósea por secreción de PGE2 por el fibroblasto y una mayor secreción de MMP's que incrementa la degradación de la matriz extracelular.

El foco inflamatorio periodontal sirve como una fuente importante de bacterias, productos inflamatorios y LPS que pueden viajar a distancia y depositarse en el subendotelio, funcionando como moléculas estimuladoras de un proceso inmuno-inflamatorio idéntico al ocurrido a nivel del periodonto pero con la diferencia que acontece en un sitio extremadamente delicado y vulnerable que responde de forma peculiar a este fenómeno agresor con acumulación de lípidos y formación de una placa ateromatosa, que puede accidentarse y producir un fenómeno trombótico capaz de ocluir la circulación sanguínea.<sup>13,21</sup>

La posterior diferenciación de los monocitos a macrófagos estimulada por los LPS los convierte en células aptas para englobar LDL oxidadas (LDLox) y convertirse posteriormente en las células espumosas características del fenómeno aterogénico.<sup>13</sup>

## 2.10 Cambios histopatológicos en la enfermedad periodontal

En el lapso entre 10-20 días, de acumulación de placa, se establecen signos de gingivitis en la mayoría de las personas. Las alteraciones clínicas pueden parecer sutiles en las primeras etapas de la gingivitis, pero las alteraciones histopatológicas subyacentes son bastante marcadas.<sup>10</sup>

Las observaciones histopatológicas de la enfermedad periodontal han llevado a la subdivisión de la gingivitis en 3 etapas y la cuarta etapa va a corresponder a un estadio de periodontitis.<sup>10,28,29</sup>

1. *Lesión inicial.* - Esta lesión aparece en un periodo de 2-4 días como una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por la infiltración de neutrófilos. Las primeras manifestaciones de la inflamación gingival son cambios vasculares que en esencia consisten en dilatación de capilares y aumento en la circulación sanguínea. Estos cambios ocurren en respuesta a la activación microbiana de leucocitos residentes y la consiguiente estimulación de las células endoteliales. Esta reacción de la encía al biofilm es perceptible desde el punto de vista clínico. En esta fase es posible reconocer cambios sutiles en el epitelio de unión y el tejido conectivo perivascular. Los leucocitos pronto comienzan a acumularse. El incremento en la migración de los leucocitos y su acumulación en el surco gingival pueden correlacionarse con un incremento del flujo de líquido gingival en el surco.

El carácter y la intensidad de respuesta del huésped determinan si la lesión inicial se resuelve con rapidez, con la restitución del tejido a su estado normal, o si evoluciona a una lesión inflamatoria crónica.<sup>10,28,29</sup>

2. *Lesión temprana.* – el tiempo en el que se establece esta lesión va de los 4-7 días. Dicha lesión es caracterizada por la presencia de una infiltración leucocitaria en el tejido conectivo por debajo del epitelio de unión, en el que destacan los linfocitos T. Conforme el tiempo transcurre pueden aparecer signos clínicos de eritema, en especial proliferación de capilares y mayor formación de asas capilares entre las proyecciones interpapilares. Es muy común encontrar hemorragia al sondeo.

Se observa un incremento en el grado de destrucción de la colágena. Los principales grupos de fibras que se afectan son las circulares y las dentogingivales.

Los leucocitos polimorfonucleares abandonan los vasos sanguíneos en respuesta a la estimulación quimiotáctica de los componentes de la capa viajan hacia el epitelio, cruzan la lámina basal, aparecen en el epitelio y emergen en la zona de la bolsa. Los leucocitos polimorfonucleares son

atraídos hacia las bacterias y las engloban mediante la fagocitosis. Los fibroblastos presentan alteraciones citotóxicas con menor capacidad para producir colágena.<sup>10,28,29</sup>

3. *Lesión establecida.* – ese tipo de lesión se presenta en un periodo de tiempo comprendido entre 14-21 días. La lesión establecida también es conocida como gingivitis crónica y se caracteriza por una dilatación y congestión de los vasos sanguíneos, el retorno venoso se altera y la circulación sanguínea se estanca. El resultado es una anoxemia gingival localizada, que superpone a la encía enrojecida un tono algo azulado. La extravasación de los eritrocitos hacia el tejido conectivo y la descomposición de la hemoglobina en sus pigmentos elementales contribuyen en el oscurecimiento de la encía cuando esta se encuentra en una fase de inflamación crónica.

Una característica de la lesión establecida es el incremento de la cantidad de células plasmáticas. El epitelio de unión va a presentar espacios intercelulares ensanchados ocupados por desechos celulares granulares, como lisosomas derivados de neutrófilos, linfocitos y monocitos destruidos. La actividad colagenolítica se incrementa en el tejido gingival inflamado.<sup>10,28,29</sup>

4. *Lesión avanzada.* – en esta etapa el biofilm continúa su crecimiento en profundidad y florece en su nicho ecológico anaerobio. El infiltrado de células inflamatorias se extiende lateralmente y más apicalmente en los tejidos conectivos. La lesión avanzada tiene todas las características de la lesión establecida, pero difiere considerablemente en cuanto existe pérdida de hueso alveolar, el daño a las fibras es amplio, el epitelio de unión migra apicalmente y hay amplias manifestaciones de lesión tisular inflamatoria e inmunopatológica. El infiltrado celular inflamatorio se extiende lateral y apicalmente en el tejido conectivo. Los plasmocitos constituyen el tipo celular predominante.<sup>10,28,29</sup>

## 2.11 Parámetros de la Enfermedad Periodontal<sup>27,30</sup>

- *Profundidad Sondeable (PS)  $\geq 4mm$ .* El surco periodontal se define como el espacio alrededor de los dientes entre la encía marginal y la superficie del diente y que está limitado en su parte más apical por las células más

coronales del epitelio de unión (EU). En contraste, la bolsa periodontal se define como la profundización patológica del surco periodontal, dada por la pérdida ósea y de inserción periodontal. Para efectos clínicos prácticos, un surco periodontal no presenta sangrando al sondaje y puede medir hasta 3.9 mm (Figura 11)

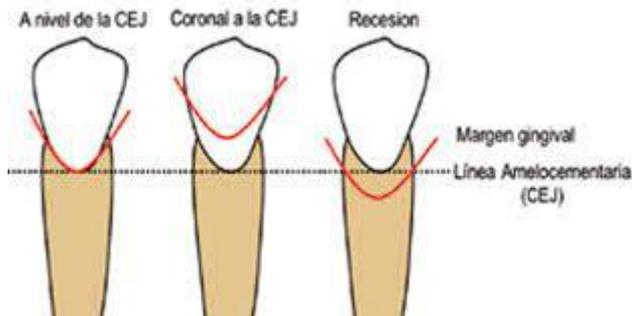


Figura 11. Esquema representativo de la posición del margen gingival en relación con la línea ameloementaria (CEJ). Tomada de Botero 2010.

- *Nivel de Inserción Clínica (NIC/CAL)  $\geq 3\text{mm}$* . Esta medida hace referencia a las fibras de tejido conectivo gingivales que se insertan al cemento radicular a través de fibras de Sharpey. (Figura 12)

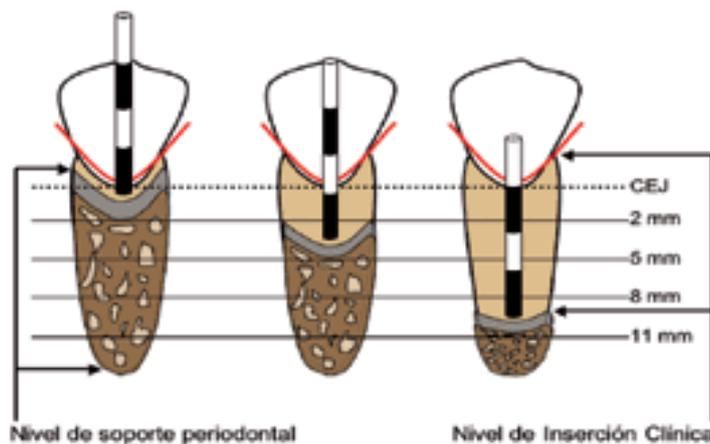


Figura 12. Esquema representativo de la relación entre el nivel de inserción clínica (NIC) y el soporte periodontal. Tomada de Botero 2010.

- *Sangrado al Sondaje (SS)  $\geq 10\%$  zonas.*
- *Línea Mucogingival (LMG)*. La distancia desde el margen gingival hasta la LMG resulta útil para calcular la cantidad de encía queratinizada (EQ) y encía insertada (EI). (Figura 13)

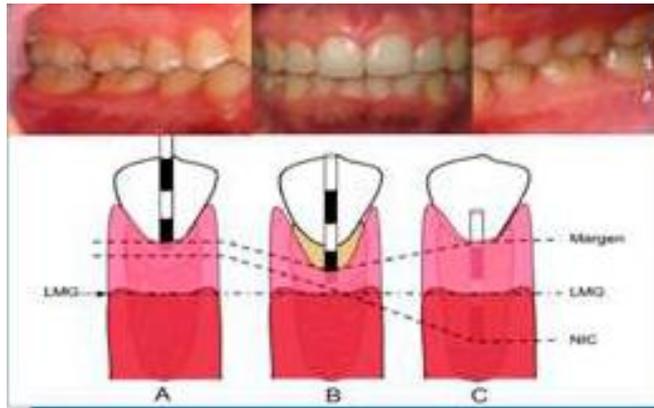


Figura 13. Esquema representativo de las relaciones entre la encía queratinizada, encía insertada y nivel de inserción clínica. Tomada de Botero 2010

- **Movilidad dental.** Dado que los dientes no están en directo contacto con el hueso alveolar, estos presentan una movilidad fisiológica debido a la presencia del ligamento periodontal. La movilidad dental se mide de la siguiente forma empleando dos instrumentos metálicos y aplicando presión en sentido vestibulo-lingual:
  - Grado 0: movilidad fisiológica, 0.1-0.2 mm en dirección horizontal.
  - Grado 1: movimiento hasta 1 mm en sentido horizontal.
  - Grado 2: movimiento de más de 1 mm en sentido horizontal.
  - Grado 3: movimiento en sentido horizontal y en sentido vertical.
- **Pérdida Ósea Radiográfica.** El patrón de pérdida ósea puede ser horizontal o vertical. La severidad de la pérdida ósea puede ser estimada dividiendo en tercios la distancia desde la CEJ hasta el ápice del diente así: 1/3 cervical (leve), 1/3 medio (moderada) y 1/3 apical (severa). (Figura 14)



Figura 14. Imágenes radiográficas de (A): periodonto reducido donde se observan crestas alveolares muy delgadas y (B): pérdida ósea severa donde hay pérdida en la continuidad de las corticales y crestas óseas. Tomada de Botero 2010.

- *Progresión de la Enfermedad Periodontal (Actividad)*. Si al menos 2 sitios presentan pérdida de inserción proximal de  $\geq 3$  mm, pérdida ósea de  $\geq 2$  mm y con signos de inflamación (SS, PS), serán considerados que presentan “actividad” y pueden seguir perdiendo inserción.

## 2.12 Tratamiento integral de la enfermedad periodontal

Los pacientes tienen la mayor responsabilidad de su propia salud dental, especialmente cuando existe enfermedad. La presencia de enfermedad indica: (1) descuido previo y (2) susceptibilidad a la enfermedad.

También es necesario dejar claro que la salud gingival no se conseguirá de la noche a la mañana y que el tratamiento probablemente llevará varios meses.<sup>9</sup>

El tratamiento básico de la enfermedad periodontal se divide entre el tratamiento quirúrgico y el no quirúrgico, dependiendo del grado de la enfermedad.<sup>31</sup>

### Tratamiento no quirúrgico de la Enfermedad Periodontal

- *Instrucciones de higiene oral domiciliaria* → Ofrecer al paciente instrucciones de higiene oral domiciliaria que pueda llevar a cabo para mejorar su salud bucal.
- *Curetaje* → El curetaje es uno de los tratamientos periodontales básicos. Se trata de una técnica odontológica de raspado y alisado radicular por

la que se eliminan el sarro y la placa bacteriana acumulada en los dientes y encías. Con la técnica del raspado, se utilizan diferentes instrumentos para raspar el sarro y la placa y así, eliminarlos de la zona afectada. El objetivo es actuar en profundidad llegando incluso por debajo de las encías para eliminar el sarro y las bacterias que se encuentran acumulados más allá de la superficie de los dientes. A continuación del raspado, mediante el alisado radicular se procede a pulir la raíz del diente para dejar la superficie completamente lisa y descontaminada.

- *Antibióticos* → En ocasiones, como tratamiento complementario al raspado y alisado radicular, el especialista podría recetar antibióticos para contribuir a la eliminación de la infección. El tratamiento periodontal mediante antibióticos podría consistir en soluciones tópicas u orales, según estime el especialista.

#### Tratamiento quirúrgico de la Enfermedad Periodontal

- *Cirugía periodontal* → Con la cirugía periodontal, el especialista puede llegar a las zonas más profundas de las bolsas periodontales, aquellas de difícil acceso, a las que no ha podido acceder mediante el raspado y alisado radicular. Este tipo de intervención, conocida también como cirugía periodontal a colgajo, consiste en realizar un pequeño corte sobre la encía cerca de la raíz del diente para separar y levantar una parte del tejido de la encía que le permita al especialista realizar el raspado y alisado radicular con mayor profundidad y eficacia.
- *Injerto gingival* → El injerto gingival es una solución a la retracción de encías. Suele ser uno de los tratamientos más habituales también para mejorar nuestra sonrisa. Cuando la periodontitis avanza, puede provocar la pérdida del tejido que rodea al diente (encía), derivando así en la recesión de encías. Con el injerto gingival (cirugía plástica periodontal) el especialista extrae una pequeña sección de tus encías (de una zona cercana o bien, del paladar) y la coloca en la zona que hay que volver a recubrir.
- *Injerto de hueso* → En los casos en los que el periodoncista detecta que el hueso está dañado, evaluará la posibilidad de realizar un injerto de

hueso. El objetivo es actuar a tiempo para evitar la pérdida del diente como consecuencia de la evolución de la enfermedad periodontal, alargando así la vida útil de tus dientes.

### 2.13 Prevención de la enfermedad periodontal<sup>7</sup>

- Cepillado bucal.
- Atención sistemática estomatológica.
- Evitar el hábito de fumar.
- El control adecuado de las enfermedades sistémicas.
- Evitar el consumo de medicamentos que reducen la secreción salival o producen hipertrofia gingival.
- Aplicar medidas efectivas contra el estrés.
- Diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de la enfermedad periodontal para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad hacia estadios irreversibles y crónicos.

## 3. Aterosclerosis

Es una enfermedad generalizada que produce un engrosamiento progresivo de la capa íntima de las arterias de gran y medio calibre, por la aparición de placas formadas por lípidos como el colesterol, células inflamatorias, fibras de colágena y fibras musculares lisas que desde la sangre penetran hacia el interior de la pared arterial. Al final, la placa está compuesta por una mezcla de elementos distintos lo que le confiere su denominación de ateroma, que significa engrudo.<sup>34,35</sup>

La palabra aterosclerosis proviene del griego *athere*, pulpa y *skleros*, duro; significa literalmente endurecimiento arterial.<sup>32,33</sup>

Una arteria es un vaso o conducto que se encarga de llevar la sangre desde el corazón con el oxígeno y los nutrientes requeridos hacia las demás partes del cuerpo.<sup>36</sup>

Las arterias son conductos elásticos y membranosos, que presentan ramificaciones divergentes. Estos vasos sanguíneos están formados por tres capas: una externa o adventicia (de tejido conjuntivo), una media (con fibras

musculares) y una interna o íntima (compuesta por el endotelio y una capa conjuntiva subendotelial); su diámetro varía de 1-8mm.<sup>36</sup> (Figura 15)

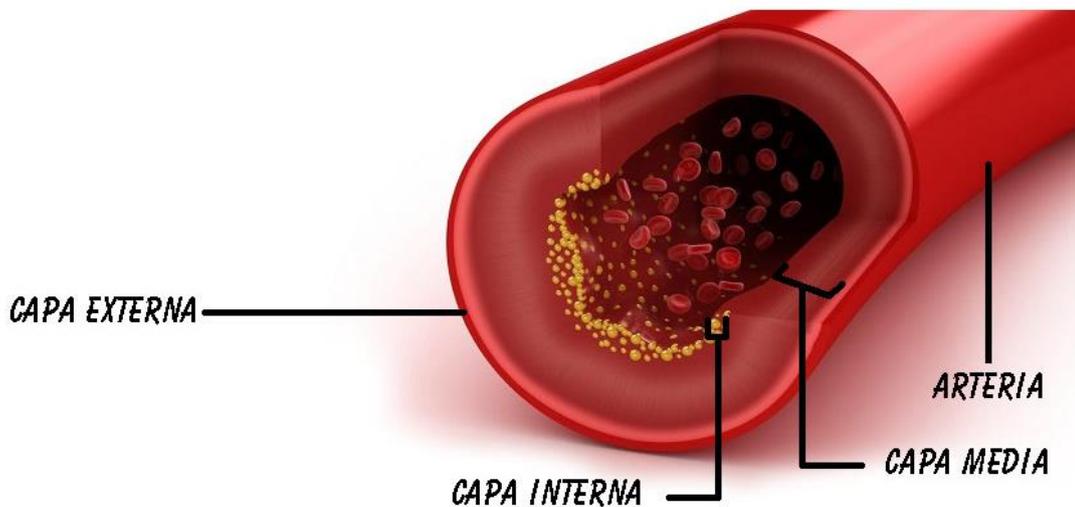


Figura 15. Partes de una arteria. Tomada de Paxala 2019.

### Tipos arteriales

- Arterias elásticas (gran calibre). - Los grandes vasos de conducción: aorta, troncos innominado, carótida común y subclavia.  
Las cuales tienen gran elasticidad de sus paredes, lo que permite hacer más regular el flujo sanguíneo. La capa media está formada por gran concentración de capas de elastina, además de células musculares lisas, fibras colágenas, proteoglicanos y glicoproteínas.
- Arterias musculares (mediano calibre). - Principales ramas de distribución: arteria radial, femoral, coronaria y cerebral.  
La capa media es rica en fibras musculares lisas. Potente capa adventicia, rica en colágeno y fibras elásticas.
- Arteriolas (pequeño calibre). - Ramas terminales que irrigan el territorio capilar.  
Menos tejido elástico y más presencia de fibras musculares lisas. Escasa túnica adventicia.
- Microcirculación. - Parte del sistema circulatorio encargada del intercambio de gases, fluidos, nutrientes y productos de desecho.

Por lo que la aterosclerosis puede interpretarse como la respuesta defensiva obligada del tejido conectivo de la pared arterial ante una agresión permanente y de carácter exponencial. Clásicamente se considera que una concentración elevada de colesterol en plasma, especialmente aquel asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), es uno de los factores de riesgo mejor establecido en la patogénesis de la aterosclerosis. La enfermedad arterial coronaria (CAD) es incuestionablemente la manifestación más importante del fenómeno aterosclerótico.<sup>14,16,25</sup>

La aterosclerosis puede afectar la mayoría de las arterias del cuerpo, incluidas las arterias del corazón, del cerebro, de los brazos, de las piernas, de la pelvis y de los riñones; por lo que recibe diferentes nombres según las arterias afectadas:<sup>36</sup>

- La enfermedad coronaria (CAD) es la acumulación de placas en las arterias del corazón.
- La enfermedad arterial periférica (PAD) suele referirse a la acumulación de placa en las arterias de las piernas, pero también puede ocurrir en los brazos o la pelvis.
- La enfermedad de las arterias carótidas es la acumulación de placa en las arterias del cuello. Reduce el flujo de sangre al cerebro.
- La estenosis de la arteria renal es la acumulación de placa en las arterias que irrigan sangre a los pulmones.
- La enfermedad arterial vertebral es la aterosclerosis de las arterias que irrigan sangre a la parte posterior del cerebro. Esa zona del cerebro controla las funciones corporales que se necesitan para seguir vivo.
- La isquemia de la arteria mesentérica es la acumulación de placa en las arterias que irrigan sangre a los intestinos.

### 3.1 Prevalencia de la aterosclerosis

Según la OMS, la enfermedad cardiovascular es la causa del 20% de las muertes de la población a nivel mundial. En lo que respecta a las cardiopatías isquémicas, es una de las principales causas de muerte a partir de los 40 años en los hombres y de los 64 años en las mujeres. Se presenta en 4 de cada 1.000 hombres entre los 35 y 44 años, en 10 de cada 1.000 entre los 45 y 54

años y en 20 personas de cada 1.000 entre los 55 y 64 años, y causa el 70% de los fallecimientos a partir de los 75 años. En los Estados Unidos de Norteamérica, la trombosis coronaria y el infarto de miocardio representan el 56.5% del total de las causas de muerte y generalmente son atribuidas a alguna complicación de la aterosclerosis.<sup>14,17,25</sup>

## 3.2 Etiología de la aterosclerosis

Su lesión básica es la placa aterosclerótica compuesta fundamentalmente de lípidos, células inflamatorias y musculares lisas, y una matriz de tejido conectivo que puede contener trombos en diversas etapas de organización y depósitos de calcio.<sup>37</sup>

### 3.2.1 Formación de la placa aterosclerótica

La teoría más aceptada es la hipótesis de respuesta a la lesión, la cual presenta las siguientes características:<sup>38</sup>

1. Lesión endotelial crónica; que da como resultado incremento de permeabilidad endotelial.

La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) activa al endotelio vascular originando moléculas de expresión, citocinas y factores de crecimiento que actúan sobre diferentes tipos celulares que participan en la formación del ateroma.

2. Incremento del paso de lipoproteínas al interior de la pared vascular (insudación), sobre todo lipoproteínas de baja densidad (LDL) con alto contenido de colesterol y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Desde la lesión del endotelio los monocitos se sitúan por debajo de éste donde se transforman en macrófagos y comienzan a incorporar lipoproteínas LDL oxidadas, éstas al ser pobremente degradadas por los lisosomas se acumulan en el citoplasma convirtiéndose en células espumosas formando la lesión inicial.

En la aterosclerosis se desarrollan dos tipos básicos de lesiones: estrías adiposas en la íntima y placas fibroadiposas.<sup>39</sup>

- Estrías adiposas en la íntima: son la acumulación de células espumosas con contenido lípido en la capa subendotelial que produce estrías amarillas, hallazgo común en necropsias en la

aorta de seres humanos desde la infancia en adelante. Cuando los depósitos se presentan en arterias de pequeño calibre no producen estrechamiento apreciable de la luz.

Las estrías adiposas también son conocidas como ateromas.

- Placas ateroscleróticas fibroadiposas: la aterosclerosis, en las edades madura y avanzada, se caracteriza por placas ateroscleróticas fibroadiposas. Estas lesiones de la íntima consisten en placas que contienen muchos lípidos, dentro de células espumosas o libres. Además, hay fibrosis intensa y la colágena deriva de células de músculo liso. Las placas varían inmediatamente debajo de la íntima. Las placas bien desarrolladas suelen contener una masa central de material adiposo y amarillo. Este material está cubierto por una placa fibrosa densa y origina una placa con aspecto blanco aperlado (Figura 16).

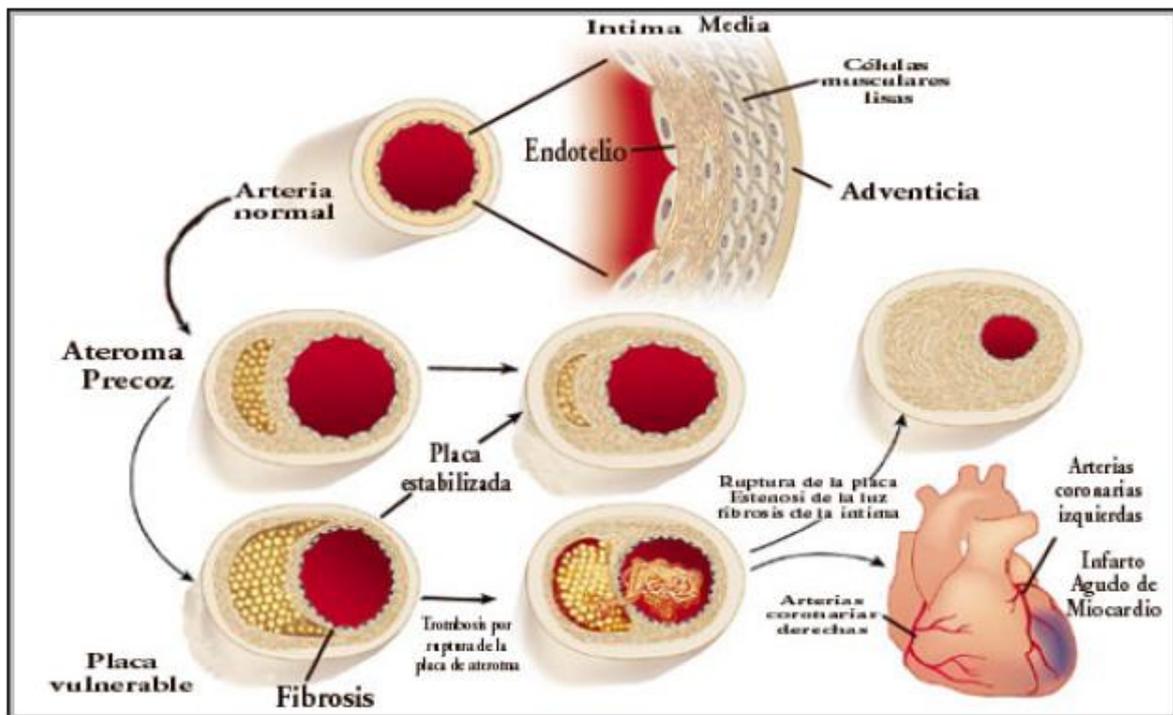


Figura 16. Desarrollo aterosclerótico. Imagen tomada de Rodríguez 2006.

3. Interacciones celulares que implican a células endoteliales, macrófagos, linfocitos T y células del músculo liso originadas en las capas íntima o media.

4. Proliferación de las células de músculo liso en la íntima con formación de matriz extracelular.

Las células musculares lisas migran y proliferan desde la capa media arterial a la capa íntima, reguladas a través de un sistema de citocinas: por acción paracrina, participan los macrófagos a través de la interleucina 1 (IL-1), del factor de crecimiento fibroblástico y junto con las plaquetas, producen el factor de crecimiento; a su vez, los linfocitos T inducen los receptores para la hormona. Por acción autocrina las células musculares lisas activan la proliferación y migración de las células hacia la capa íntima vascular.<sup>38,40</sup>

El ateroma inicial recibe depósitos de tejido conectivo (colágena, elastina y proteoglicanos) formando el casquete fibroso del ateroma fibroadiposo hasta su maduración completa.<sup>38,40,41</sup>

Conforme las placas crecen causan atrofia y fibrosis de la túnica media del vaso subyacente lo que reduce la elasticidad y resistencia de la pared vascular; induciendo un infiltrado linfocito en la adventicia y generando nuevos vasos sanguíneos de pequeño calibre (angiogenia).<sup>38,40,41</sup>

### Estabilidad de la placa<sup>37</sup>

Las placas ateroscleróticas pueden ser estables o inestables.

Las placas estables involucionan, permanecen estáticas o crecen lentamente durante varias décadas hasta que causan estenosis u oclusión de los vasos.

Las placas inestables son vulnerables a la erosión, la fisura o la rotura espontánea lo que puede ocasionar trombosis, oclusión e infarto bastante tiempo antes de generar una estenosis hemodinámicamente significativa.

La estabilidad de la placa depende de numerosos factores, como su composición (proporción relativa de lípidos, células inflamatorias, células musculares lisas, tejido conectivo y trombos), la tensión mural (fatiga de la cubierta), el tamaño y la localización del núcleo y la configuración de la placa en relación con el flujo sanguíneo.

### 3.3 Factores de riesgo

Se conocen múltiples factores de riesgo de la aterosclerosis, entre ellos: sexo, edad, raza, susceptibilidad, genética, dieta, hiperlipidemia, hipertensión, hiperglucemia, tabaco, actividad física y estrés.<sup>35</sup> Éstos se pueden dividir en 3 grupos: causales, condicionales y predisponentes. (Figura 17)<sup>42</sup>

Los factores de riesgo causales promueven el desarrollo de la enfermedad, actúan con independencia unos de otros y sus efectos son sumatorios.

Los factores de riesgo condicionales son aquellos que se asocian a un mayor riesgo cardiovascular, pero para los que no hay una evidencia definitiva de su papel causal, por dos razones: 1) su potencial aterogénico puede ser pequeño en comparación con el de los factores de riesgo mayores, y 2) su frecuencia en la población puede que no sea suficientemente grande para medir su efecto independiente en estudios prospectivos.<sup>43</sup>

Por último, los factores de riesgo predisponentes son los que empeoran los factores de riesgo causales.

---

### Factores de riesgo causales

Tabaco  
Hipertensión arterial  
Aumento del colesterol total (o cLDL)  
cHDL bajo  
Diabetes  
Edad avanzada

### Factores de riesgo condicionales

Hipertrigliceridemia  
Partículas de LDL pequeñas y densas  
Homocisteína sérica elevada  
Lipoproteína (a) sérica elevada  
Factores protrombóticos (fibrinógeno, PAI-I)  
Marcadores inflamatorios (proteína C reactiva)

### Factores de riesgo predisponentes

Obesidad (IMC > 30)  
Inactividad física  
Insulinorresistencia  
Obesidad abdominal (diámetro cintura > 102 cm en varones  
y > 88 cm en mujeres)  
Historia familiar de cardiopatía isquémica prematura  
Características étnicas  
Factores psicosociales  
Factores socioeconómicos

---

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; PAI-I: inhibidor del activador del plasminógeno I; IMC: índice de masa corporal.

Figura 17. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular. Tomada de Carlos Lahoz 2007.

### 3.4 Características clínicas

Por lo general la aterosclerosis leve no tiene ningún síntoma. Los síntomas de la aterosclerosis moderada a grave dependen de las arterias que están afectadas.<sup>44</sup> Por ejemplo:

- La aterosclerosis en las arterias del corazón da síntomas como dolor o presión en el pecho (angina de pecho). Se puede contraer la enfermedad de las arterias coronarias, la cual puede producir angina de pecho, ataque cardíaco o insuficiencia cardíaca.
- La aterosclerosis en las arterias que conducen al cerebro da signos y síntomas como entumecimiento o debilidad repentinos en los brazos o las piernas, dificultad para hablar o balbuceo, pérdida temporal de la

visión en un ojo o caída de los músculos de la cara. Estos indican un accidente isquémico transitorio que, si no se trata, puede evolucionar a un accidente cerebrovascular.

- La aterosclerosis en las arterias de los brazos y las piernas da signos o síntomas de enfermedad arterial periférica, como dolor en las piernas cuando caminas (claudicación) o disminución de la presión arterial en una extremidad afectada. Esto podría hacer que te vuelvas más sensible al calor y el frío, al aumentar el riesgo de quemaduras o congelación. En raras ocasiones, la mala circulación en los brazos y las piernas pueden producir muerte de tejido (gangrena).
- La aterosclerosis en las arterias que conducen a los riñones, desarrolla presión arterial alta o insuficiencia renal.

Los síntomas isquémicos transitorios (por ejemplo: angina estable durante el ejercicio, ataques isquémicos transitorios, claudicación intermitente) pueden aparecer a medida que las placas crecen y se reduce la luz arterial >70%. La vasoconstricción puede transformar una lesión que no limita el flujo de sangre en una estenosis grave o completa. Cuando las placas se rompen y ocluyen en forma aguda una arteria grande, con trombosis o embolia sobreimpuesta, el paciente puede experimentar síntomas de angina inestable, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o dolor en reposo en los miembros. La aterosclerosis también puede ocasionar muerte súbita sin angina estable o inestable previa.<sup>37</sup>

El compromiso aterosclerótico de la pared arterial puede promover la formación de aneurismas (protuberancia en la pared de la arteria) y la disección arterial, que puede manifestarse con dolor, palpación de un tumor pulsátil, ausencia de pulsos o muerte súbita.

### 3.5 Diagnóstico

La aproximación al diagnóstico de aterosclerosis depende de los síntomas identificados.<sup>37,42</sup>

#### Pacientes sintomáticos

Los pacientes con signos y síntomas de isquemia deben evaluarse para determinar la localización y el grado de oclusión vascular mediante diversos

estudios invasivos y no invasivos, cuya selección depende del órgano comprometido. En dichos pacientes, también deben buscarse factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis a través de:

- Anamnesis y examen físico
- Perfil lipídico en ayunas
- Glucemia y concentración plasmática de hemoglobina glucosilada (HbA1C)

Los pacientes con enfermedad documentada en un sitio (por ejemplo: arterias periféricas) deben someterse a pruebas para identificar la misma enfermedad en otras regiones (por ejemplo: arterias coronarias y carótidas).

El índice tobillo-brazo (ITB) es una prueba de realización sencilla y gran reproducibilidad, útil para la detección de la enfermedad arterial periférica. Es el resultado de dividir la presión arterial sistólica (PAS) de cada tobillo (se escogerá el valor más alto entre la arteria pedia y la tibial posterior) entre el valor de la PAS más alto de cualquiera de las arterias braquiales. Así, se obtienen 2 valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos. Un ITB < 0,9 presenta una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% para identificar una obstrucción > 50% en el territorio vascular de los miembros inferiores en relación con la arteriografía. Pero, además, dado que la aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta simultáneamente a distintos territorios vasculares, los sujetos con ITB disminuido muestran una elevada prevalencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular, tanto sintomática como no.<sup>42</sup>

Las técnicas de diagnóstico por imágenes no invasivas que pueden evaluar la morfología y características de la placa incluyen:

- Ecografía vascular tridimensional.
- Angiografía por tomografía computarizada (TC).
- Angiografía por resonancia magnética (RM).

También se utilizan pruebas invasivas con catéteres. Estas incluyen:

- Ecografía intravascular, que utiliza un transductor de ultrasonido en la punta de un catéter para producir imágenes de la luz y la pared arterial.

- Angioscopia, que utiliza catéteres especiales de fibra óptica que pueden visualizar directamente la superficie arterial.
- Termografía de placa, que se utiliza para detectar el aumento de la temperatura en placas con inflamación activa.
- Tomografía de coherencia óptica, que utiliza luz láser infrarroja para obtener imágenes.
- Elastografía, que se utiliza para identificar placas blandas ricas en lípidos.

La inmunogammagrafía es una alternativa no invasiva que emplea radionúclidos para localizar las placas vulnerables. La tomografía por emisión de positrones (PET) de los vasos es otro enfoque emergente para evaluar la placa vulnerable.<sup>37</sup>

Además del perfil de lípidos en ayunas y las mediciones de glucosa en plasma y hemoglobina A1C, algunos médicos miden los marcadores séricos de inflamación. Los cuales incluyen marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) o las interleucinas y marcadores de trombosis como el fibrinógeno o el inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I). Entre todos ellos, el más estudiado es la PCR.

La PCR es un reactante de fase aguda que sirve como marcador inflamatorio. Se produce fundamentalmente en el hígado en respuesta a la interleucina 6. Algunos autores han descrito varios mecanismos (oxidación de LDL, disminución de la producción de óxido nítrico, producción de factor tisular, producción de PAI I, activación del complemento, etc.), por los que la PCR podría influir directamente en la vulnerabilidad vascular.

Al utilizar la determinación de PCR de alta sensibilidad se consideran valores <1, 1-3 y > 3 mg/l como de bajo, medio y alto riesgo cardiovascular, respectivamente. La concentración de PCR puede ser un marcador de aterosclerosis subclínica, ya que su concentración se correlaciona con el grosor íntima-media y con el grado de calcificación de las arterias coronarias.<sup>42</sup>

### Pacientes asintomáticos

En estos pacientes, el diagnóstico precoz tiene gran interés porque muchas veces el primer episodio agudo es mortal o deja importantes secuelas.

La mayoría de las guías clínicas recomienda una evaluación sistemática del perfil lipídico en pacientes con alguna de las siguientes características:<sup>37</sup>

- Hombres  $\geq 40$  años
- Mujeres  $\geq 50$  años y posmenopáusicas
- Diabetes de tipo 2
- Antecedentes familiares de hipercolesterolemia familiar o enfermedad cardiovascular prematura (es decir, edad de inicio  $< 55$  años en un familiar de primer grado de género masculino o  $< 65$  años en un familiar de primer grado de género femenino)
- Síndrome metabólico
- Hipertensión
- Condiciones inflamatorias crónicas

La estimación del riesgo cardiovascular es una aproximación indirecta a la carga aterosclerótica de un sujeto. Para el cálculo de este riesgo se han desarrollado varias tablas y ecuaciones, basadas en estudios de cohortes, en las que introduciendo diversos parámetros (edad, sexo, presencia de factores de riesgo) se obtiene una estimación del riesgo de presentar un evento cardiovascular en los próximos años.

Las 2 tablas más utilizadas en nuestro medio son las del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) basadas en la ecuación de Framingham modificada por Wilson y las tablas europeas del proyecto SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). La primera estima el riesgo de presentar un infarto mortal en los próximos 10 años y considera de alto riesgo a los sujetos con un riesgo  $>20\%$ . Por su parte, las tablas europeas estiman el riesgo de muerte por causa vascular en los próximos 10 años y consideran de alto riesgo a los que tienen un riesgo  $\geq 5\%$ .<sup>42</sup>

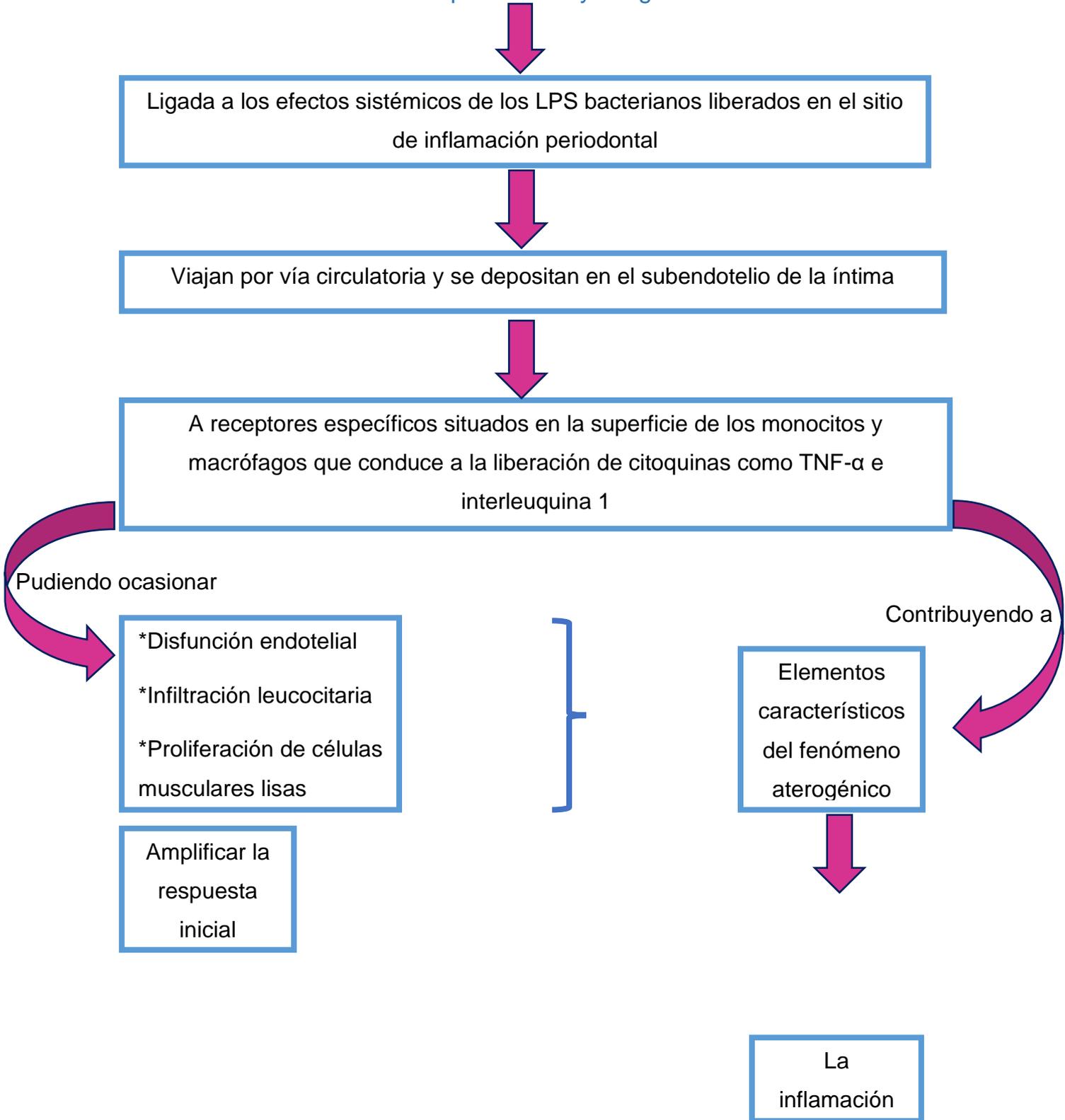
### 3.6 Prevención y tratamiento de la aterosclerosis

El tratamiento requiere una modificación agresiva de los factores de riesgo con el fin de reducir la velocidad de progresión e inducir la regresión de las placas ya formadas. Los mismos cambios recomendados para tratar la aterosclerosis también ayudan a prevenirla. Entre estos, se incluyen los siguientes:

- Dejar de fumar
- Consumir alimentos saludables
- Hacer ejercicio en forma regular
- Mantener un peso saludable
- Controlar y mantener una presión arterial saludable
- Controlar y mantener niveles saludables de colesterol y glucosa en la sangre

Con frecuencia deben indicarse fármacos para el tratamiento de la dislipidemia, la hipertensión arterial y la diabetes. Estos cambios en el estilo de vida y los fármacos mejoran directa o indirectamente la función endotelial, disminuyen la inflamación y posibilitan una mejor evolución clínica. Las estatinas pueden reducir la tasa de morbimortalidad asociada con la aterosclerosis, incluso aunque la colesterolemia sea normal o algo elevada. Los antiagregantes plaquetarios son beneficiosos en todos los pacientes con aterosclerosis. Los individuos con enfermedad coronaria pueden beneficiarse más con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y beta-bloqueantes.<sup>37</sup>

#### 4. Relación entre enfermedad periodontal y riesgo de aterosclerosis



La enfermedad periodontal y la aterosclerosis comparten numerosas características:<sup>26</sup>

- Ambas tienden a observarse en individuos maduros del sexo masculino.
- Se presentan con más frecuencia en individuos con estado socioeconómico bajo.
- Los individuos fumadores tienen una incidencia mayor de ambas condiciones.
- La EP y la CAD es más frecuente en pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos y con personalidad tipo A (ambicioso, competitivo, práctico, impaciente y agresivo).

Los estudios experimentales de asociación causal entre enfermedad periodontal y aterosclerosis se iniciaron en 1999, cuando Dorn y Col. demostraron la invasión de *P. gingivalis* y *P. intermedia* en células endoteliales y de músculo liso. Un estudio realizado en el 2008 indica que la enfermedad periodontal está asociada entre un 25% a un 90% de incremento en riesgo a enfermedades cardiovasculares.<sup>11</sup>

En el Consenso del 90 Taller Europeo -Enfermedades periodontales y Enfermedades Sistémicas-, celebrado en España en el 2012, se publicaron una serie de informes que analizan la evidencia científica y vinculan las enfermedades periodontales con las cardiovasculares, reafirmando que hay una fuerte evidencia epidemiológica que respalda tal relación.<sup>20</sup>

La asociación de estas enfermedades está sustentada en que el proceso inflamatorio característico de ambas entidades pudiera ser el nexo que explique por qué es frecuente que compartan rasgos patogénicos, clínicos, y fisiopatológicos.<sup>17</sup> Actualmente se conoce que cada placa de ateroma contiene todos los patógenos periodontales reconocidos.<sup>12</sup>

La relación entre la enfermedad periodontal y aterosclerosis han sido estudiados a través de los años, por lo que se cuenta con diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis (Cuadro 1) en donde algunos autores concluyen que existe una fuerte asociación entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis. Se atribuye que la relación entre estas enfermedades está basada en que ambas comparten algunas características muy prevalentes y

mecanismos muy similares; tienen causas complejas, predisposición genética, procesos inflamatorios y factores de riesgo compartidos.

## IV. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Las enfermedades periodontales son infecciones bacterianas que provocan inflamación y destrucción del periodonto, el cual es la estructura de soporte de los dientes, y existe evidencia de que este tipo de infección se asocia con enfermedades cardíacas.<sup>10</sup>

En las revisiones sistemáticas y metaanálisis realizados, se reconoce que tanto las enfermedades cardiovasculares como la enfermedad periodontal son afecciones inflamatorias, esta mayor carga inflamatoria debida a los microorganismos periodontales puede explicar la contribución de la enfermedad periodontal al aumento del riesgo y la gravedad de la aterosclerosis<sup>14</sup>; sin embargo, se necesitan más estudios para entender mejor las complejas relaciones entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis.

Si bien es cierto que existen revisiones sistemáticas sobre enfermedad periodontal y su relación con aterosclerosis, es necesario llevar a cabo una actualización del tema, que incluya estudios publicados en español y a la literatura gris, para tener un conocimiento más amplio y preciso en relación con la enfermedad periodontal como factor de riesgo de aterosclerosis.

En este contexto acorde con el siguiente acrónimo:

P Adultos

E Enfermedad periodontal, Periodontitis

O Aterosclerosis

Se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación de la enfermedad periodontal como factor de riesgo de aterosclerosis en población adulta?

## V. OBJETIVO

Presentar una síntesis del conocimiento sobre la enfermedad periodontal como factor de riesgo de aterosclerosis en la población adulta, a través de una revisión sistemática y metaanálisis.

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis siguiendo la metodología PRISMA.<sup>16</sup> Además, se realizó una verificación de la metodología, llenando la lista de cotejo PRISMA 2009 (Anexo 3). Para el metaanálisis se utilizó el software Review Manager 5 versión 5.4.1.

### 2. TIPOS DE ESTUDIO

Se consideraron estudios transversales analíticos, casos y controles, y de cohorte, publicados en revistas indizadas en idioma inglés y español.

### 3. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

Se incluyeron solo estudios que tenían como participantes a pacientes adultos, que presentaran diagnóstico de periodontitis y aterosclerosis.

### 4. TIPO DE INTERVENCIÓN

Se analizaron los estudios que, en sus resultados, relacionaban la presencia de periodontitis con aterosclerosis. Además, se revisó el tipo de estudio médico que utilizaron para diagnosticar las enfermedades.

### 5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos: *PubMed*, *Scielo*, *Scopus*, *LILACS*, *Web of Science*, *Science Direct*, *TESIUNAM*, utilizando las siguientes palabras clave estrategias de búsqueda: “periodontitis” OR “periodontal disease“, “atherosclerosis”, para el caso de los artículos en español: “enfermedad periodontal” OR “periodontitis”, “aterosclerosis” OR “periodontitis” AND “aterosclerosis” (Cuadro 2).

Se incluyeron publicaciones originales epidemiológicas que reportaran datos sobre la asociación entre el estado periodontal y la aterosclerosis.

Cuadro 2. Palabras clave acorde con el acrónimo PEO			
<b>P</b>	Población	Humano Adultos	Human Adult
<b>E</b>	Exposición	Enfermedad periodontal Periodontitis	Periodontal disease Periodontitis
<b>O</b>	Outcome	Atherosclerosis	Atherosclerosis

El estudio estuvo apegado a los lineamientos PRISMA y se esquematizó la búsqueda de la información utilizando el diagrama de flujo de PRISMA. (Figura 18)

## 6 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Tipos de estudio: transversal analítico, casos y controles, y cohortes.
- Artículos en idioma inglés y español.
- Estudios realizados en pacientes adultos.
- Disponibilidad de abstract y texto completo.
- Los artículos deben relacionar los términos en los que se basa la revisión sistemática (Enfermedad Periodontal, Periodontitis, aterosclerosis y adultos).
- Artículos que definan población, periodo de reclutamiento y recolección de datos, criterios, método de selección de los participantes, análisis estadístico.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Casos clínicos.
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Estudios realizados en pacientes con otras enfermedades crónico-degenerativas.
- Estudios realizados en pacientes pediátricos.
- Estudios realizados en pacientes con síndromes.
- Estudios que no evalúan claramente la periodontitis y la aterosclerosis.
- Estudios que incluían el tratamiento con uso regular de antiinflamatorios y/o antibióticos.
- Artículos con metodología no clara o detallada, o resultados no relevantes.

## 7. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

El estudio se llevó a cabo con base en los lineamientos de PRISMA, por dos investigadores (LMH y SQR) de manera independiente. La búsqueda de la información se esquematizó, utilizando el diagrama de flujo de PRISMA. La búsqueda la realizó una pasante de Servicio Social de la carrera de Cirujano Dentista de forma independiente, entre el periodo de 14 de agosto al 2 de septiembre del 2021, mediante los criterios de elegibilidad.

## 8. PROCESO DE RECOPIACIÓN DE DATOS

Se elaboró una base de datos de trabajo en EXCEL en la que sintetizó el proceso de extracción de datos: Identificación del artículo publicado (autores, título, año, cita), características de los participantes, variables reportadas, resultados y conclusión. Esto se realizó por duplicado.

## 9. RIESGO DE SESGO

Se evaluó la calidad de cada estudio que se incluyó en la revisión sistemática por medio de la escala de Newcastle-Ottawa con la cual cada estudio se juzga en nueve ítems, categorizados en tres grupos: la selección de los grupos de estudio; la comparabilidad de los grupos; y la determinación de la exposición o el resultado de interés para los estudios de casos y controles o de cohortes, respectivamente.

Las estrellas otorgadas por cada artículo de calidad sirven como una evaluación visual rápida. Las estrellas se otorgan de tal manera que los estudios de la más alta calidad se otorgan hasta nueve estrellas. El método fue desarrollado como una colaboración entre la Universidad de Newcastle, Australia, y la Universidad de Ottawa, Canadá, utilizando un proceso Delphi para definir variables para la extracción de datos.<sup>4</sup>

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y SÍNTESIS DE DATOS

La revisión sistemática y el metaanálisis se realizaron con la versión 5.4.1 del programa Review Manager (RevMan). Se calcularon las diferencias de medias (DM) con el intervalo de confianza (IC) del 95% para los datos continuos. El riesgo relativo combinado se realizó mediante el método Mantel-Haenszel (MH). Se calcularon los "Odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) al 95% para describir los resultados dicotómicos y la diferencia de medias ponderada.

Como parte del método se realizó el análisis del grado de heterogeneidad de los estudios de acuerdo con las variables de interés y las reportadas en cada estudio incluido. La prueba  $X^2$  y la estadística  $I^2$  se utilizaron para evaluar la heterogeneidad con  $p < 0.05$  o  $I^2 > 50\%$  se consideraron como heterogeneidad significativa. Se graficaron los resultados de esta fase por medio de gráficas Forest plot.

## 11. RECURSOS

- Acceso a bases de datos a través de la Biblioteca Digital de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- Software estadístico especializado para el análisis: RevMan

## 12. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio de investigación utilizó como metodología la realización de una revisión sistemática y un metaanálisis a partir de datos ya publicados.

Para preservar los aspectos éticos durante la investigación se realizó la revisión minuciosa de las fuentes de información y el reporte fidedigno de los resultados obtenidos, teniendo en consideración los posibles sesgos de publicación y selección.

Tampoco existe algún conflicto de interés.

## VII. RESULTADOS

### 1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Como resultado de la investigación bibliográfica exhaustiva el número de artículos identificados con las palabras clave y estrategias de búsqueda en las plataformas de documentos científicos, se encontró 956 estudios: PubMed n= 406, Scopus n=219, Web of Science n=156, LILACS n=71, SciELO n=28 y Science direct n=76 y TESIUNAM n=0. De ellos se eliminaron 390 registros duplicados y quedaron 566 registros únicos, así mismo, de estos se eliminaron 496 que no cumplían los criterios de tipo de estudio, tipo de población, metodología e idioma. Así quedaron 70 artículos de texto completo para su revisión.

De estos, aplicando los criterios de elegibilidad se eliminaron 51 (Anexo 1) ya que algunos no relacionaron la periodontitis con la aterosclerosis, incluían otras enfermedades, incluían tratamientos con uso regular de antiinflamatorios o antibióticos, eran diferente tipo de estudio, no correspondían al tipo de población o bien, los resultados se encontraron incompletos. Por lo cual, al final se seleccionaron 19 estudios para su análisis cualitativo y 10 para su análisis cuantitativo (metaanálisis). La figura 11 muestra el flujograma de PRISMA donde se muestra el proceso de inclusión y exclusión de los estudios.

### 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Diez estudios son de tipo epidemiológico de casos y controles, siete estudios son de tipo epidemiológico descriptivo, observacional, transversal y 2 estudios son de tipo epidemiológico de cohorte. En total de los 19 estudios se tiene una muestra de 65,191 participantes >40 años. Las características de los estudios incluidos se muestran en el cuadro 3. Las fechas de publicación de los estudios oscilan entre 2005-2020.

#### Parámetros periodontales

Las variables utilizadas para objetivar la enfermedad periodontal en los estudios revisados fueron: profundidad de la bolsa periodontal, sangrado al sondaje, nivel de inserción clínica, pérdida ósea e higiene oral. Sólo un estudio utilizó tomografía computarizada con 18 F-fluorodesoxiglucosa.

### Parámetros ateroscleróticos

Los parámetros ateroscleróticos difieren de un estudio a otro. Algunos estudios utilizaron ultrasonido carotídeo, velocidad de onda de pulso, ecografía, exploración coronaria y ecocardiográfica, electrocardiograma, angiografía coronaria, calcificación carotídea, historia clínica y tomografía computarizada con 18 F-fluorodesoxiglucosa.

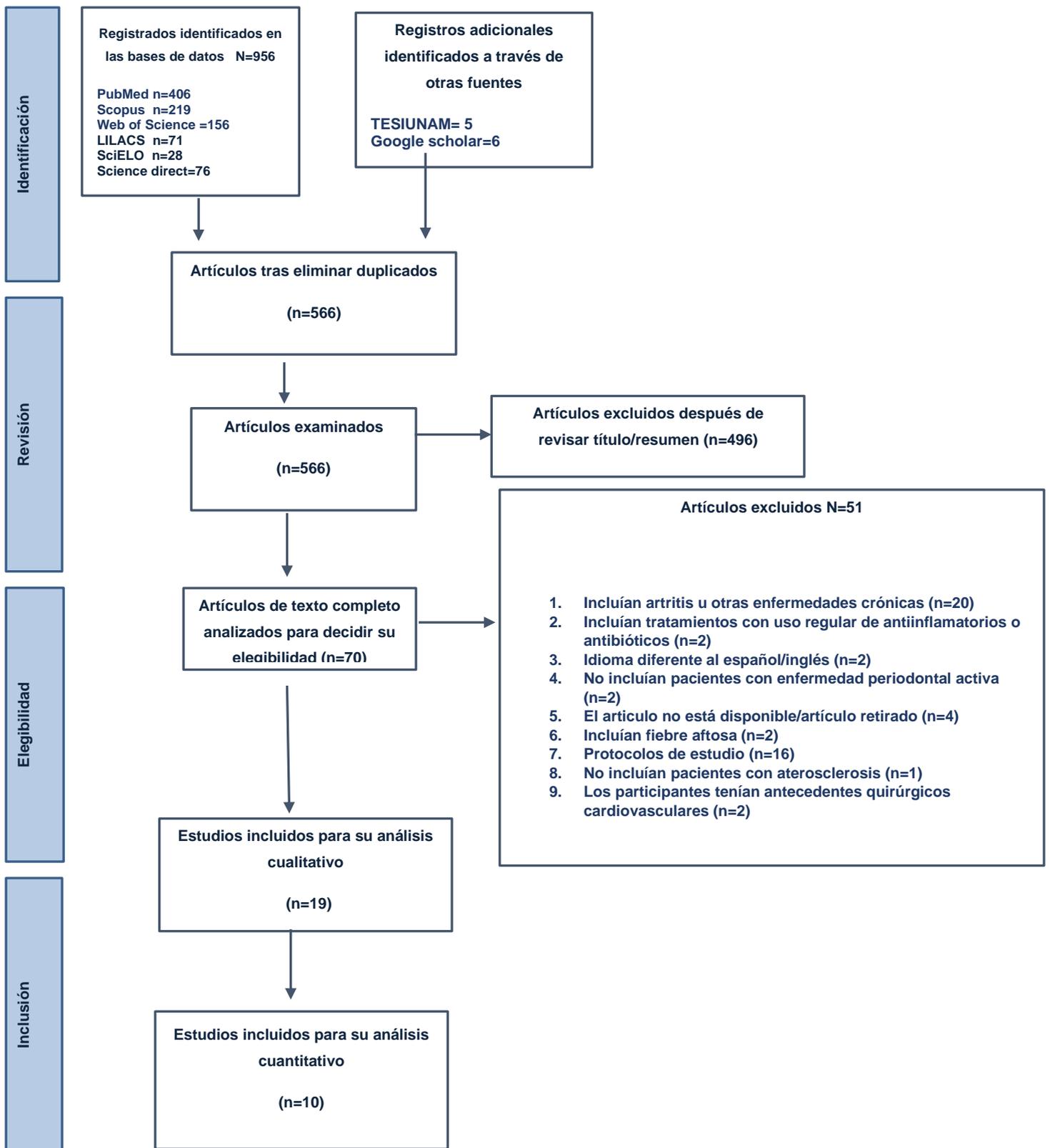


Figura 18. Diagrama de PRISMA para la selección de los estudios

**Cuadro 3. Estudios sobre la relación de la periodontitis con la aterosclerosis**

Autor/ año	Tipo de estudio	Población	Variables registradas		Resultados significativos	Conclusiones
			Parámetros periodontales	Parámetros ateroscleróticos		
Leivadaros <i>et al.</i> (2005) <sup>46</sup>	Casos y control	N= 63 ≥45 años (50 ±4.7) Casos n=49 Control n=14	Radiográficamente CEJ >3mm	Ultrasonido en tiempo real -IMT -ICA	Casos 43% (21/49) Controles 42% (6/14) p>0.05	Aumento de IMT de ICA en EP
Cairo <i>et al.</i> (2008) <sup>47</sup>	Casos y control	N=90 ≤ 40 años (36.35 ±3.65) 48 H y 42 M Casos n=45 Controles n=45	CAL ≥3mm Pérdida ósea OHI-S BoP >30% DP ≥4mm	Ecografía -IMT	Casos 44% (20/45) Controles 8.8% (4/45)	Los pacientes con EP aumentan IMT
López <i>et al.</i> (2011) <sup>48</sup>	Casos y control	N=108 ≥50 años (58.32 ±4.23) 44 H y 64 M Casos n=55 Control n=53	DP ≥4mm CAL ≥3mm BoP >30% CEJ PISA	Ultrasonido en tiempo real (técnica de Burke et al <sup>1</sup> ) -cIMT >1mm	Casos 30% (17/55) Controles 16% (9/53)	Los pacientes con EP mayor probabilidad de cIMT
Morado <i>et al.</i> (2012) <sup>49</sup>	Casos y control	N=50 >18 años (40.8 ±11.9) 25 H y 25 M Casos n=22 Control n=23	BoP >30% DP ≥4mm GR CAL ≥3mm	Ecografía -IMT ≥1mm	Casos 27% (6/22) Controles 52% (12/23)	Periodontitis asociada a ECV
López-J. <i>et al.</i> (2012) <sup>50</sup>	Casos y control	N=60 35-70 años (58.1 ±9.7) 15 H y 45 M Casos n=30 Control n=30	DP >5mm CAL ≥3mm CEJ GR	Ecografía -IMT ≥1mm -Placas de ateroma carotídeo	Casos 56% (17/30) Controles 20% (6/30)	Presencia de EP y placas de ateroma carotídeo
Reddy <i>et al.</i> (2015) <sup>52</sup>	Casos y controles	N=75 ≥40 años	DP ≥5mm Pérdida ósea	Electrocardiograma	Casos 50% (25/50)	Los pacientes con EP con o sin CVD

		Casos n=50 Control n=25 (s/ECV y s/EP)	CEJ $\geq 5$ mm			presentaban mayores niveles de PCR
Houcken <i>et al.</i> (2016) <sup>53</sup>	Casos y control	N= 105 $\geq 40$ años (46.6 $\pm$ 8.4) 58 H y 47 M Casos n=57 Control n=48	DP $\geq 5$ mm GR CAL $\geq 3$ mm BoP >30% OHI	Velocidad de onda de pulso (VOP) -MAP		Con EP aumento en VOP
Beukers <i>et al.</i> (2016) <sup>54</sup>	Casos y controles	N=60,174 >35 años (52.1 $\pm$ 11.2) 32,378 M y 27,591 H Casos n=9,730 Control n=50,444	Historia clínica electrónica -CPI	Historia clínica electrónica -MI -CVA -AP	Casos 4.6% (455/9730) Controles 1.9% (962/50444)	Asociación entre EP y ACVD
Sanz <i>et al.</i> (2017) <sup>55</sup>	Casos y control	N= 80 24-78 años (47.5 $\pm$ 11.6) 31 H y 49 M Casos n=40 Control n=40	OHI BoP >30% DP >5mm CAL >3mm	Velocidad de onda de pulso (VOP) -PWV -R <sup>2</sup>	Casos 97% (39/40) Controles 97% (39/40)	PWV en asociación con BoP. Asociación negativa entre R <sup>2</sup> y EP.
Wojtkowska <i>et al.</i> (2021) <sup>56</sup>	Casos y control	N=71 <65 años (54.22 $\pm$ 7.05) 56 H y 15 M Casos n=66 Control n=40	API BoP 30% DP $\geq 4$ mm CAL $\geq 3$ mm	Exploración coronaria y ecocardiográfica	Casos 46% (31/66) Controles 12.5% (5/40)	API aumenta la sensibilidad de sufrir un infarto al miocardio
Lipari <i>et al.</i> (2004) <sup>57</sup>	Transversal	N=90 >40 años Casos n=36 Control n=54	CAL $\geq 3$ mm	Historia Clínica	Casos 75% (27/36) Controles 61% (33/54)	ECV asociada a EP
Marcelino <i>et al.</i> (2010) <sup>58</sup>	Transversal	N=30 >40 años (61 $\pm$ 11.5) Casos n=28 Control n=2	BoP 30% DP $\geq 5$ mm GR CAL $\geq 3$ mm -Pg, P. endodontalis, Pi, Pn, Tf, Td, F.	gammagrafía y análisis de ecocardiografía - Pg, P. endodontalis, Pi, Pn, Tf, Td, F. nucleatum, Aa, Cr	Casos 93% (28/30) Controles 6% (2/30)	En pacientes con EP mayor presencia de bacterias

			nucleatum, Aa, Cr and E. faecalis	and E. faecalis		
Hayashida <i>et al.</i> (2013) <sup>60</sup>	Transversal	N= 1053 ≥40 años (63.5 ±10) 394 H y 659 M	DP ≥ 4mm CAL ≥3mm	Ecografía -CIMT ≥1mm -CAVI		CIMT >1mm con DP. CIMT >1mm con CAL. CAVI ≥8 con DP. CAVI ≥8 con CAL.
Bengtsson <i>et al.</i> (2016) <sup>61</sup>	Transversal	N=714 60-96 años 186 H y 213 M	DP ≥5mm BoP >20% CEJ ≥5mm Pérdida ósea	Calcificación carotídea (Rx) -CIMT	Casos 73% (143/195) Controles 34% (195/571)	Prevalencia de CIMT en personas con EP
Yoo Been <i>et al.</i> (2016) <sup>62</sup>	Transversal	N= 1,343 ≥40 años 508 H y 843 M Casos n= 849 Control n= 494	CAL ≥3mm CEJ Pérdida ósea	Ultrasonido -CIMT ≥0.8mm -ABI	Casos 28% (245/849) Controles 24% (123/494)	EP en asociación con CIMT
Yetkin <i>et al.</i> (2018) <sup>65</sup>	Transversal	N=77 33-71 años 47 H y 30 M	DP ≥4mm CAL ≥3mm BoP >30% PISA PESA	Angiografía coronaria	Casos 97% (40/41) Controles 90% (36/40)	Los pacientes con EP tienen mayor riesgo de padecer EAC
Nitya <i>et al.</i> (2020) <sup>66</sup>	Transversal	N=600 >45 años 432 H y 168 M	DP ≥4mm CAL ≥3mm OHI-S CPI LOA CI-S DI-S	Ecografía -CIMT ≥1mm	Casos 45% (134/295) Controles 57% (174/305)	La población con EP tiene mayor riesgo de tener CIMT >1mm
Ishai <i>et al.</i> (2019) <sup>67</sup>	Cohorte	N=304 >40 años (54 ±10) 178 H y 126 M Control=29 H	tomografía computarizada con 18 F-fluorodesoxiglucosa -Inflamación de la EP	tomografía computarizada con 18 F-fluorodesoxiglucosa -Inflamación arterial		Asociación entre la inflamación periodontal y la arterial. La inflamación de la EP asociada con la PCR
Byon <i>et al.</i> (2020) <sup>68</sup>	Cohorte	N= 104 850 >18 años Casos	Historia clínica	Historia clínica	Casos 11% (5857/ 52425) Controles 10%	Mayor prevalencia de ECV en los pacientes con EP

		n=52425 Control n=52425			(5497/52425)	
--	--	-------------------------------	--	--	--------------	--

**Abreviaturas:** OR: Odds Ratio/razón de posibilidades; EP: Enfermedad periodontal; IMT: espesor de la íntima media; ICA: arterias carótidas internas; vWF: Factor von Willebrand; PCR/CRP: Proteína C reactiva; EA: rigidez arterial; PWV: distancia recorrida por la onda de pulso dividida por el tiempo necesario para recorrer esa distancia; MAP: Presión arterial; BoP: sangrado al sondaje; CIMT: espesor de la pared de la íntima media carotídea; CAVI: rigidez arterial utilizando el índice vascular cardio-tobillo; PISA: área de superficie inflamada periodontal; APR: reactantes de fase aguda; EAC/CAD: enfermedad coronaria de las arterias; PESA: área de superficie endotelial periodontal; CVD: factor de riesgo para enfermedad cardiovascular; API: Índice de placa proximal; DP: profundidad de la bolsa; CEJ: unión cemento-esmalte; ACDV: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; PAS: presión arterial sistólica; FC: frecuencia cardiaca; cIMA: área íntima media calculada; R<sup>2</sup>: uniformidad en propagación de ondas de pulso; DI-S: Índice de detritos simplificado; OHI-S: Índice de higiene oral-simplificado; CPI: comunidad índice periodontal; LOA: pérdida de apego; CI-S: Índice de cálculo simplificado; GR: recesión gingival; CAL: pérdida de inserción clínica; Tf: Tannerella forsythia; Ec: Eikenella corrodens; Cr: Campylobacter rectus; Pg: Porphyromonas gingivalis; Pg (fim A): Porphyromonas gingivalis (fim A gen); Td: Treponema denticola; Aa: Aggregatibacter actinomycetemcomitans; Pi: Prevotella intermedia; Pn: Prevotella nigrescens; BNP: péptido natriurético de tipo cerebral; IL-10: interleucina 10; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral.

### 3. RIESGO DE SESGO

#### Evaluación de la calidad de los estudios

Se empleó la escala de Newcastle-Ottawa para la evaluación de la calidad de los estudios incluidos adaptada para estudios trasversales; lo cual nos estará indicando lo siguiente:

- Calidad buena: 3 o 4 estrellas en el dominio de selección, 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados/exposición.
- Calidad regular: 2 estrellas en el dominio de selección, 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados/exposición.
- Calidad mala: 0 o 1 estrella en el dominio de selección, 0 o 1 estrella en el dominio de comparabilidad y 0 o 1 estrella en el dominio de resultados/exposición.

Siguiendo estos criterios podemos observar que de los diecinueve estudios incluidos en el análisis dieciocho son evaluados como de calidad buena y sólo uno fue evaluado como de calidad regular. (Cuadro 4)

#### 4. HETEROGENEIDAD

Se encontró una homogeneidad de un  $I^2=72\%$  y un  $\text{Chi}^2=10.85$ . Sin embargo, a pesar de la heterogeneidad (variación de los resultados) estadística, habrá que tomar en cuenta también las características clínicas, biológicas y metodológicas.

Cuadro 4. Evaluación de la calidad metodológica (sesgo) de los estudios incluidos

Estudios	Selección				Comparabilidad	Exposición			Puntaje Total
	Autor, año	¿Es adecuada la definición del caso?	Representatividad de los casos	Selección de controles		Definición de controles	Comparabilidad de casos y controles	Comprobación de la exposición	
Leivadaros <i>et al.</i> (2005) <sup>46</sup>	★	★	★	★	★	★ ★	★	★	9
Cairo <i>et al.</i> (2008) <sup>47</sup>	★	★	★	★	★	★ ★	★	★	9
López <i>et al.</i> (2011) <sup>48</sup>	★	★	★	★	★	★ ★	★	★	9
Morado <i>et al.</i> (2012) <sup>49</sup>	★	★	★	★	★	★ ★	★	★	9
López-Jornet <i>et al.</i> (2012) <sup>50</sup>	★	★	★	★	★	★ ★	★	★	9
Reddy <i>et al.</i> (2015) <sup>52</sup>	★	★	★	★	★	★ ★	★	★	9
Houcken <i>et al.</i> (2016) <sup>53</sup>	★	★	★	★	★	★ ★	★	★	9
Beukers <i>et al.</i> (2016) <sup>54</sup>	★	★	★	★	★	★	★	★	8
Sanz-Miralles <i>et al.</i> (2017) <sup>55</sup>	★	★	★	★	★	★ ★	★	★	9

Wojtkowska <i>et al.</i> (2021) <sup>56</sup>	★	★	★	★	★	★★	★	★	9
Lipari y Pareja (2004) <sup>57</sup>	★	★	★	★	★	★	★	★	8
Marcelino <i>et al.</i> (2010) <sup>58</sup>	★	★	★	★	★	★★	★	★	9
Hayashida <i>et al.</i> (2013) <sup>60</sup>	★	★	★	★	★	★★	★	★	9
Bengtsson <i>et al.</i> (2016) <sup>61</sup>	★	★	★	★	★	★★	★	★	9
Yoo Been <i>et al.</i> (2016) <sup>62</sup>	★	★	★	★	★	★★	★	★	9
Yetkin Ay <i>et al.</i> (2018) <sup>65</sup>	★	★	★	★	★	★★	★	★	9
Nitya <i>et al.</i> (2020) <sup>66</sup>	★	★	★	★	★	★★	★	★	9
Estudios	Selección				Comparabilidad	Desenlace (outcome)			Puntaje Total
Autor, año	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Comprobación de la exposición	Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio	Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	Evaluación del resultado	¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran resultados?	Adecuación del seguimiento de cohortes	
Ishai <i>et al.</i> (2019) <sup>67</sup>	★		★	★	★	★★			6
Byon <i>et al.</i> (2020) <sup>68</sup>	★	★	★	★	★	★	★	★	8

The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta analyses. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

Cada estrella representa si se cumplió el criterio individual dentro de la subsección. Riesgo de sesgo bajo (buena calidad) 8-9 puntos, Riesgo de sesgo moderado (calidad regular) 5-7 puntos, Riesgo de sesgo alto (calidad baja) <5 puntos.

## 5. ANÁLISIS CUALITATIVO (REVISIÓN SISTEMÁTICA)

Diecinueve artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad para realizar su revisión sistemática. La muestra de los estudios varía desde los 30 sujetos hasta los 60,174 sujetos, y el intervalo de edad de las poblaciones iba de los 30 años hasta los 70 años. Referente a los criterios de diagnóstico de periodontitis en la mayoría de los estudios se utilizaron los siguientes parámetros: profundidad de la bolsa (13 estudios), pérdida de inserción clínica (12 estudios), sangrado al sondaje (9 estudios), unión cemento-esmalte (5 estudios), índice de higiene oral (4 estudios), recesión gingival (4 estudios), pérdida ósea (3 estudios), área de superficie inflamatoria periodontal (2 estudios), historia clínica (2 estudios), un estudio además utilizó el índice de placa proximal periodontal y el área de superficie endotelial periodontal y sólo un estudio utilizó la tomografía computarizada con 18 F- fluorodesoxiglucosa. Referente a los criterios de diagnóstico de aterosclerosis 7 estudios utilizaron la ecografía, 3 estudios el ultrasonido en tiempo real, 3 estudios se basaron en la historia clínica del paciente, 2 estudios utilizaron la velocidad de onda de pulso, un estudio el electrocardiograma, un estudio la calcificación carotídea, un estudio la angiografía coronaria y un estudio la tomografía computarizada en 18 F-fluorodesoxiglucosa.

Se realizó una evaluación de la calidad de estos estudios utilizando la escala de Newcastle-Ottawa (Cuadro 4) y en general el puntaje de la mayoría fue de 9, siendo el máximo un 9, con lo cual se puede apreciar que los estudios seleccionados presentan un riesgo de sesgo bajo; sólo un estudio obtuvo un puntaje de 6 y presentó un riesgo de sesgo medio.

## 6. ANÁLISIS CUANTITATIVO (METAANÁLISIS)

En cuatro estudios se realizó una comparación entre los pacientes con periodontitis que sumaron un total de 998 sujetos y sin periodontitis que sumaron un total de 606 sujetos, para determinar la presencia de aterosclerosis y la asociación de la periodontitis como factor de riesgo para aterosclerosis. El metaanálisis nos muestra una razón de momios de 1.39 [IC95% 1.10-1.75, p=0.006] al valorar la periodontitis como factor de riesgo para aterosclerosis (Figura 19).

En tres estudios se realizó una comparación entre los pacientes con periodontitis que sumaron un total de 62191 sujetos y sin periodontitis que sumaron un total de 102923 sujetos, para determinar la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la asociación de la periodontitis como factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El metaanálisis nos muestra una razón de momios de 1.16 [IC95% 1.12-1.20,  $p < 0.00001$ ] al valorar la periodontitis como factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Figura 20).

En tres estudios se realizó una comparación entre los pacientes con periodontitis que sumaron un total de 101 sujetos y sin periodontitis que sumaron un total de 99 sujetos, para determinar la presencia de placas de ateroma coronario y la asociación de la periodontitis como factor de riesgo en placas de ateroma coronario. El metaanálisis nos muestra una razón de momios de 3.83 [IC95% 1.88-7.84,  $p < 0.0002$ ] al valorar la periodontitis como factor de riesgo en placas de ateroma coronario (Figura 21).

En tres estudios se realizó una comparación entre los pacientes con periodontitis que sumaron un total de 130 sujetos y sin periodontitis que sumaron un total de 128 sujetos, para determinar el grosor de la íntima media carotídea y la asociación de la periodontitis como factor de riesgo para el grosor de la íntima media carotídea. El metaanálisis nos muestra un incremento en el promedio del grosor de 0.08 [IC95% 0.05-0.12,  $p < 0.00001$ ] (Figura 22).

En cuatro estudios se realizó una comparación entre los pacientes con periodontitis que sumaron un total de 197 sujetos y sin periodontitis que sumaron un total de 168 sujetos, para determinar los valores de PCR y la asociación de la periodontitis con los valores de PCR. El metaanálisis nos muestra un incremento en la concentración promedio de 0.40 [IC95% 0.11-0.68,  $p = 0.006$ ] (Figura 23).

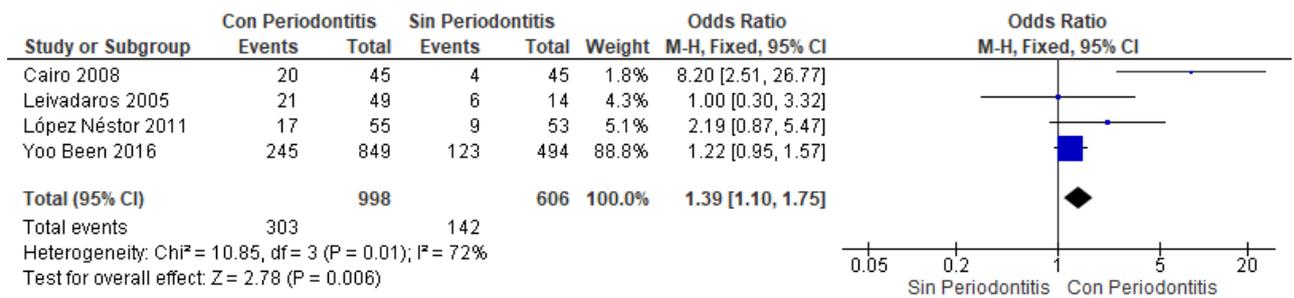


Figura 19. Periodontitis como factor de riesgo para aterosclerosis.

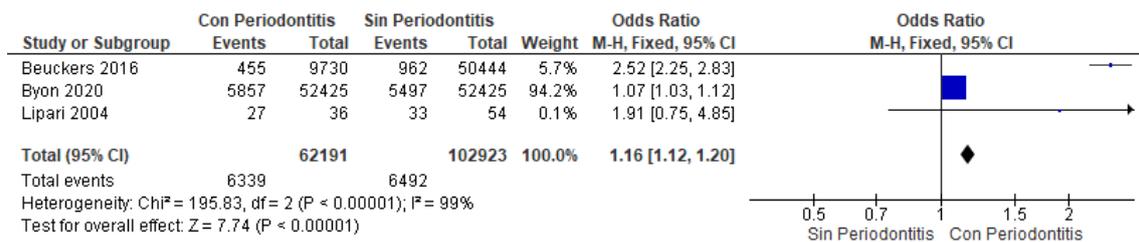


Figura 20. Periodontitis como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

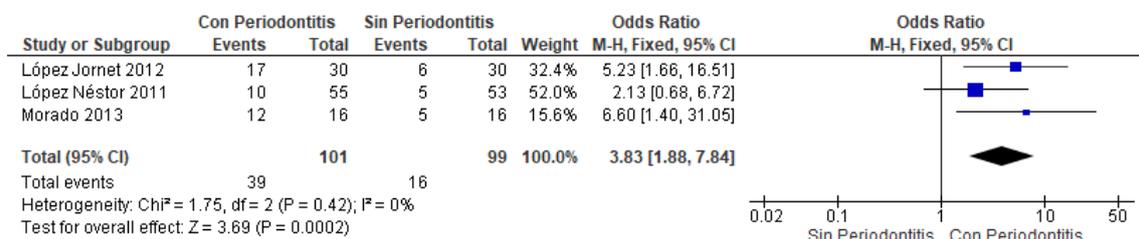


Figura 21. Periodontitis como factor de riesgo en placas de ateroma coronario.

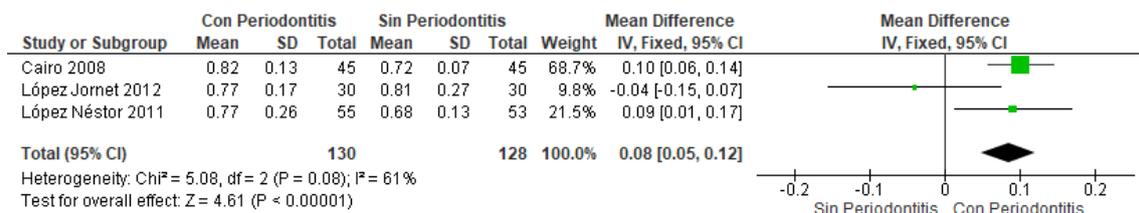


Figura 22. Periodontitis como factor de riesgo para el grosor de la íntima media carotídea.

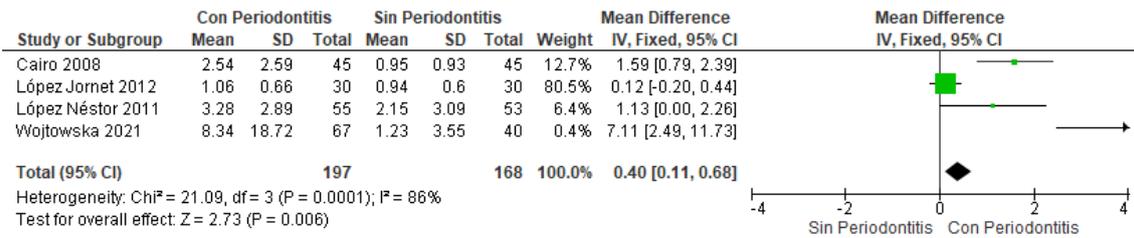


Figura 23. Periodontitis y PCR.

## VIII. DISCUSIÓN

### 1. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

De inicio podemos destacar como se muestra en los resultados, que no existe un consenso o criterios unificados para diagnosticar la aterosclerosis, ya que en los distintos estudios la diagnostican de forma diferente, esto nos habla también de que puede existir una discrepancia en los diagnósticos de aterosclerosis en los estudios, y de igual forma se sugiere que se lleve a cabo un consenso internacional para unificar criterios y diagnosticar a la aterosclerosis.

Al realizar el análisis de la relación entre la presencia de periodontitis y la aterosclerosis todos los estudios concuerdan en que los pacientes con periodontitis tienen mayor riesgo de padecer aterosclerosis. En este sentido, se ha demostrado el vínculo entre el proceso inflamatorio característico de ambas enfermedades, los efectos sistémicos de los LPS bacterianos, las bacterias gramnegativas viables del biofilm y citoquinas proinflamatorias.

Las bacterias gramnegativas juegan un papel importante en la relación entre ambas enfermedades, sin embargo, solamente en un estudio realizaron análisis de asociación entre la presencia de bacterias gramnegativas en la periodontitis y en los ateromas ateroscleróticos, la cual fue estadísticamente significativa.

Sin embargo, se detectaron algunos sesgos y posibles debilidades en los estudios, los cuales fueron principalmente en los criterios de inclusión que tuvieron, ya que por ejemplo en algunos estudios no excluyeron a sujetos que tuvieran Diabetes e Hipertensión arterial, fumadores o incluyeron sujetos menores de 40 años lo cual puede ser un sesgo en los resultados, otros excluyeron a sujetos beneficiarios de asistencia médica, lo cual puede llegar a

ser una debilidad y en dos estudios en su metodología mencionan que se basaron en la historia clínica de los pacientes para diagnosticar la enfermedad periodontal y la aterosclerosis, al no haber hecho ningún tipo de estudio puede generar sesgos en los resultados.

Al revisar la relación entre el aumento de IMT con la enfermedad periodontal: en siete estudios (46,47,48,60,61,62,66), se encontró asociación estadísticamente significativa, por lo que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para el aumento de IMT ( $\geq 1$ mm).

La enfermedad periodontal incrementa el riesgo de padecer una ECV, que a su vez incrementa el riesgo de sufrir un infarto al miocardio como lo demuestran seis estudios de esta revisión sistemática (49,52,54,56,57,65).

Estos hallazgos son similares con los resultados de Magariño *et al.* (2020) en su revisión sistemática en la cual concluyen que la relación entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis está basada en que ambas comparten características muy prevalentes y mecanismos similares; tienen causas complejas, predisposición genética, procesos inflamatorios y factores de riesgo compartidos.<sup>15</sup>

En dos estudios realizados por Marcelino *et al.* (2010) y Mahendra *et al.* (2015) se demostró que los pacientes con enfermedad periodontal tienen mayor presencia de bacterias en su sistema, principalmente *T. forsythia*, *C. rectus*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P. nnigrescens* y *A. actinomycetemcomitans*; las cuales provocan la enfermedad periodontal.<sup>51,58</sup>

Además, en 2018 dos estudios realizados por Kannosh *et al.* (2018) y Atarbashi *et al.* (2018) corroboran estos resultados al comparar los cultivos de bacterias de bolsas periodontales y placas de ateroma carotídeo, en donde ambos estudios dieron como resultado la presencia de bacterias periodonto patogénicas en las placas de ateroma carotídeo; como se demuestra en un estudio de esta revisión sistemática.<sup>63,64</sup> Estos hallazgos son similares a los resultados de Joshi *et al.* (2021) en su revisión sistemática en donde concluyen que la detección de ADN bacteriano periodontal en el ateroma coronario sugiere su diseminación sistémica desde los sitios periodontales.<sup>22</sup>

En los pacientes con enfermedad periodontal se encontraron mayores niveles de PCR como lo dice Boucort et al (2017) en su revisión sistemática.<sup>14</sup>

## 2. IMPLICACIONES CLÍNICAS

Debido a la alta prevalencia e incidencia de ambas enfermedades y al conocer la información anterior, es importante que el Cirujano dentista realice un diagnóstico adecuado de manera temprana e interdisciplinaria para evitar agravar los problemas sistémicos y proporcionar las intervenciones y medidas de prevención necesarias para restaurar la salud del sistema estomatognático y del individuo.

## 3. IMPLICACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

La presente revisión sistemática con metaanálisis sintetiza la evidencia que existe respecto a la relación de la enfermedad periodontal como factor de riesgo para la aterosclerosis. Es importante continuar con esta línea de investigación considerando que cada vez hay más personas que sufren estas enfermedades.

## 4. LIMITACIONES

Es importante resaltar entre las limitaciones del estudio que no fue registrado en PROSPERO (es una base de datos internacional de revisiones sistemáticas registradas prospectivamente, sobre temas de salud y asistencia social, bienestar, salud pública, educación, delincuencia, justicia y desarrollo internacional, en las que haya algún resultado relacionado con la salud.), así mismo solo se llevó a cabo la búsqueda en ocho bases de datos, cinco internacionales, dos iberoamericanas y una de literatura gris (tesis de grado), el lenguaje de los estudios se limitó al idioma inglés y español.

Una de las limitaciones de este metaanálisis fue que no todos los estudios incluidos en esta revisión sistemática contaron con los criterios necesarios para ser incluidos.

## 5. CONFLICTO DE ÍTERES

No existe algún conflicto de interés.

## IX. CONCLUSIÓN

Al realizar la revisión sistemática y metaanálisis se puede concluir que sí existe una asociación significativa entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis, ya que la presencia de periodontitis en la población adulta genera un riesgo mayor de padecer aterosclerosis.

## X. REFERENCIAS

1. Moreno B, Muñoz M, Cuellar J, Domancic S, Villanueva J. Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2018; 11(3): 184-186.
2. Araujo A. Las revisiones sistemáticas. *Medwave*. 2011; 11 (11): e5220. doi: 10.5867/medwave.2011.11.5220.
3. García-Perdomo HA. Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *Elsevier sci*. 2015; 24 (1): 28-34.
4. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, Petticrew M, Altman DG. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess*. 2003; 7 (27): 171-173.
5. Manrique RD. El metaanálisis: consideraciones sobre su aplicación. *CES Med*. 2002;16 (1): 55–65.
6. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135 (11): 507-511.
7. Sánchez AR, Sánchez SRJ, Sigcho RCR, Expósito LA. Factores de riesgo de enfermedad periodontal. *CCM*. 2021; 25(1).
8. Glickman. *Periodontología Clínica*. 7ª ed. México: Interamericana McGraw Hill.1992.
9. Eley BM, Soory M, Manson JD. *Periodoncia*. 6ª ed. Madrid: Elsevier, 2010.
10. Lindhe L. *Periodontología clínica e implantología odontológica*. 6ª ed. UK: John Wiley & Sons. 2015.
11. Newman, Takei, Klokkevod, Carranza. *Periodontología clínica de Carranza*. 11ª ed. USA: Elsevier, 2012.
12. Bermúdez V. Enfermedad Periodontal como factor de riesgo para la Aterosclerosis. *AVFT*. 2003; 22 (2): 153-62.
13. Premoli G, Villareal J, Gonzales A. Proteína C reactiva y su relación con la enfermedad periodontal y aterosclerosis. *Acta Odontol Venez*. 2008; 46 (1): 92-93.
14. Boucourt HG, Rodríguez HA, Boucourt AO. Enfermedad periodontal como factor de riesgo para aterosclerosis. *Rev Med Isla de la Juventud*.

- 2016; 18 (1). Disponible en: <<http://remij.sld.cu/index.php/remij/article/view/144>>.
15. Abreus LM, Regojo LE, Morales WD. La asociación entre enfermedad periodontal y aterosclerosis. Actualización. Congreso virtual de Ciencias Morfológicas V Jornada Científica de la Cátedra Santiago Ramón y Cajal. 2020.
  16. Romero PF, Hernández LJ. Enfermedad periodontal: enfoque epidemiológico para su análisis como problema de salud pública. Rev. Salud Pública. 2018; 20 (2): 258-264.
  17. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38.
  18. Secretaria de Salud. SIVEPAB Sistema de vigilancia epidemiológica de patologías bucales. Gobierno de México: Dirección de información epidemiológica: 17 enero 2020. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-sivepab-2018>
  19. Mims, Playfair, Roitt, Wakelin-Williams. Microbiología Médica. 2ª ed. Editorial Harcourt. 1998.
  20. Lieban UJ. Microbiología oral. México: Interamericana McGraw-Hill. 2002.
  21. Mur VN, García SJC, Castellanos GM, Sexto DN, Méndez CC, Gamio PW. Influence of Obesity in Atherosclerosis in the etiology and pathogenesis of periodontal diseases. Medisur. 2017; 15 (1): 93-106.
  22. Joshi C, Bapat R, Anderson W, Dawson D, Hijazi K, Cherukara G. Detection of periodontal microorganisms in coronary atheromatous plaque specimens of myocardial infarction patients: A systematic review and meta-analysis. Trends Cardiovasc Med. 2021; 31 (1): 69-82.
  23. López IA, Iliástigui OZT, Pérez-Borrego A. Periodontitis y enfermedad cardiovascular aterosclerótica en adultos mayores. Invest Medicoquir. 2019; 11 (3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=92457>
  24. Varias PL. Repercusión a nivel sistemático de la enfermedad periodontal. GREDOS. Universidad de Salamanca. 2017. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10366/137402>.

25. Porlles A, Engels I. Periodontitis crónica asociada a placa bacteriana en pacientes con enfermedad cardiovascular-aterosclerosis. Cybertesis. UNMSM. 2010. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12672/624>
26. García SJCM, García NRD, San Juan BMA. Clasificación de las condiciones y enfermedades periodontales y perimplantares desde una perspectiva evolutiva. Medisur. 2021; 19 (4): 642-655.
27. Herrera D, Figuero E, Shapira L, Jin I, Sanz M. La nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias. SEPA. 2018; 11: 94-110.
28. Carranza FA. Periodontología Clínica. México: Interamericana McGraw-Hill. 2003.
29. Kinane DF. Causation and patogénesis of periodontal disease. Periodontol 2000. 2001; 25: 8-20. doi: 10.1034/j.1600-0757.2001.22250102.x.
30. Botero JE, Bedoya E. Determinantes del Diagnóstico Periodontal. Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral. 2010; 3(2): 94-99.
31. Equipo Sevilla Dental. En qué consiste el tratamiento periodontal. 2019. Disponible en: <https://sevilladental.net/en-que-consiste-el-tratamiento-periodontal/>
32. Academia Nacional de Medicina. Tratado de medicina interna. México: Manual Moderno, 1993.
33. Farreras. Medicina interna. España: Doyma; 1992.
34. Rodes J, Massó J. Medicina interna. España: Masson; 2004.
35. Pardo M. Anatomía patológica general. 2ª ed. España: Mosby. 1997.
36. Gerard J. Tortora Sandra Reynolds Grabowski. Principios de Anatomía y Fisiología. México: Editorial Oxford, 2003
37. Thanassoulis G. Aterosclerosis. MSD. 2019.
38. Robbins, Stanley, Kumar, Vinay. Patología Humana. 6ª ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 1999.
39. Walter JB. Patología humana. México: Manual Moderno; 1995.
40. Kelley W. Medicina interna. 2ª ed. Argentina: Panamericana; 1992.
41. McPhee S. Fisiopatología Médica: una introducción a la medicina interna. 4ª ed. México: Manual Moderno; 2003.

42. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(2): 184-195.
43. Bargas JR. Factores de riesgo: prevalencia. *Revista Clínica Electrónica en Atención Primaria.* 2003; 06. Disponible en: [https://ddd.uab.cat/pub/rceap/rceap\\_a2005m1n6/rceap\\_a2005m1n6a3.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/rceap/rceap_a2005m1n6/rceap_a2005m1n6a3.pdf)
44. Scott C, Litin MD. *Mayo Clinic Family Health book.* 5ª ed. Mayo Clinic: Minnesota; 2021.
45. González CM, Hernández CM, Boch MM, Castellanos MCM, Garrido ML, Fernández CC. Efectos fisiopatológicos del tabaquismo como factor de riesgo en la enfermedad periodontal. *Rev Finlay.* 2016; 6 (2): 134-149.
46. Leivadaros E, Van der Velden U, Bizzarro S, Ten Heggeler JM, Gerdes VE, Hoek FJ, Nagy TO, Scholma J, Bakker SJ, Gans RO, Ten Cate H, Loos BG. A pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in periodontitis. *J Periodontol.* 2005 ;76(1):121-128.
47. Cairo F, Castellani S, Gori AM, Nieri M, Baldelli G, Abbate R, Pini-Prato GP. Severe periodontitis in young adults is associated with sub-clinical atherosclerosis. *J Clin Periodontol.* 2008 ;35(6):465-472.
48. López NJ, Chamorro A, Llancaqueo M. Atherosclerosis en sujetos con periodontitis. *Rev Med Chile.* 2011; 139: 717-724.
49. Morado PM, Faria-Almeida R, Azevedo E, Manso MC, Martins L. Periodontitis and atherosclerosis: an observational study. *J Periodont Res.* 2013;48: 452–457.
50. López-Jornet P, Berná MJD, Berná SJD, Camacho AF, Fernandez MS, Reus PM. Measurement of atherosclerosis markers in patients with periodontitis: a case-control study. *J Periodontol.* 2012;83(6):690-698.
51. Mahendra J, Nagarajan L, Mathew A, Indian K. Prevalence of eight putative periodontal pathogens in atherosclerotic plaque of coronary artery disease patients and comparing them with noncardiac subjects: A case-control study. *J Dent Res.* 2015;26(2):189-195.
52. Reddy KV, Rashmi K, Kinnera R, Maloth R, Sunitha KN. Evaluation of Association between CRP Levels in Chronic Periodontitis patients and Chronic Periodontitis with Cardiovascular Diseases. *J Cardiovasc Dis Res.* 2015;6(4):176-178.

53. Houcken W, Teeuw WJ, Bizzarro S, Alvarez RE, Mulders TA, Van-den-Born B-JH, Loos BG. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. *J Hum Hypertens*. 2016;30(1):24-29.
54. Beukers NGFM, van der Heijden GJMG, Wijk AJ, Loos BG. Periodontitis is an independent risk indicator for atherosclerotic cardiovascular diseases among 60 174 participants in a large dental school in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71: 37–42.
55. Sanz-Miralles EC, Li R, Momen HF, Mendieta C, Konofagou EE, Papapanou PN. Assessment of arterial stiffness in periodontitis using a novel pulse wave imaging methodology. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):502-510.
56. Wojtkowska A, Zapolski T, Wysokińska MJ, Wysokiński AP. The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case–control study. *BMC Oral Health*. 2021;21(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01356-4>.
57. Lipari ZV, Pareja VMC. Periodontitis como factor de riesgo en pacientes con enfermedad aterosclerótica aguda y crónica. *KIRU*. 2004;2(1):62-68.
58. Marcelino SL, Gaetti JE, Nakano V, Canônico LAD, Nunes FD, Lotufo RFM, Pustiglioni FE, Romito GA, Avila CM. Presence of periodontopathic bacteria in coronary arteries from patients with chronic periodontitis. *J Anaerobe*. 2010;16(6):629-632.
59. Yakob M, Söder B, Meurman JH, Jogestrand T, Nowak J, Söder PÖ. *Prevotella nigrescens* and *Porphyromonas gingivalis* are associated with signs of carotid atherosclerosis in subjects with and without periodontitis. *J Periodontal Res*. 2011 ;46(6):749-755.
60. Hayashida H, Saito T, Kawasaki K, Kitamura M, Furugen R, Iwasaki T, Hayashida Y, Nakazato M, Sekita T, Takamura N, Maeda T. Association of periodontitis with carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness in community-dwelling people in Japan: the Nagasaki Islands study. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):186-191.
61. Bengtsson VW, Persson GR, Berglund J, Renvert S. A cross-sectional study of the associations between periodontitis and carotid arterial

- calcifications in an elderly population. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(2):115-120.
62. Yoo-Been A, Myung-Seop S, Dong-Hun H, Sukhbaatar M, Mi-Sun K, Hye-Sun S, Hyun-Duck K. Periodontitis is associated with the risk of subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in Korean adults. *Atherosclerosis* 25J. 2016;311-318.
63. Kannosh I, Staletovic D, Toljic B, Radunovic M, Pucar A, Petrovic SM, Grubisa I, Lazarevic M, Brkic Z, Knezevic VJ, Milasin J. The presence of periopathogenic bacteria in subgingival and atherosclerotic plaques– An age related comparative análisis. *J Infect Dev Ctries.* 2018;12(12):1088-1095.
64. Atarbashi MF, Havaei SR, Havaei SA, Hosseini NS, Behdadmehr G, Atarbashi MS. Periopathogens in atherosclerotic plaques of patients with both cardiovascular disease and chronic Periodontitis. *Arya Atheroscler.* 2018;14(2):53-57.
65. Yetkin AZ, Temelli B, Savas HB, Aksoy F, Kumbul DD, Uskun E, Varol E. Circulation levels of acute phase proteins pentraxin 3 and serum amyloid A in atherosclerosis have correlations with periodontal inflamed surface área. *J Appl Oral Sci.* 2018;26: e20170322. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0322>.
66. Nitya KN, Doshi D, Kulkarni S, Reddy MP, Srilatha A, Satyanarayana D. Assessment of Periodontal Status Based on Carotid Artery Intima Media Thickness. *Oral Health Prev Dent.* 2020;18(1):511-519.
67. Ishai A, Osborne MT, El Kholly K, Takx RAP, Ali A, Yuan N, Hsue P, Van Dyke TE, Tawakol A. Periodontal Disease Associates With Arterial Inflammation Via Potentiation of a Hematopoietic-Arterial Axis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 ;12(11):2271-2273.
68. Byon MJ, Se-Yeon K, Ji-Soo K, Han-Na K, Jin-Bom K. Environ. Association of Periodontitis with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Nationwide Population-based Retrospective Matched Cohort Study. *Int J Res Public Health.* 2020;17: 7261. doi:10.3390/ijerph17197261.

69. Rodríguez García C. La enfermedad periodontal como factor de riesgo en la aterosclerosis. [tesis de licenciatura]. Ciudad de México. Carrera Cirujano Dentista, Facultad de Odontología, UNAM; 2006.
70. Montes de Oca Tejeda R. Riesgo de infarto al miocardio, en pacientes con periodontitis. [tesis de licenciatura]. Ciudad de México. Carrera Cirujano Dentista, Facultad de Odontología, UNAM; 2007.
71. Cortes Hernández S. Enfermedad periodontal como factor de riesgo en la aterosclerosis coronaria. [tesis de licenciatura]. Ciudad de México. Carrera Cirujano Dentista, Facultad de Odontología, UNAM; 2006.
72. Palacios Bañuelos RD. Aterosclerosis y su relación con la enfermedad periodontal. [tesis de licenciatura]. Ciudad de México. Carrera Cirujano Dentista, Facultad de Odontología, UNAM; 2017.

## XI. ANEXOS

### Anexo 1. Cuadro XI.1. Estudios excluidos para el análisis sistemático por motivos metodológicos.

Cuadro XI.1. Estudios excluidos para el análisis sistemático por motivos metodológicos.		
Autores	Revista/ Año de publicación	Motivo de exclusión
1. Aquino AR, Lima KC, Paiva MS, Rôças IN, Siqueira JF Jr.	J Periodonta. 2011	Revisión sistemática
2. Katz J, Chaushu G, Sharabi Y.	J Clin Periodontol. 2001	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
3. Pressman GS, Qasim A, Verma N, Miyamae M, Arishiro K, Notohara Y, Crudu V, Figueredo VM.	Biomed Res Int. 2013	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
4. Wu F, Chen Y, Demmer RT, Parvez F, Paul RR, Shaheen I, Sarwar G, Ahmed A, Eunus M, Ahsan N, Habibullah NM, Islam T, Rundek T, Ahsan H, Desvarieux M.	J Clin Periodontol. 2016	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
5. Cairo F, Nieri M, Gori AM, Rotundo R, Castellani S, Abbate R, Pini-Prato GP.	Eur J Oral Implantol. 2009	Artículo no disponible
6. Lipari Zegarra, Vivian; Pareja VÃ¡squez, MarÃ­a del Carmen	Kiru. 2004	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
7. Holtfreter B, Empen K, Gläser S, Lorbeer R, Völzke H, Ewert R, Kocher T, Dörr M.	PLoS One. 2013	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas con tratamiento antiinflamatorio.
8. Ahn, Y.-B., Shin, M.-S., Han, D.-H., Sukhbaatar, M., Kim, M.-S., Shin, H.-S., Kim, H.-D.	Atherosclerosis. 2016	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
9. Nicolosi LN, Lewin PG, Rudzinski JJ, Pompeo M, Guanca F, Rodríguez P, Gelpi RJ, Rubio MC.	J Periodontal Res. 2017	Tipo de estudio
10. Jung YS, Shin MH, Kim IS, Kweon SS, Lee YH, Kim OJ, Kim YJ, Chung HJ, Kim OS.	J Clin Periodontol. 2014	Tipo de estudio
11. Elter, J.R., Champagne, C.M.E.,	J Periodontol. 2004	Incluye participantes con

Offenbacher, S., Beck, J.D.		enfermedades crónico-degenerativas
12. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S.	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001	Tipo de estudio
13. Yamazaki, K., Honda, T., Domon, H., Okui, T., Kajita, K., Amanuma, R., Kudoh, C., Takashiba, S., Kokeyuchi, S., Nishimura, F., Kodama, M., Aizawa, Y., Oda, H.	Clin Exp Immunol 2007	Incluye a participantes con síndrome coronario agudo
14. Bilgin Çetin M, Önder C, Orhan K, Kumbasar D, Serdar MA, Ünsal E.	J Periodontal Res. 2020	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
15. Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P, Klinge B, Gustafsson A.	J Clin Periodontol. 2009	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
16. Cho DH, Song IS, Choi J, Gwon JG.	Atherosclerosis. 2020	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
17. Gode S, Sarp TZ, Saribas S, Ergin S, Kasnak G, Dinc HO, Caliskan R, Akkus S, Tokman HB, Kocak BT, Demirci M, Gareayaghi N, Kirmusaoglu S, Tokman H, Kocazeybek B.	Clin Lab. 2020	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
18. Liu Y, Luan QX.	Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2018	Idioma
19. Zhang YM, Zhong LJ, Liang P, Liu H, Mu LT, Ai SK.	Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2008	Idioma
20. Mastragelopoulos N, Haraszthy VI, Zambon JJ, Zafiroopoulos GG.	Chirurg. 2002	Idioma
21. Padilla E C, Lobos G O, Jure O G, Matus F S, Descouvieres C C, Hasbún A S, Maragaño L P, Núñez F L.	Rev Med Chil. 2007	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
22. Cotrutz CE, Medrihan M, Bălătescu M, Morariu C, Petreuş T, Moşoiu C, Ionescu CR, Nevinglovschi R, Cotrutz C.	Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 1999	Idioma
23. Hyvärinen K, Mäntylä P, Buhlin K, Paju S, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ.	Atherosclerosis. 2012	Los participantes no tenían EP activa
24. Iwasaki, M., Kimura, Y., Yamaga, T., Yamamoto, N., Ishikawa, M., Wada, T., Sakamoto, R., Ishimoto, Y., Fujisawa, M., Okumiya, K., Otsuka, K.,	J Periodontal Res 2021	Incluye participantes con enfermedades crónico-

Matsubayashi, K., Ogawa, H.		degenerativas
25. Kudo C, Shin WS, Minabe M, Harai K, Kato K, Seino H, Goke E, Sasaki N, Fujino T, Kuribayashi N, Pearce YO, Taira M, Maeda H, Takashiba S.	Odontology. 2015	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
26. Batista Rd, Rosetti EP, Zandonade E, Roelke LH, Vettore MV, Oliveira AE.	Cad Saude Publica. 2012	Artículo retirado
27. Chauhan N, Mittal S, Tewari S, Sen J, Laller K.	J Endod. 2019	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
28. Yu H, Qi LT, Liu LS, Wang XY, Zhang Y, Huo Y, Luan QX.	J Dent Res. 2014	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
29. Kitamura M, Ikebe K, Kamide K, Gondo Y, Yamashita M, Takedachi M, Nozaki T, Fujihara C, Yamada S, Kashiwagi Y, Miki K, Iwayama T, Hatta K, Mihara Y, Kurushima Y, Takeshita H, Kabayama M, Oguro R, Kawai T.	Odontology. 2021	Tipo de estudio
30. Byon MJ, Kim SY, Kim JS, Kim HN, Kim JB.	Int J Environ Res Public Health. 2020	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
31. Gustafsson N, Ahlqvist J, Näslund U, Buhlin K, Gustafsson A, Kjellström B, Klinge B, Rydén L, Levring Jäghagen E.	J Dent Res. 2020	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
32. López, Néstor J, Chamorro, Adriana, Llancaqueo, Marcelo	Rev Med Chil. 2011	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
33. Ramírez JH, Parra B, Gutierrez S, Arce RM, Jaramillo A, Ariza Y, Contreras A.	Aust Dent J. 2014	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
34. Monteiro AM, Jardini MA, Alves S, Giampaoli V, Aubin EC, Figueiredo Neto AM, Gidlund M.	J Periodontol. 2009	No incluyen a participantes con aterosclerosis
35. Hayashi S, Yamada H, Fukui M, Ito HO, Sata M.	Int Heart J. 2015	Son participantes con antecedentes quirúrgicos cardiovasculares
36. Schillinger T, Kluger W, Exner M,	Stroke. 2006	Incluye participantes con

Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Wagner O, Minar E, Schillinger M.		enfermedades crónico-degenerativas
37. Söder PO, Söder B, Nowak J, Jogestrand T.	Stroke. 2005	Tipo de estudio
38. González Díaz, María Elena; Hernández Álvarez, Ariana; Fernández Arce, Liana; Morales Aguiar, Diana Rosa	Rev. medica electron. 2017	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
39. Tong C, Wang YH, Chang YC.	Int J Environ Res Public Health. 2019	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
40. Niedzielska I, Cierpka S.	Thromb Res. 2010	Incluye participantes con enfermedades crónico-degenerativas
41. López Illestigui, Alina; Illestigui Ortueta, Zaida Teresa; Mas Sarabia, Maheli del Carmen	Rev. Fundac. Juan Jose Carraro. 2016	Artículo no disponible
42. An N, Ou-yang XY, Han W.	Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2010	Se enfoca en detectar ADN bacteriano periodontopático en lesiones vasculares ateroscleróticas mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
43. Rybakov AI, Kulikova VS, Kiriukhina SA, Kosorukova Nla, Veretinskaia AG.	Stomatologija (Mosk). 1981	Idioma
44. Tejerina Lobo, J.Mª, Cuesta Frechoso, S., Menéndez Collar, M., Sicilia Felechosa, A.	Avances en periodoncia. 2003	Tipo de estudio
45. Ramírez, Jorge Hernández	Rev. Estomat. 2005	Tipo de estudio
46. Yang S, Zhao LS, Cai C, Shi Q, Wen N, Xu J.	BMC Cardiovasc Disord. 2018	Revisión sistemática
47. Çalapkörür MU, Alkan BA, Tasdemir Z, Akcali Y, Saatçi E.	J Periodontal Res. 2017	se enfoca los niveles de citocinas inflamatorias (pentaxina 3 e interleucina 1β) y proteína C reactiva de alta sensibilidad del líquido crevicular gingival y el suero.
48. Toyofuku, T., Inoue, Y., Kurihara, N., Kudo, T., Jibiki, M., Sugano, N.,	Surg Today. 2011	Se enfoca en el porcentaje de bacterias

Umeda, M., Izumi, Y.		periodontopáticas en muestras de pared arterial aterosclerótica de pacientes con aterosclerosis
49. Carrion J, Scisci E, Miles B, Sabino GJ, Zeituni AE, Gu Y, Bear A, Genco CA, Brown DL, Cutler CW.	J Immunol. 2012	Tipo de estudio
50. Ljunggren S, Bengtsson T, Karlsson H, Starkhammar Johansson C, Palm E, Nayeri F, Ghafouri B, Davies J, Svensäter G, Lönn J.	Biosci Rep. 2019	Se enfoca en identificar modificaciones de las lipoproteínas plasmáticas en la periodontitis.
51. Carallo C, Fortunato L, de Franceschi MS, Irace C, Tripolino C, Cristofaro MG, Giudice M, Gnasso A.	Atherosclerosis. 2010	Tipo de estudio

## Anexo 2. Escala de evaluación de la calidad de New Castle-Ottawa.

### VALORACIÓN DE SESGO PARA ESTUDIOS OBSERVACIONALES

**Número de registro:**

**Autor año:**

**Título:**

#### ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA:

#### ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES Y TRANSVERSALES ANALÍTICOS

Nota: Un estudio puede recibir un máximo de **una estrella por cada elemento numerado** dentro de las categorías de **Selección y Exposición**. Se puede dar un **máximo de dos estrellas** por **Comparabilidad**.

#### **Selección**

1) ¿Es adecuada la definición de caso?

- a) sí, con validación independiente \*
- b) sí, por ejemplo, vinculación de registros o basado en autoinformes
- c) sin descripción

2) Representatividad de los casos

- a) series de casos consecutivas u obviamente representativas \*
- b) potencial de sesgos de selección o no declarado

3) Selección de controles

a) controles comunitarios \*

b) controles hospitalarios

c) sin descripción

4) Definición de controles

a) sin antecedentes de enfermedad (criterio de valoración) \*

b) sin descripción de la fuente

### **Comparabilidad**

1) Comparabilidad de casos y controles sobre la base del diseño o análisis

a) estudie los controles para \_\_\_\_\_ (Seleccione el factor más importante) \*

b) estudiar controles para cualquier factor adicional \* (Este criterio podría modificarse para indicar un control específico para un segundo factor importante).

### **Exposición**

1) Comprobación de la exposición

a) registro seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos) \*

b) entrevista estructurada segada para los casos/controles \*

c) entrevista no cegada al estado de caso / control

d) autoinforme escrito o registro médico únicamente

e) sin descripción

2) Mismo método de verificación para casos y controles

a) si \*

b) no

3) Tasa de no respuesta

a) la misma tasa para ambos grupos \*

b) los que no respondieron describieron

c) tasa diferente y sin designación

## **ESTUDIOS DE COHORTES**

Nota: Un estudio puede recibir un **máximo de una estrella** por **cada elemento** numerado dentro de las categorías de **Selección y Resultado**. Se puede otorgar un **máximo de dos estrellas** por **Comparabilidad**.

### **Selección**

1) Representatividad de la cohorte expuesta

a) verdaderamente representativo del \_\_\_\_\_ promedio (describir) en la comunidad \*

b) algo representativo del \_\_\_\_\_ promedio en la comunidad \*

c) grupo seleccionado de usuarios, por ejemplo, enfermeras, voluntarios

d) ninguna descripción de la derivación de la cohorte

2) Selección de la cohorte no expuesta

a) extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta \*

b) extraído de una fuente diferente

c) ninguna descripción de la derivación de la cohorte no expuesta

3) Comprobación de la exposición

a) registro seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos) \*

b) entrevista estructurada \*

c) autoinforme escrito

d) sin descripción

4) Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio.

a) si \*

b) no

### **Comparabilidad**

1) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis

a) estudie los controles para \_\_\_\_\_ (seleccione el factor más importante) \*

b) estudiar controles para cualquier factor adicional \* (Este criterio podría modificarse para

indicar un control específico para un segundo factor importante)

**Desenlace (outcome)**

1) Evaluación del resultado

a) evaluación ciega independiente \*

b) vinculación de registros \*

c) autoinforme

d) sin descripción

2) ¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados?

a) sí (seleccione un período de seguimiento adecuado para el resultado de interés) \*

b) no

3) Adecuación del seguimiento de cohortes

a) seguimiento completo - todos los sujetos contabilizados \*

b) es poco probable que los sujetos perdidos durante el seguimiento introduzcan sesgo - un pequeño número perdido -> \_\_\_\_% (seleccione un% adecuado) seguimiento o descripción proporcionada de los perdidos) \*

c) tasa de seguimiento < \_\_\_\_% (seleccione un% adecuado) y ninguna descripción de los perdidos

d) sin declaración

Máximo 9 puntos (estrellas)

- Calidad buena: 3 o 4 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados/exposición.
- Calidad regular: 2 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados/exposición.
- Calidad mala: 0 o 1 estrella en el dominio de selección o 0 estrellas en el dominio de comparabilidad o 0 o 1 estrellas en el dominio de resultados/exposición.

a) Riesgo de sesgo bajo (buena calidad) 8-9 puntos (estrellas)

b) Riesgo de sesgo moderado (calidad regular) 5-7 puntos (estrellas)

c) Riesgo de sesgo alto (calidad baja) <5 puntos (estrellas)

**PARA LA PRESENTACIÓN DEL CUADRO DE ANÁLISIS DE TODOS LOS ESTUDIOS EVALUADOS, REVISE LOS EJEMPLOS DE LOS CUADROS DE LA PRESENTACIÓN DEL ANALISIS DE SESGO PARA ESTUDIOS DE: (i) COHORTE, (ii) CASOS Y CONTROLES Y TRANSVERSALES ANALÍTICOS.**

**Anexo 3. Lista de verificación PRISMA 2019.**

Sección/tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
<b>Título</b>			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	
<b>Resumen</b>			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	
<b>Introducción</b>			

Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	
<b>Métodos</b>			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	
Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I <sup>2</sup> ) para cada metaanálisis.	
Sección/tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo	

		de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	
<b>Resultados</b>			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un <i>forest plot</i> .	
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	
<b>Discusión</b>			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	
<b>Financiamiento</b>			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	