

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Odontología

Departamento de Estomatología III



Efecto del tratamiento periodontal en los marcadores de inflamación sistémicos en pacientes con síndrome metabólico: Un ensayo clínico aleatorizado (resultados preliminares)

María Martínez Ferrero

Tutor: Prof. Dra. Elena Figuero

Master en Ciencias Odontológicas 2016-2017

Trabajo Fin de Master

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, la Dra. Elena Figuera por permitirme realizar este trabajo bajo su tutela con todo el aprendizaje que para mí ha supuesto; y sobre todo por el apoyo y confianza que he sentido por su parte. Durante mis estudios en el Grado de Odontología fue un modelo a seguir y espero poder seguir disfrutando de sus enseñanzas en el futuro.

Al Dr. Eduardo Montero, con el que tantas horas he compartido durante la realización de este trabajo. Muchas gracias por la ayuda constante, por la confianza depositada en mí, y por hacerme sentir parte importante de este proyecto.

También quiero agradecer al resto de participantes de este estudio, en especial a la Dra. Mercedes López Durán y a Honorato Vidal, en los que he encontrado una gran complicidad y me han hecho muy fácil el trabajo.

Por último, no puedo olvidarme de agradecer al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Fuenlabrada, que me han ayudado en cada visita; a los alumnos del Máster de Periodoncia de la UCM por hacerme sentir como en casa; y a los pacientes que han participado en el estudio, sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible.

ÍNDICE

1. Introducción	Página 1
2. Hipótesis	Página 12
3. Objetivos	Página 13
4. Material y Método	Página 14
5. Resultados	Página 21
6. Discusión	Página 27
7. Conclusiones	Página 32
8. Bibliografía	Página 33
9. Anexos	Página 37

1. INTRODUCCIÓN

1.1. *Enfermedades periodontales*

Las enfermedades periodontales son un conjunto de enfermedades de carácter infeccioso-inflamatorio que afectan a los tejidos periodontales o de soporte del diente (encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar). La clasificación actual de estas enfermedades se realizó durante el *Workshop* Internacional de 1999. Las enfermedades gingivales se definen como una reacción inflamatoria reversible del periodonto, mientras que la periodontitis supone una reacción inflamatoria crónica en la que existe una destrucción irreversible de los tejidos periodontales (Armitage, 1999).

1.1.1. Etiopatogenia

La etiología de la periodontitis es multifactorial. El factor iniciador de la enfermedad es la acumulación y organización de bacterias en forma de biofilm. Paster et al. (2001) describió aproximadamente 500 especies diferentes en la microbiota oral, no detectándose estas de manera uniforme en los diferentes hábitats orales. (Paster et al., 2001). Socransky et al. (1998), por su parte, encontraron que las bacterias se podían encontrar de manera conjunta en una misma localización, y describió varios “clusters” de asociación bacteriana. Estos grupos estaban formados por bacterias que se detectaban de manera conjunta en al menos el 60 % de las localizaciones. Los grupos que Socransky describió fueron el **grupo rojo** (formado por *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola*); el **grupo naranja** (formado por subespecies de *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* y *Prevotella nigrescens*, *Peptoestreptococcus micros*, *Campylobacter rectus* y *showae*, *Campylobacter gracilis*, *Eubacterium nodatum* y *Streptococcus constellatus*.); el **grupo verde** (formado por *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* y el serotipo A de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, cuya denominación actual es *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.); el **grupo amarillo** (formado por un grupo de streptococos, como *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* y *Streptococcus sanguis*); y el **grupo**

violeta (formado por *Actinomyces odontolyticus* y *Veillonella párvula*). Además, no encontró un grupo para clasificar a bacterias como *Actinomyces naeslundii* o el serotipo b de *A. actinomycetemcomitans* (Socransky et al., 1998). Los clusters rojo y naranja son los más prevalentes en la placa subgingival, y además están relacionados con la presencia de enfermedad periodontal.

Durante el *Workshop* Internacional de Periodoncia de 1996 se estableció una clasificación de patógenos periodontales en relación con su asociación con la enfermedad, como se refleja en la siguiente tabla:

Asociación Fuerte	Asociación Moderada	Asociación Baja
<i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>P. gingivalis</i> <i>T. forsythia</i>	<i>P. intermedia/nigrescens</i> <i>C. rectus</i> <i>E. nodatum</i> <i>F. nucleatum</i> <i>P. micra</i> <i>S. intermedius</i> <i>T. denticola</i> Espiroquetas	<i>E. corrodens</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Selenomonas sp.</i> <i>Staphylococcus sp.</i> <i>Eubacterium sp.</i> Bacilos entéricos Virus Hongos

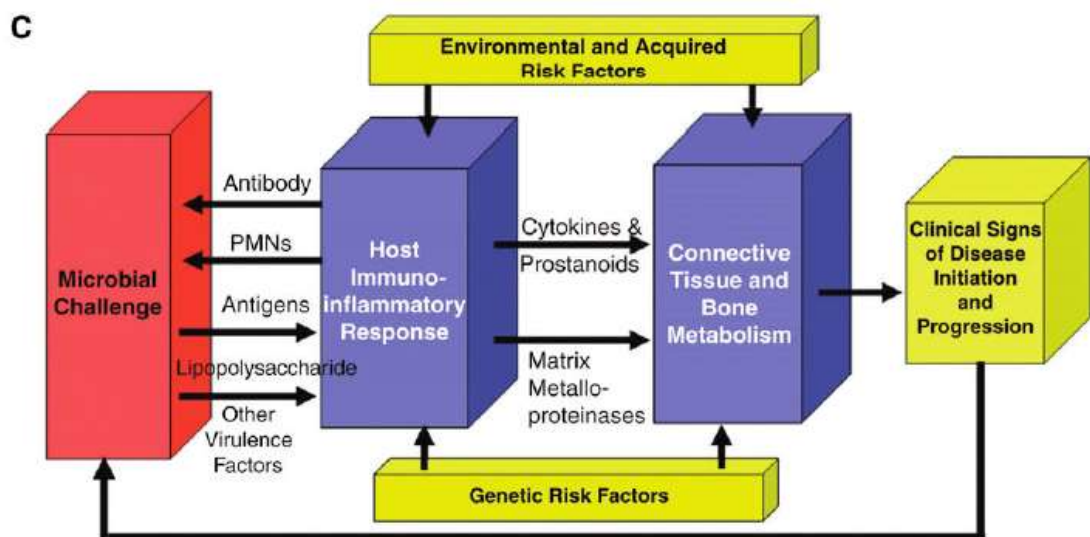
[Tabla 1]: Asociación de bacterias con las enfermedades periodontales. Evidencia del World Workshop (1996), Socransky.

Sin embargo, Cullinan *et al.* (2003) encontró que sujetos con algunas bacterias como *P. gingivalis*, *T. forsythia* o *T. denticola*, asociadas con la enfermedad, estaban presentes en sujetos que no manifestaban progresión de periodontitis. Por ello, la etiología de las enfermedades periodontales no puede explicarse sólo en base a una perspectiva cualitativa, de presencia o ausencia de unas determinadas bacterias (Cullinan et al., 2003).

Ante la presencia de bacterias se desencadena una respuesta del huésped. Los colonizadores de la placa liberan enzimas y productos metabólicos que incrementan la permeabilidad del epitelio de unión, permitiendo así la entrada al tejido gingival de productos bacterianos. También moléculas de la pared bacteriana activan el complemento, liberándose aminas vasoactivas, que aumentan la permeabilidad

vascular, y citoquinas, moléculas proinflamatorias. Estas citoquinas promueven la migración de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN), que son predominantes en la lesión inicial. Entre otras funciones, los PMN liberan citoquinas (interleuquina 1 (Il-1), receptor antagonista de la Il-1 (Il-1RA), Il-17, Il-6, Il-8, interferón-gamma (IFN- γ)... Durante la progresión de la periodontitis se liberan citoquinas en varias fases para controlar la infección. Finalmente, es la propia respuesta del huésped la que provoca la destrucción del tejido conectivo y óseo.

La reacción de defensa del hospedador va a estar modulada por diversos factores: genética, enfermedades sistémicas, factores de riesgo de comportamiento... (Kornman, 2008).



[Figura 1]: Modelo de etiopatogénesis de las enfermedades periodontales. Kornman et al. 2008

1.1.2. Tratamiento de las enfermedades periodontales

El tratamiento básico de la periodontitis busca, principalmente, controlar el biofilm. Para ello, se realiza una fase sistémica cuando es necesaria para eliminar o disminuir la influencia de condiciones sistémicas en los resultados del tratamiento, tales como diabetes y tabaco. Tras ella, una fase higiénica en la que se darán al paciente motivación e instrucciones en higiene oral y se realizará raspado y alisado radicular (RAR) para controlar el biofilm. Junto con el raspado y alisado radicular antisépticos

como la clorhexidina han demostrado beneficios clínicos y microbiológicos (Faveri, 2006). Al tratarse la periodontitis de una infección, también se han utilizado para el tratamiento de la misma antibióticos, siempre como coadyuvantes del tratamiento mecánico. Herrera *et al.* (2002), en una revisión sistemática, mostró que los pacientes tratados con RAR junto con antibióticos tenían mejores resultados que aquellos tratados únicamente con RAR (Herrera et al., 2002). Como antibioterapia sistémica se han utilizado tetraciclinas, metronidazol, penicilinas (como la amoxicilina), macrólidos (como la azitromicina), o clindamicina entre otros. Renatus et al. (2016), en una revisión sistemática concluyeron que la administración sistémica de azitromicina era beneficiosa para el tratamiento de la periodontitis crónica, comparado con RAR sin antibioterapia, tanto en términos clínicos como microbiológicos (Renatus et al., 2016). Otros autores habían visto una reducción de los anaerobios pigmentados y espiroquetas a las 3 y 6 semanas tras el tratamiento, en relación a un grupo control consistente en la administración de placebo (Sefton et al., 1996). Además, la azitromicina presenta la ventaja de un mejor cumplimiento por parte del paciente, al prescribirse 500 mg 1 vez al día durante solo 3 días.

1.2. Medicina periodontal

El concepto de “Medicina Periodontal” fue introducido durante el *Workshop* Mundial de Periodoncia de 1996 por Steven Offenbacher. La Medicina Periodontal se creó como una nueva disciplina dentro de la Odontología para estudiar relaciones entre algunas patologías sistémicas que pueden actuar como factores de riesgo para las enfermedades periodontales, y viceversa; así como su plausibilidad biológica.

Se han establecido dos potenciales mecanismos de interacción ente las enfermedades periodontales y las enfermedades sistémicas:

a) Bacteriemia

Es el proceso por el cual los microorganismos que se encuentran en el biofilm ingresan al torrente sanguíneo a través del epitelio ulcerado y se diseminan. La bacteriemia puede provocar una infección a distancia, daño tisular e inflamación (Papapanou, 2015).

b) Inflamación sistémica

La periodontitis no es una enfermedad inflamatoria que afecta exclusivamente a los tejidos de soporte de los dientes, sino que tiene un componente sistémico. Varios autores han encontrado mayores niveles de diferentes mediadores inflamatorios sistémicos entre aquellos pacientes con periodontitis: Il-6, Il-8, Proteína C Reactiva (PCR) y otros factores inflamatorios como los mayores niveles de neutrófilos (Monteiro et al., 2009, Loos et al., 2000, Noack et al., 2001, Slade et al., 2003). De entre estos mediadores de la inflamación, la PCR es el que tiene mayor evidencia como marcador para predecir eventos cardiovasculares: infarto de miocardio o accidentes cerebrovasculares en individuos aparentemente sanos y asintomáticos (Ridker et al., 1997).

Además, estudios intervencionistas han mostrado que el tratamiento periodontal intensivo resulta en una disminución de local y sistémica de la inflamación (D'Aiuto et al., 2006, D'Aiuto et al., 2005, D'Aiuto et al., 2004, Tonetti et al., 2007).

1.2.1. Síndrome Metabólico

Reaven (1988) describió por primera vez el síndrome metabólico (MetS) como una combinación de obesidad, hipertensión, intolerancia a la glucosa o diabetes, hiperinsulinemia y dislipidemia (Reaven, 1988).

Durante los últimos tiempos se han propuesto diversas definiciones para el MetS. Existía controversia sobre si el MetS era realmente un síndrome o una mezcla de fenotipos no relacionados. Un síndrome es un conjunto de factores que ocurren de manera conjunta más veces que solos, y para los cuales las causas son, a veces, inciertas. El Síndrome Metabólico cumple estos criterios (Alberti et al., 2009).

En la Tabla 2 se reflejan las definiciones propuestas en los últimos tiempos.

OMS (Alberti and Zimmet, 1998)	NCEP-ATPIII Criterios (NCEP-ATP, 2001)	IDF, 2005
<p>Presencia de DM, IGT, IFG o resistencia a la insulina y 2 de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg • Dislipidemia: TG $\geq 1,695$ mmol/L y/o HDL-C $\leq 0,9$ mmol/L en hombres y 1 en mujeres • Obesidad central: ratio de caderas $\geq 0,9$ en hombres o 0,85 en mujeres y/o IMC ≥ 30 kg/m² • Microalbuminuria: excreción de albúmina en la orina de ≥ 20 mg/min o ratio albúmina-creatinina ≥ 30 mg/g 	<p>Al menos tres de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad central: perímetro abdominal ≥ 102 en hombres y 88 en mujeres • Triglicéridos $\geq 1,695$ mmol/L (150 mg/dL) • HDL-C ≤ 40 mg/dL en hombres y ≤ 50 en mujeres • Presión sanguínea $\geq 130/85$ mmHg • Glucosa en ayunas $\geq 6,1$ mmol/L (110 mg/dL) 	<p>Obesidad central + 2 de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de TG ≥ 150 mg/dL • HDL-C reducido: ≤ 40 mg/dL en hombres y 50 en mujeres o en tratamiento • Presión arterial sistólica ≥ 130; o diastólica ≥ 85; o tratamiento tras diagnóstico de HTA • Niveles de glucosa en ayunas de ≥ 100 mg/dL o diagnóstico de DM tipo 2

[Tabla 2]: Diferentes definiciones de MetS. OMS, organización mundial de la salud; NCEP-ATP, programa nacional de US sobre educación del colesterol y tratamiento del adulto; ICF, federación internacional para la diabetes; DM, diabetes mellitus; IMC, índice de masa corporal, IFG (impaired fasting glycemia), glucosa en ayunas; IGT (impaired glucose tolerance), tolerancia a la glucosa dañada; TG, triglicéridos; HDL-C (high density lipoprotein-cholesterol), lipoproteínas de alta densidad; HTA, hipertensión arterial.

En el año 2009, se llegó a un consenso por diferentes instituciones sanitarias: el MetS se definió como una combinación de factores de riesgo que contribuyen significativamente al desarrollo de aterosclerosis, enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes. En estos factores de riesgo se incluyen resistencia a la insulina, obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial esencial e hiperglicemia. Se ha visto que los estados proinflamatorios y protrombóticos que derivan de los factores de riesgo del MetS son los conductores primarios para aterosclerosis y ECV. ²²

En este consenso, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Asociación Americana del corazón/ Instituto Nacional de salud y servicios humanos, de corazón, pulmón (AHA/NHLBI) llegaron un acuerdo en cuanto a los criterios diagnósticos: deben estar presentes 3 de los 5 factores de riesgo que constituyen el síndrome [Tabla 3]:

MEDIDA	PUNTOS DE CORTE DE LA CATEGORIZACIÓN
Elevada circunferencia abdominal *	<ul style="list-style-type: none"> • IDF: ≥ 94 en hombres y ≥ 80 en mujeres • AHA/NHLBI: ≥ 102 en hombres y ≥ 88 en mujeres
Triglicéridos elevados (o tratamiento farmacológico para ello)	≥ 150 mg/L (1,7 mmol/L)
HDL-C reducido (o tratamiento farmacológico)	≤ 40 mg/dL (1,0 mmol/L) en hombres y ≤ 50 mg/dL (1,3 mmol/L) en mujeres
Presión arterial elevada (o tratamiento antihipertensivo)	Sistólico ≥ 130 y/o Diastólica ≥ 85 mmHg
Elevada glucosa en ayunas (o tratamiento farmacológico)	≥ 100 mg/dL

[Tabla 3]: Acuerdo para el diagnóstico de MetS.

La característica principal del MetS es el componente de inflamación crónica, existiendo niveles plasmáticos de mediadores proinflamatorios, como IL-6, PCR, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) aumentados. (Das, 2005, Festa et al., 2000). El estado proinflamatorio está generalmente aceptado que deriva de un exceso calórico y, probablemente de otras condiciones inflamatorias sistémicas crónicas (Bullon et al., 2009).

Los mediadores proinflamatorios inducen una resistencia a la insulina, promoviendo además inflamación mediante el incremento de la concentración de ácidos grasos libres, y una interferencia con los efectos antiinflamatorios de la insulina. El estado proinflamatorio, además, lleva a un aumento en el estrés oxidativo (Bullon et al., 2009).

La prevalencia mundial del MetS está aumentando, lo que está relacionado con el aumento de la obesidad y de los estilos de vida sedentarios. Los pacientes con este síndrome tienen el doble de riesgo de desarrollar ECV en los siguientes 5 a 10 años que los pacientes sin MetS. Además, tienen un incremento de 5 veces en el riesgo de desarrollar *Diabetes Mellitus* Tipo II. Se estima que alrededor de un cuarto de la población adulta mundial está afectada por este síndrome (Cameron et al., 2004).

1.3. Relación entre Periodontitis y Síndrome Metabólico

A pesar de la gran cantidad de referencias sobre MetS en la literatura, relativamente pocos estudios muestran la posible relación entre periodontitis y MetS.

1.3.1. Evidencia epidemiológica

Los datos sobre la relación entre ambas entidades se basan en estudios epidemiológicos. Éstos estudian la distribución de las condiciones fisiológicas o patológicas en humanos y los factores que influyen en esta distribución.

Borges *et al.* (2007) reportaron una mayor prevalencia de MetS en pacientes con periodontitis avanzada (66,7%) con respecto a pacientes periodontalmente sanos (48,8%) (Borges et al., 2007). También la NHANES III (Tercera Encuesta nacional de salud y nutrición) mostró una mayor prevalencia en pacientes con periodontitis severa (37% vs. 18%). D'Áiuto et al. (2008), por su parte, comparó la prevalencia de algunos de los factores diagnósticos de MetS (obesidad, hipertensión arterial, y altos niveles de glucosa) en pacientes con periodontitis severa con respecto a periodontitis leve o sanos periodontalmente, encontrando una mayor prevalencia de estos factores en los sujetos con periodontitis severa. Además, reportó un Odds Ratio (OR) de poseer diagnóstico de

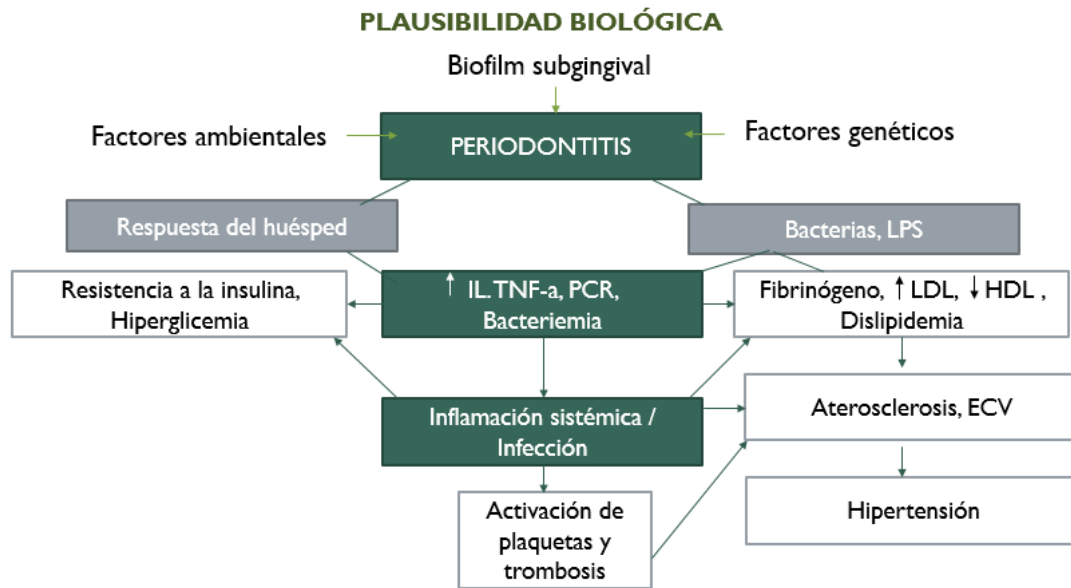
MetS de 2,41 para los pacientes con periodontitis severa (D'Aiuto et al., 2008). Por su parte, Nibali *et al.* (2007), en un estudio de casos y controles, encontraron un mayor recuento de neutrófilos, linfocitos, LDL, glucosa en ayunas y ratio de colesterol entre los pacientes con periodontitis (Nibali et al., 2007).

La relación también se ha estudiado en sentido contrario. Li *et al.* (2009) reportaron un aumento de los parámetros periodontales en pacientes con MetS respecto a un grupo control de pacientes sistémicamente sanos (Li et al., 2009).

1.3.2. Plausibilidad biológica

Tanto la periodontitis como el MetS se asocian con una inflamación sistémica y una resistencia a la insulina. Por ello, esta puede ser la vía de relación fisiopatológica entre las dos enfermedades. Además, D'Aiuto *et al.* (2010) mostraron una asociación entre periodontitis, inflamación sistémica y estrés oxidativo. Otros autores como Bullón *et al.* (2009) proponen el estrés oxidativo como factor común entre la periodontitis y el MetS (Bullon et al., 2009, D'Aiuto et al., 2010).

Gurav *et al.* (2014) expone una vía de relación entre la periodontitis y el MetS. Ante la periodontitis, tanto la respuesta del huésped como las propias bacterias generan un aumento de citoquinas inflamatorias: diversas interleuquinas, TNF- α , PCR... Además, como se ha explicado anteriormente se puede producir una bacteriemia. Estos dos sucesos dan lugar a una resistencia a la insulina que provocará hiperglucemia y una dislipidemia que provocará aterosclerosis y la posible aparición de enfermedades cardiovasculares, junto con hipertensión. Todo esto está mediado por la posible colonización bacteriana de la capa íntima media de las arterias y el estado de inflamación sistémica que acompaña a la periodontitis. La Figura 2 muestra un esquema de este proceso.



[Figura 2]: Plausibilidad biológica de la relación entre Periodontitis MetS. Adaptado de Gurav et al. (2003)

1.3.3. Evidencia derivada de estudios de intervención

Los estudios de intervención examinan qué efectos tiene la terapia periodontal sobre los marcadores de la enfermedad, y esto aporta una información esencial sobre el papel que juega la inflamación e infección periodontal sobre la enfermedad. En el caso del MetS sería ideal observar el efecto del tratamiento sobre eventos cardiovasculares. Sin embargo, debido a su relativa baja incidencia y con ello al gran número de pacientes que se necesitaría para obtener potencia estadística, la mayoría de estudios de intervención disponibles estudian variables subrogadas como la PCR, interleuquinas, fibrinógeno etc. Se ha descrito que la terapia periodontal no quirúrgica disminuye los niveles de citoquinas pro-inflamatorias y aumenta los niveles de citoquinas anti-inflamatorias en ensayos clínicos que utilizaron protocolos con o sin antibioterapia (Almaghlouth et al., 2014, Tonetti et al., 2007). Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos que estudian estas variables subrogadas no están diseñados en pacientes con MetS. Así, estudios recientes han evaluado el impacto del tratamiento periodontal demostrando un impacto significativo en los marcadores sistémicos de la inflamación: PCR, IL-6... (D'Aiuto et al., 2005, Morita et al., 2010). Esto es un factor importante a la hora de la prevención del Síndrome Metabólico, y, por tanto, del riesgo cardiovascular.

1.4. Justificación

Basándose en la evidencia epidemiológica, la plausibilidad biológica y la evidencia derivada de estudios de intervención se puede afirmar que existe relación entre la periodontitis y el MetS. Los pacientes con MetS tienen el doble de riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Por ello, si el tratamiento periodontal supone una mejora en el estado metabólico e inflamatorio de estos pacientes, se puede reducir el riesgo cardiovascular de los mismos; y por lo tanto se puede tratar de una medida importante en la prevención de accidentes cardiovasculares.

2. HIPÓTESIS

En pacientes con periodontitis y MetS, en los que existe un aumento en los marcadores de inflamación sistémica, el tratamiento periodontal no quirúrgico (RAR junto con la administración de azitromicina) reducirá los marcadores de inflamación sistémicos de estos pacientes (PCR, fibrinógeno y α -antitripsina).

3. OBJETIVOS

3.1. *Objetivo general*

El objetivo general es evaluar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre los marcadores de inflamación locales y sistémicos en pacientes con MetS.

3.2. *Objetivos específicos*

El estudio tiene varios objetivos secundarios:

- Determinar el impacto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre el metabolismo de los lípidos
- Determinar el impacto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre el metabolismo de los carbohidratos

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. *Diseño del estudio*

Se trata de un ensayo clínico controlado y aleatorizado, con un diseño paralelo y doble ciego, que fue aprobado por el comité ético del Hospital Clínico Universitario San Carlos con código interno 12/206.

4.2 *Población del estudio*

La población de referencia fueron los pacientes diagnosticados de MetS y periodontitis atendidos en el Hospital Universitario de Fuenlabrada para reducir su riesgo cardiovascular.

El estudio incluyó a aquellos individuos que cumplieran los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión Médicos

- Pacientes de entre 35 y 65 años
- Pacientes con diagnóstico de Síndrome Metabólico, basado en la presencia de al menos tres de los siguientes determinantes de riesgo:
 - **Obesidad central o abdominal:** perímetro abdominal >102 cm en hombres, >88 cm en mujeres; o un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m².
 - **Dislipidemia**, definida como un nivel de triglicéridos mayor de 150 mg/dL.
 - **Lipoproteína de alta densidad (HDL)** < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres.
 - **Presión arterial** \geq 130/85 mmHg.
 - **Glucosa en ayunas** \geq 100 mg/dL.

Criterios de Inclusión Periodontales:

- Pacientes con al menos **16 dientes**.

- Pacientes con al menos más de 2 localizaciones interproximales con una pérdida de inserción clínica ≥ 6 mm (no en el mismo diente) y ≥ 1 localización con profundidad de sondaje ≥ 5 mm, como sugirieron Page y Eke (2007).

Además, se excluyeron a los sujetos que tras ser evaluados presentaban algunos de los siguientes criterios de exclusión:

Criterios de Exclusión

- Pacientes que no estaban controlados médicamente para la obesidad y los factores de riesgo cardiovascular al comienzo del estudio. Por razones éticas, la inclusión de los pacientes se retrasó al menos 3 meses desde que comienza el tratamiento farmacológico.
- Pacientes que tenían historia de enfermedad renal con niveles de creatinina $> 1,2$; ecuación para la estimación del filtrado glomerular (CKD-EPI) < 70 ml/min; o proteinuria > 300 mg/24horas o $0,3$ mg/grCr en una muestra aislada.
- Pacientes que tenían historia de enfermedad pulmonar crónica o aguda durante los 3 meses previos.
- Pacientes que tenían historia de accidente cerebrovascular durante los 3 meses previos, infarto de miocardio o revascularización durante los 6 meses previos, o historia reciente de angina de pecho.
- Pacientes con historia de enfermedad arterial periférica, o fallo cardiaco crónico.
- Pacientes que habían recibido tratamiento quirúrgico durante los 3 meses previos.
- Pacientes que tuvieron alguna enfermedad o condición a lo largo del estudio tales como alcoholismo o desorden psiquiátrico.
- Pacientes que tenían historia de uso de antibiótico sistémico en los 3 meses previos.
- Pacientes que tenían historia de tratamiento periodontal no quirúrgico durante los 6 meses previos, o tratamiento periodontal quirúrgico en los 12 meses previos.

Los pacientes pre-seleccionados fueron informados verbalmente y de manera escrita de la posibilidad de la participación del estudio, de cuál era su protocolo y objetivos. Aquellos que aceptaron participar voluntariamente se les entregó el consentimiento informado y se les incluyó finalmente en el estudio.

4.3 Variables del estudio

4.3.1. Parámetros periodontales

a. Parámetros clínicos

Para registrar los parámetros clínicos se usó una sonda manual Carolina del Norte (UNC-15) en toda la dentición, a excepción de los terceros molares. Este registro se tomó en cada visita en seis localizaciones por diente. El registro se realizó por un examinador calibrado distinto al operador del tratamiento. Las variables clínicas que se midieron son:

- **Profundidad de sondaje (PS):** distancia desde el margen gingival hasta el punto más apical del surco gingival o bolsa periodontal.
- **Nivel de inserción clínica (NIC):** distancia desde la línea amelocementaria hasta el punto más apical del surco gingival o bolsa periodontal.
- **Sangrado al sondaje (SS):** una localización se considera que tiene sangrado al sondaje cuando el sangrado es provocado al insertar y desplazar la sonda periodontal hasta el fondo de la bolsa periodontal aplicando una fuerza suave.
- **Índice gingival (IG, Løe y Silness, 1963):** mide el grado de inflamación gingival dando valores a cada diente de 0 al 3:
 - 0= Ausencia visible de inflamación
 - 1= Inflamación ligera: ligero edema y cambio de coloración de la encía. Ausencia de sangrado al sondaje.
 - 2= Inflamación moderada: edema y enrojecimiento de la encía. Sangrado al sondaje.
 - 3= Inflamación severa: edema, enrojecimiento y ulceración. Hemorragia espontánea.

- **Índice de placa (IP, Silness y Løe, 1964):** mide la placa supragingival dando valores a cada diente del 0 al 3:
 - o 0= Ausencia de placa
 - o 1= Placa no visible, pero se comprueba su existencia en el tercio cervical con ayuda de una sonda
 - o 2= Acumulación de placa moderada apreciable a simple vista en el tercio cervical
 - o 3= Acumulación abundante de placa

4.3.2 Parámetros de síndrome metabólico

a. Parámetros inflamatorios y metabólicos medidos en sangre periférica

Toma de muestras de sangre

La sangre se extrajo de una vena apropiada mediante una aguja de palomilla y se recolectaron en 3 tubos que contenían 7 ml de EDTA. Uno de los tubos se almacenó en el hospital para el análisis de **hemoglobina glicosilada (HbA1C, mmol/mol)**, **triglicéridos (mg/dL)**, **colesterol (mg/dL)**, **LDL (mg/dL)**, **HDL (mg/dL)**, **proteína C reactiva (PCR, mg/dL)**, **alfa-1-antitripsina (mg/dL)** y **fibrinógeno (mg/dL)**. Los otros dos tubos se almacenaron a – 80°C en el hospital y posteriormente en el laboratorio de investigación de la facultad de odontología.

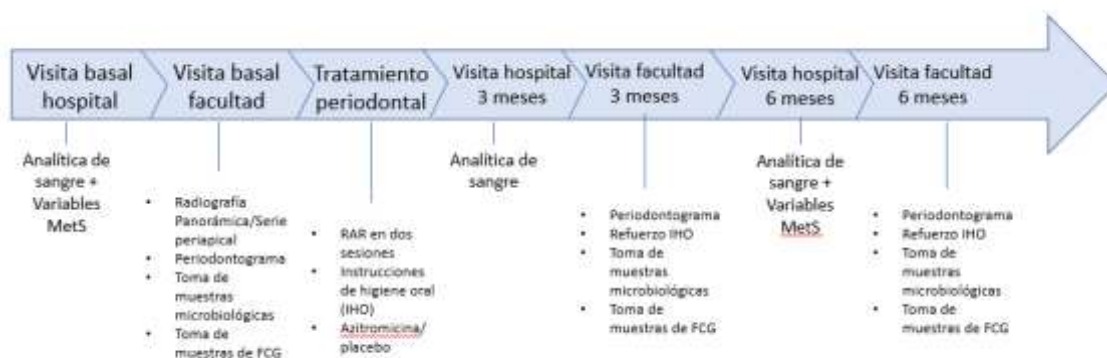
b. Variables de MetS

Se midieron las siguientes variables relacionadas con el MetS:

- **Insulina (mcU/mL):** hormona producida por el páncreas que promueve la entrada de la glucosa a las células del organismo. Se midió en una analítica de sangre.
- **Glicemia en ayunas (mg/dL):** niveles de glucosa en plasma tras la no ingesta calórica en al menos 8 horas. Se midió en una analítica de sangre.

4.4 Visitas y fases del estudio

Las visitas y procedimientos realizados en cada visita se representan en la siguiente figura:



4.4.1 Visita de selección de pacientes (en el hospital)

En la primera visita se seleccionaron a los pacientes potenciales basándose en registros existentes en el hospital y en un examen periodontal. A los pacientes potenciales de ser seleccionados se les informó de manera oral sobre el estudio y se les ofreció participar en el estudio en la Facultad de Odontología. Aquellos que voluntariamente decidieron participar se les dio información adicional escrita sobre el estudio y firmaron un consentimiento informado.

4.4.2 Visita basal (en el Hospital)

Se realizó una extracción de sangre en los laboratorios del Hospital de Fuenlabrada.

4.4.3 Visita basal (en la Clínica Dental)

Se sometió a los pacientes a un examen oral y periodontal.

Se categorizó a los pacientes según su historia de tabaco. Así, se les clasificó como fumadores actuales, a aquellos que fuman al menos un cigarrillo al día; no-fumadores, aquellos quienes nunca han fumado; y ex fumadores a aquellos que han dejado de fumar al menos un año antes.

También se realizó o dio cita para una serie periapical completa y una radiografía panorámica a todos los pacientes.

4.4.4 Fase de tratamiento (en la Clínica Dental)

Aleatorización y ocultación de la asignación: Un investigador generó la secuencia antes del reclutamiento de pacientes por bloques permutados. La asignación fue aleatoria en dos grupos de 30 pacientes cada uno, lo que se realizó con un programa informático. Para ocultar la asignación al examinador, el investigador que realizaba el tratamiento descubría la asignación del paciente que fuera a tratar en el momento anterior al comienzo del tratamiento. En la segunda visita del tratamiento le daba al paciente un bote con placebo o azitromicina en el cual solo ponía el número de paciente.

Intervención:

En el **grupo test (Tratamiento Periodontal Intensivo)** se extrajeron los dientes con pronóstico imposible. Tras ello, los pacientes recibieron tratamiento periodontal no quirúrgico en forma de RAR en toda la boca en dos sesiones separadas 1 semana. Para la realización de este tratamiento se usó ultrasonidos (Minipiezon Electromedical Systems EMS, Myon, Switzerland) e instrumentación manual, bajo anestesia local. Se dieron también instrucciones de higiene oral (IHO). Durante esta semana a los pacientes se les prescribió antisépticos locales con colutorio de clorhexidina (Perio-Aid tratamiento periodontal®, Cerdanyola, España) 2 veces al día durante 10 días, y tras la segunda sesión, antibióticos sistémicos (azitromicina 500 mg cada 24 h por 3 días).

En el **grupo control (tratamiento periodontal mínimo)** una vez que los dientes con pronóstico imposible fueron extraídos, se les realizó a los pacientes una profilaxis periodontal, en forma de eliminación de depósitos supragingivales de placa y cálculo con ultrasonidos en dos sesiones, con una semana entre sesiones. Se dieron IHO y durante esa semana, a los pacientes se les prescribió antisépticos locales (colutorio de clorhexidina 2 veces al día 10 días) y después de la última sesión, cápsulas de placebo (una cada 24 horas durante 3 días). El RAR se realizó en este grupo una vez acabado el estudio (tras la visita de los 6 meses).

4.4.5. Visitas de seguimiento a los 3 y 6 meses (en la Clínica Dental)

Esta fase incluyó dos visitas en las que se repitieron las mediciones clínicas. Además, Se reforzaron las instrucciones de higiene oral. Se evaluaron las variables de síndrome metabólico: tensión arterial, obesidad central y IMC.

4.4.6 Visitas de seguimiento a los 3 y 6 meses (en el Hospital)

Esta fase incluyó dos visitas en las que se realizaron extracciones de sangre en el hospital, durante la semana anterior o posterior a la visita de 3 y 6 meses en la facultad de Odontología, según la disponibilidad de los laboratorios del Hospital de Fuenlabrada.

4.5 Análisis estadístico

Se calculó un tamaño muestral a priori de 60 pacientes (con el 80% de potencia estadística y un error alfa del 0,05) basado en una diferencia media esperada en la reducción de la PCR sérica entre los grupos de 0,3 mg/dL (Lopez et al., 2012). El paciente fue la unidad de estudio. Se calcularon medias, desviaciones estándar e índices de confianza al 95% de todas las variables de estudio y se comprobó la normalidad de la distribución (asimetría y curtosis) mediante la prueba de Shapiro Wilk. Cuando se demostró la normalidad de las distribuciones se empleó el test t de Student para muestras independientes para realizar la comparación entre los dos grupos (comparación intergrupo, entre test y control) y test de la t de student para muestras pareadas para las comparaciones de las variables cuantitativas intragrupo.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico Stata IC®.

5. RESULTADOS

Desde febrero de 2013 hasta febrero de 2017 se le realizó el examen periodontal a más de 800 pacientes con diagnóstico de Síndrome Metabólico en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Fuenlabrada. De estos pacientes con MetS, 86 cumplieron los criterios de inclusión relativos a su estado periodontal. De estos 86 pacientes, 54 aceptaron participar en el estudio. Tres pacientes fueron considerados abandonos tras no acudir a la segunda sesión de tratamiento.

Así, en este trabajo se presentan los datos correspondientes a los 39 primeros pacientes en finalizar el periodo de seguimiento del estudio (6 meses), 19 en el grupo control y 20 en el grupo test.

5.1. Descripción de la muestra

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se ven descritas en la Tabla 4. De los 39 pacientes, 26 eran hombres (lo que corresponde al 68,4% del grupo control y el 65% en el grupo test). La media de edad de estos pacientes fue de 51,0 (DE=6,8) años en el grupo control y 58,6 (DE=5,6) años en el grupo test. En cuanto al hábito tabáquico, el 50% de los pacientes del grupo test eran fumadores y un 25% del grupo control lo eran.

Se buscaron diferencias entre los parámetros basales de los pacientes incluidos en el estudio. Entre las variables sistémicas basales, se encontraron diferencias significativas entre el grupo test y control para la PCR ($p < 0,05$). Para el resto de valores sistémicos (glucemia, HbA1C, triglicéridos, colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, alfa-1-antitripsina y fibrinógeno) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

[Tabla 4]: Situación basal de los pacientes. (HbA1C: hemoglobina glicosilada; PCR: Proteína C Reactiva). En negrita: diferencias estadísticamente significativas.

	GRUPO CONTROL (n=19)	GRUPO TEST (n=20)	Valor p
	Media (DE)	Media (DE)	
Edad (años)	51,0 (6,8)	58,6 (5,6)	0,243
Sexo masculino (nº-%)	13- 68,4%	13 – 65%	0,356
Fumadores (%)	25%	50%	0,089
Glucemia (mg/dL)	114,73 (62,94)	109,61 (57,94)	0,968
HbA1C (%)	6,04 (0,77)	6,62 (1,34)	0,082
Triglicéridos (mg/dL)	146,06 (119,03)	133,69 (50,78)	0,852
Colesterol (mg/dL)	178 (85, 92)	158,84 (48,51)	0,551
Colesterol HDL (mg/dL)	25,06 (26,58)	11,30 (17,89)	0,113
Colesterol LDL (mg/dL)	58,8 (79,96)	42,3 (68,51)	0,579
PCR (mg/dL)	0,23 (0,14)	0,52 (0,40)	0,010
Alfa-1-antitripsina (mg/dL)	133 (10,97)	154,53 (6,28)	0,099
Fibrinógeno (mg/dL)	335,00 (38,06)	397,53 (40,94)	0,226

5.2. Variables Respuesta Periodontales

Las variables clínicas periodontales de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 5. Entre los valores de las variables periodontales basales de los pacientes del grupo test y control no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a las diferencias intragrupo entre la visita basal y la visita a los 6 meses, en el grupo control se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el índice de placa (IP) y el sangrado al sondaje (SS). Por su parte, en el grupo test se detectaron diferencias estadísticamente significativas en IP, SS, índice gingival (IG), nivel de inserción clínico (NIC), y profundidad de sondaje (PS).

Además, se encontraron diferencias intergrupo estadísticamente significativas para el SS (p=0,004), NIC (p=0,04) y PS (p=0,006) en la visita de 6 meses tras el tratamiento periodontal a favor del grupo test.

[Tabla 5]: Variables Periodontales (+: existen diferencias intragrupo para la prueba t pareada con una p<0,05 ; *: existen diferencias intergrupo para la prueba t pareada con una p<0,05; *: Prueba T para diferencia mayor del grupo test. Valor de p.; I.C.: Intervalo de confianza; DE: Desviación Estándar

BASAL	GRUPO CONTROL (N=19)			GRUPO TEST (N=20)			
	Media (DE)	I.C. (95%)		Media (DE)	I.C. (95%)		
IP	1,91 (0,44)	1,26	2,73	1,97 (0,40)	1,18	2,69	0,696
IG	1,89 (0,27)	1,50	2,45	1,84 (0,44)	0,68	2,31	0,712
REC	1,40 (1,02)	0,54	4,02	0,94 (0,60)	0,20	2,56	0,147
NIC	5,01 (1,01)			5,00 (0,58)			0,734
PS	3,61 (1,00)	0,30	4,8	4,06 (0,56)	3,04	5,11	0,141
1-3 MM	0,40 (0,17)	0,17	0,70	0,34 (0,17)	0,05	0,72	0,337
4-6 MM	0,57 (0,17)	0,28	0,81	0,61 (0,15)	0,25	0,84	0,441
≥ 7 MM	0,02 (0,04)	0,00	0,15	0,04 (0,4)	0,00	0,14	0,345
SS	1,10 (0,57)	0,38	2,26	1,04 (0,58)	0,38	2,66	0,766
6 MESES							t-test*
IP	0,93 (0,50) ⁺	0,27	2,01	0,92 (0,25) ⁺	0,46	1,31	0,962
IG	0,47 (0,18) ⁺	0,13	0,88	0,59 (0,18) ⁺	0,26	0,83	0,338
REC	1,19 (0,57)	0,53	1,98	1,27 (0,94)	0,32	3,61	0,903
NIC	4,43 (0,58)			3,91 (0,63) ⁺ *			0,040
PS	3,24 (0,50)	2,43	4,19	2,64 (0,33) ⁺ *	2,25	3,23	0,006
1-3 MM	0,61 (0,25)	0,00	0,94	0,87 (0,10)	0,00	0,99	0,006
4-6 MM	0,36 (0,19)	0,00	0,64	0,11 (0,10)	0,00	0,30	0,006
≥ 7 MM	0,02 (0,02)	0,00	0,06	0,005 (0,01) ⁺	0,00	0,03	0,006
SS	0,47 (0,18) ⁺ *	0,40	0,67	0,22 (0,15) ⁺	0,04	0,60	0,004

5.3. Variables Sistémicas

Los resultados que se refieren a las variables sistémicas obtenidas en análisis de sangre se resumen en la Tabla 6

En cuanto a las diferencias intragrupo existen diferencias entre basal y la visita de los 6 meses para la PCR y la hemoglobina glicosilada en el grupo test, mientras que en grupo control solo se encuentran estas diferencias para la proteína C reactiva.

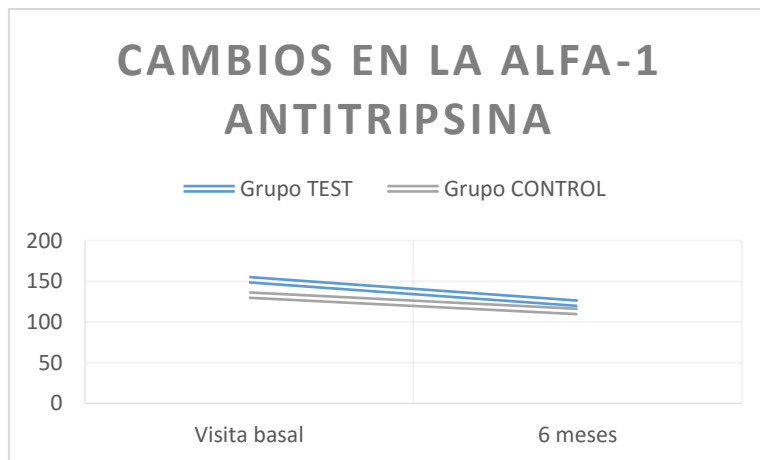
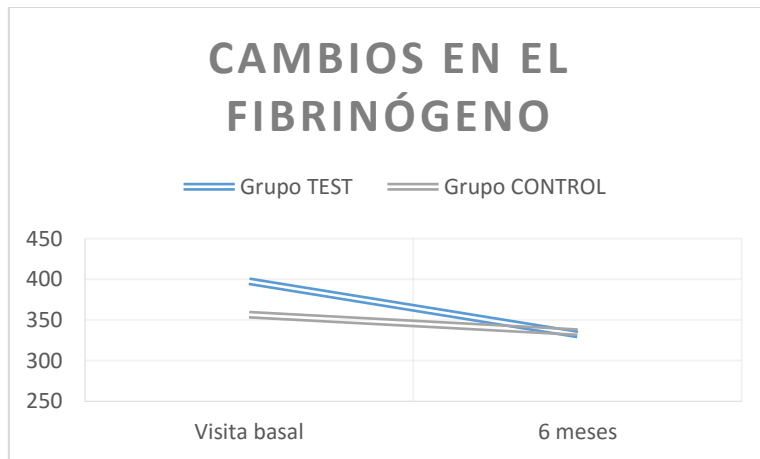
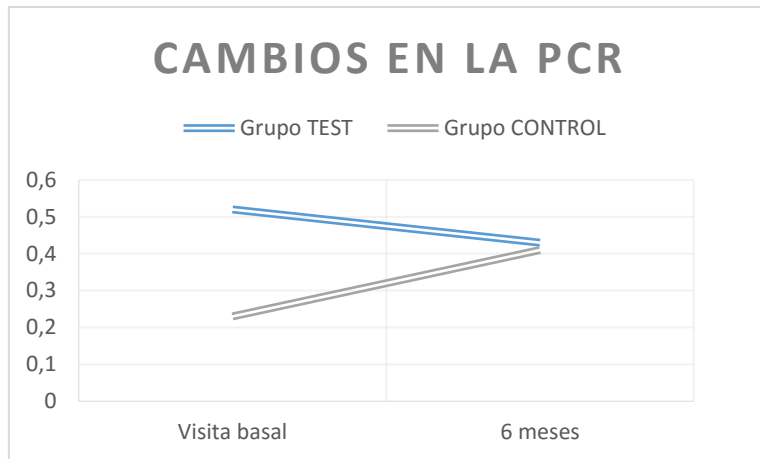
Entre las variables estudiadas existen diferencias intergrupo estadísticamente significativas para la PCR a los 6 meses tras el tratamiento periodontal ($p=0,038$). Así, existe un aumento de 0,18 mg/dL en el valor medio en el grupo control y un descenso de 0,09 mg/dL en el grupo test. También existen diferencias estadísticamente significativas para la alfa-1 antitripsina existiendo un descenso medio de 10,12 mg/dl en el grupo control y de 38,59 mg/dl en el grupo test ($p=0,024$). En la gráfica 1 se ven los cambios en las variables sistémicas de la inflamación (proteína C reactiva, alfa-1 antitripsina y fibrinógeno). En el caso del fibrinógeno se puede observar una disminución de mayor magnitud en cuando a valor absoluto, a pesar de que las diferencias no son estadísticamente significativas.

Además, se observó una tendencia a la significación en el valor de la hemoglobina glicosilada entre el grupo test y control a los 6 meses ($p=0,056$).

[Tabla 6]: Variables Sistémicas. (+: existen diferencias intragrupo para la prueba t pareada con una $p < 0,05$; *: existen diferencias intergrupo para la prueba t pareada con una $p < 0,05$; *: Prueba T para diferencia mayor del grupo test. Valor de p.; DE: Desviación Estándar

	GRUPO CONTROL (N=19)	GRUPO TEST (N=20)	
BASAL	Media (DE)	Media (DE)	
HbA1C	6,04 (0,77)	6,62 (1,34)	0,082
Triglicéridos	146,06 (119,03)	133,69 (50,78)	0,852
Colesterol total	178,00 (85,92)	158,84 (48,51)	0,551
Colesterol HDL	25,06 (26,58)	11,30 (17,89)	0,113
Colesterol LDL	58,8 (79,96)	42,38 (68,51)	0,579
Proteína C reactiva	0,23 (0,14)*	0,52 (0,40)*	0,010
Alfa-1 Antitripsina	133 (10,97)	154,53 (6,28)	0,099
Fibrinógeno	356,46 (29,29)	397,53 (40,94)	0,226
6 MESES			t-test♣
HbA1C	6,5 (1,46)*	5,8 (1,88)**	0,056
Triglicéridos	118,06 (75,22)	142,58 (62,45)	0,214
Colesterol total	164,6 (75,42)	151,91 (61,42)	0,937
Colesterol HDL	35,28 (26,1)	35,5 (17,53)	0,799
Colesterol LDL	73,46 (68,55)	80,23 (53,48)	0,850
Proteína C reactiva	0,41 (0,5) **	0,43 (0,44) **	0,038
Alfa-1 Antitripsina	112,88 (51,36)*	113,33 (57,98)*	0,024
Fibrinógeno	335 (38,06)	315,4 (54,4)	0,770

[Gráfica 1]: Cambios en las variables sistémicas de la inflamación.



6. DISCUSIÓN

Los objetivos de este estudio fueron evaluar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre los marcadores de inflamación, sobre el metabolismo de los lípidos y sobre el metabolismo de los carbohidratos en pacientes con MetS comparando las variables sistémicas de estos pacientes antes del tratamiento periodontal y tras 6 meses de seguimiento.

La terapia empleada en este estudio en el grupo test (tratamiento periodontal intensivo) demostró diferencias con respecto a un tratamiento periodontal mínimo. Así, mientras que en basal las variables clínicas periodontales de los pacientes de ambos grupos son similares, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos; a los 6 meses del tratamiento el grupo test se ha beneficiado del tratamiento en términos de PS, NIC, IP, IG y SS. Por su parte, en el grupo control únicamente se producen cambios significativos respecto a la visita basal en IP y SS. Estos resultados son los esperados teniendo en cuenta los dos tipos de tratamiento aplicados.

Los resultados del estudio han mostrado una reducción estadísticamente significativa de la variable respuesta principal, la PCR, en el grupo de tratamiento periodontal intensivo. Este descenso en la PCR es de 0,09 mg/dL, mientras que en el caso del grupo control la PCR aumenta. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo test y control en los niveles de alfa-1 antitripsina a los 6 meses de seguimiento. En el caso del fibrinógeno, a pesar de tratarse de otra variable de inflamación sistémica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas tras el tratamiento.

En cuanto al metabolismo de los carbohidratos, se ha observado una tendencia a la significación en el valor de la HbA1C a favor del grupo test. Tras el tratamiento periodontal intensivo la hemoglobina glicosilada se vio reducida en 0,96 mmol/mol.

Sin embargo, tras el tratamiento intensivo no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas sobre el metabolismo de los lípidos: colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.

Muchos estudios han mostrado el efecto del tratamiento periodontal sobre la **inflamación sistémica**, especialmente sobre la PCR. Así, D'Aiuto et al. (2005) muestra una reducción de 0,8 (SD=0,2) mg/L en el grupo con tratamiento periodontal intensivo y de 0,5 (SD=0,2) mg/L en el grupo de tratamiento periodontal mínimo. Estos valores, en pacientes sin enfermedades sistémicas conocidas, muestran un descenso mayor de la PCR que en nuestro estudio (D'Aiuto et al., 2005). En contraposición, Koromantzos et al. (2012) no alcanza significación estadística para detectar diferencias intragrupo en el descenso de la proteína C reactiva, si bien esto puede deberse a la falta de utilización de antibioterapia (Koromantzos et al., 2012). Teeuw et al. (2014), en una revisión sistemática con 25 estudios que tratan a pacientes con periodontitis clínicamente sanos y con co-morbilidades, encuentran una diferencia de medias ponderada significativa a favor del tratamiento periodontal (Teeuw et al., 2014).

Por su parte, hay pocos estudios que muestren el efecto del tratamiento periodontal en pacientes con MetS y periodontitis crónica. López et al. (2012) mostraron una reducción significativa de la PCR en el grupo test, con tratamiento periodontal intensivo combinado con antibiótico, desde los 3 meses tras el tratamiento. Además, encontró diferencias significativas con respecto a los valores basales de la PCR en el grupo control, a los que realiza una profilaxis supragingival, a partir de los 9 meses. Esto puede deberse a que en cada visita del estudio (3, 6, 9 y 12 meses) se elimina la placa supragingival y el control de la placa supragingival persistente puede afectar la cantidad y composición del biofilm subgingival, llevando a la resolución de la inflamación. Esto muestra cómo la reducción de la inflamación periodontal es clave para la reducción de la inflamación sistémica (Lopez et al., 2012). Torumtay et al. (2016), recientemente, en un estudio de casos y controles realiza tratamiento periodontal no quirúrgico (raspado y alisado radicular) a pacientes sistémicamente sanos (controles) y a pacientes con MetS (casos). Este estudio muestra como mejorando los parámetros periodontales de una forma similar en ambos grupos se produce un descenso estadísticamente significativo de la PCR desde los 3 meses. En el caso de los pacientes sistémicamente sanos el descenso de la PCR tiene un valor medio de 0,42 mg/dL; mientras que en caso de los pacientes con MetS el descenso es mayor, de 1,19 mg/dL. A pesar de existir un mayor

descenso del valor de la PCR, al finalizar el tratamiento, los niveles de PCR continúan siendo 0,3 mg/dL mayores entre los pacientes con MetS (Torumtay et al., 2016).

En cuanto al resto de marcadores de inflamación sistémicas medidos en este estudio, sólo López et al. (2012) utiliza como variable el fibrinógeno, encontrando una reducción significativa del mismo a los 6 y 12 meses en el grupo con tratamiento periodontal intensivo.

En relación a los efectos del tratamiento periodontal sobre el **metabolismo de los carbohidratos**, este estudio ha mostrado una tendencia a la significación en la disminución de la HbA1c. En la literatura se encuentran revisiones sistemáticas que evidencian cómo el tratamiento periodontal afecta positivamente el control glicémico de pacientes diabéticos con periodontitis (Sgolastra et al., 2013) y otras revisiones que sugieren mejoras no estadísticamente significativas en la HbA1c tras el tratamiento periodontal (Janket et al., 2005). En ensayos clínicos aleatorizados de una duración de 6 meses, igual a la del presente estudio, existen estudios a favor de una reducción de la HbA1c estadísticamente significativa, como Koromantzios et al. (2011) quien realiza raspado y alisado radicular en el grupo test sin combinarlo con antibioterapia. A los 6 meses de seguimiento la HbA1c se ve reducida de una manera estadísticamente significativa en un 0,72% (Koromantzios et al., 2011). Sin embargo, también existen ensayos clínicos que no encuentran efectos positivos del raspado y alisado radicular en los niveles de la HbA1c. Este es el caso de Engebretson et al. (2013), quien concluye que el tratamiento periodontal no quirúrgico no mejora el control glicémico e los pacientes con diabetes tipo 2 y periodontitis crónica moderada a avanzada; y por lo tanto no sostiene el uso de este tratamiento para disminuir los niveles de HbA1c (Engebretson et al., 2013).

Respecto a los efectos del tratamiento periodontal sobre el **metabolismo de los lípidos**, este estudio no encuentra diferencias significativas tras el tratamiento periodontal para colesterol total, LDL, HDL o triglicéridos. Estos mismos resultados fueron obtenidos por López et al. (2012); mientras que Torumtay et al. (2016) encontraron una reducción estadísticamente significativa de los triglicéridos sólo en pacientes con síndrome metabólico (no en pacientes sistémicamente sanos), no encontrando tampoco disminución estadísticamente significativa de LDL, HDL o

colesterol total (Torumtay et al., 2016). La hipertrigliceridemia es un indicativo de resistencia a la insulina y por tanto, es importante en el diagnóstico del MetS. También Acharya et al. (2010) encontró que los niveles de triglicéridos se veían reducidos significativamente en pacientes con MetS tras el tratamiento, y los niveles de HDL aumentados, si bien se trata de un estudio piloto con 31 pacientes (Acharya et al., 2010).

Limitaciones del estudio

La diferencia en cuanto a los resultados de este estudio con respecto a otros ensayos clínicos referidos anteriormente puede deberse a varios motivos que se han considerado limitaciones del estudio. Entre ellos el más importante sería el reducido tamaño muestral. Este hecho hace que existan diferencias estadísticamente significativas en los valores basales de la PCR entre los grupos test y control, y por lo tanto, que los valores a los 6 meses de los dos grupos sean más similares de lo esperado. Por ello, en este caso se le da más importancia a la reducción del valor de PCR que al valor medio. Entre los estudios citados anteriormente existen algunos de mayor tamaño muestral como López et al. (2012) con 165 pacientes. Además, Koromantzios et al. (2012) sigue a 60 pacientes, tamaño muestral con el que está previsto concluir el presente estudio. La diferencia principal con este estudio, y el hecho por el que probablemente no se encuentren diferencias estadísticamente significativas en la PCR en el estudio de Koromantzios et al. (2012) se a la ausencia de antibioterapia sistémica en el grupo de tratamiento periodontal intensivo.

La reducción de la PCR en nuestro estudio es menor que en otros estudios citados como por ejemplo el ensayo clínico de D'Áiuto et al. (2005), lo que puede deberse al tiempo de seguimiento, que es de dos meses y, por lo tanto, la reducción de la inflamación sistémica puede resultar más notoria.

Otra limitación del estudio podría ser la presencia de obesos entre los participantes. La obesidad puede contrarrestar los efectos antiinflamatorios sistémicos del tratamiento periodontal. Existe evidencia de una capacidad antioxidante reducida entre los pacientes con periodontitis obesos en comparación con aquellos con periodontitis sistémicamente sanos (Chapple and Matthews, 2007). Además, Katagiri et al. (2009) mostraron que el Índice de Masa Corporal (IMC) y el cambio en la PCR estaban

correlacionados significativamente con la reducción de la HbA1c a los 6 meses tras el tratamiento periodontal en combinación con antibioterapia local (Katagiri et al., 2009). Akram et al. (2016) realizaron una revisión sistemática donde no se llegó a una conclusión clara sobre el efecto de la obesidad en el tratamiento periodontal no quirúrgico (Akram et al., 2016).

Debido a las limitaciones comentadas anteriormente, para futuros estudios sería recomendable: (1) aumentar el número de participantes en el estudio y con ello lograr mayor potencia estadística; (2) valorar el perfil microbiológico de los participantes y relacionar el mismo con el grado de inflamación tras el tratamiento periodontal no quirúrgico; y por último, (3) determinar la posible relación entre la obesidad y la capacidad del tratamiento periodontal para disminuir la inflamación local, pero sobre todo, sistémica.

7. CONCLUSIONES

En relación con los objetivos de este trabajo, y considerando las limitaciones del presente estudio, se puede concluir que:

1. El tratamiento periodontal disminuye los niveles de la proteína C reactiva, pero no se puede afirmar que tenga efecto sobre otros marcadores sistémicos de la inflamación como el fibrinógeno.
2. No existe evidencia de que el tratamiento periodontal disminuya los niveles sistémicos relacionados con el metabolismo de lípidos y carbohidratos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Acharya, A., Bhavsar, N. & Jadav, B. (2010): "Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: a pilot study in Indian subjects", *Metabolic syndrome And Related Disorders*, 8, 3335- 41.
2. Akram, Z., Safii, S. H., Vaithilingam, R. D., Baharuddin, N. A., Javed, F. & Vohra, F. (2016): "Efficacy of non-surgical periodontal therapy in the management of chronic periodontitis among obese and non-obese patients: a systematic review and meta-analysis", *Clinical Oral Investigations*, 20, 903-14.
3. Alberti, K., Eckel, R., Grundy, S., Zimmet, P., Cleeman, J., Donato, K., Fruchart, J., James, W., Loria, C. & Smith, S. J. (2009): "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity." *Circulation*, 120, 1640-5.
4. Almaghlouth, A. A., Cionca, N., Cancela, J. A., Decaillet, F., Courvoisier, D. S., Giannopoulou, C. & Mombelli, A. (2014): "Effect of periodontal treatment on peak serum levels of inflammatory markers", *Clinical Oral Investigations*, 18, 2113-21.
5. Armitage, G. (1999): "Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions", *Annals of Periodontology*, 4, 1-6.
6. Borges, P., Gimeno, S., Tomita, N. & Ferreira, S. (2007): "Prevalence and characteristics associated with metabolic syndrome in Japanese-Brazilians with and without periodontal disease", *Cadernos Saúde Pública*, 23, 657-68.
7. Bullon, P., Morillo, J. M., Ramirez-Tortosa, M. C., Quiles, J. L., Newman, H. N. & Battino, M. (2009): "Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link?", *Journal of Dental Research*, 88, 503-18.
8. Cameron, A., Shaw, J. & Zimmet, P. (2004): "The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations", *Endocrinology Metabolims Clinics of North America*, 33, 351-375.
9. Cullinan, M. P., Hamlet, S. M. & Westerman, B. E. A. (2003): "Acquisition and loss of Porphyromons ginivalis, Actinobacillus actinomycetemcomitans and Prevotella intermedia over a 5-year period: The effect of a triclosan/copolymer dentrifice", *Journal of Clinical Periodontology*, 30, 532-41.
10. Chapple, I. L. & Matthews, J. B. (2007): "The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction", *Periodontology 2000*, 43, 160-232.
11. D'aiuto, F., Nibali, L., Parkar, M., Patel, K., Suvan, J. & Donos, N. (2010): "Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis", *Journal of Dental Resesarch*, 89, 1241-6.
12. D'Aiuto, F., Nibali, L., Parkar, M., Suvan, J. & Tonetti, M. (2005): "Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol", *Journal of Dental Research*, 84, 269-73.

13. D'Aiuto, F., Parkar, M. & Andreou, G. (2004): "Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers", *Journal of Dental Research*, 83, 156-60.
14. D'Aiuto, F., Parkar, M., Nibali, L., Suvan, J., Lessem, J. & Tonetti, M. S. (2006): "Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial", *American Heart Journal*, 151, 977-84.
15. D'aiuto, F., Sabbah, W., Netuveli, G., Donos, N., Hingorani, A. D., Deanfield, J. & Tsakos, G. (2008), "Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 3989-94.
16. Das, U. N. (2005): "Pathophysiology of metabolic syndrome X and its links to the perinatal period", *Nutrition*, 21, 762-73.
17. Engebretson, S. P., Hyman, L. G., Michalowicz, B. S., Schoenfeld, E. R., Gelato, M. C., Hou, W., Seaquist, E. R., Reddy, M. S., Lewis, C. E., Oates, T. W., Tripathy, D., Katancik, J. A., Orlander, P. R., Paquette, D. W., Hanson, N. Q. & Tsai, M. Y. (2013): "The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial", *JAMA*, 310, 2523-32.
18. Faveri, M. G., L. C.; Feres, M.; Shibli, J. A.; Salvador, S. L.; De Figueiredo, L. C. (2006): "Scaling and root planing and chlorhexidine mouthrinses in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial." *Journal of Clinical Periodontology*, 33, 819-28.
19. Festa, A., D'Agostino-Jr, R. & Howard, G. E. A. (2000): "Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS)", *Circulation* 102, 42-47.
20. Herrera, D., Sanz, M., Jepsen, S., Needleman, I. & Roldán, S. (2002): "A systematic review on the effect of systematic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients" *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 136-59.
21. Janket, S. J., Wightman, A., Baird, A. E., Van Dyke, T. E. & Jones, J. A. (2005): "Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies", *Journal of Dental Research*, 84, 1154-9.
22. Katagiri, S., Nitta, H., Nagasawa, T., Uchimura, I., Izumiyama, H., Inagaki, K., Kikuchi, T., Noguchi, T., Kanazawa, M., Matsuo, A., Chiba, H., Nakamura, N., Kanamura, N., Inoue, S., Ishikawa, I. & Izumi, Y. (2009): "Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83, 308-15.
23. Kornman, K. S. (2008): "Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look", *Journal of Periodontology*, 79, 1560-8.
24. Koromantzos, P. A., Makrilakis, K., Dereka, X., Katsilambros, N., Vrotsos, I. A. & Madianos, P. N. (2011): "A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical

- periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control", *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 142-7.
25. Koromantzou, P. A., Makrilakis, K., Dereka, X., Offenbacher, S., Katsilambros, N., Vrotsos, I. A. & Madianos, P. N. (2012): "Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study", *Journal of Periodontology*, 83, 3-10.
 26. Li, P., He, L., Sha, Y. Q. & Luan, Q. X. (2009): "Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis", *Journal of Periodontology*, 80, 541-9.
 27. Loos, B., Craanijk, J., Hoek, F., Wertheim-Van Dillen, P. & Van Der Velden, U. (2000): "Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients", *Journal of Periodontology*, 71, 1528-34.
 28. Lopez, N. J., Quintero, A., Casanova, P. A., Ibieta, C. I., Baelum, V. & Lopez, R. (2012): "Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial", *Journal of Periodontology*, 83, 267-78.
 29. Monteiro, A., Jardini, M., Alves, S., Giampaoli, V., Aubin, E., Figueiredo-Neto, A. & M, G. (2009): "Cardiovascular Disease Parameters in Periodontitis", *Journal of Periodontology*, 80, 378- 388.
 30. Morita, T., Yamazaki, Y., Mita, A., Takada, K., Seto, M., Nishinoue, N. & Sasaki, Y. (2010): "A Cohort Study on the Association Between Periodontal Disease and the Developmet of Metabolic Syndrome", *Journal of Clinical Periodontology*, 81, 512-519.
 31. National Cholesterol Education Program (Ncep) Expert Panel On Detection, E., And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel Iii). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421., 3143-421.
 32. Nibali, L., D'aiuto, F., Griffiths, G., Patel, K., Suvan, J. & Tonetti, M. S. (2007): "Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study", *Journal of Clinical Periodontology*, 34, 931-7.
 33. Noack, B., Genco, R., Trevisan, M., Grossi, S., Zambon, J. & De-Nardin, E. (2001): "Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level", *Journal of Periodontology*, 72, 1221-7.
 34. Papapanou, P. N. (2015): "Systemic effects of periodontitis: lessons learned from research on atherosclerotic vascular disease and adverse pregnancy outcomes", *International Dental Journal*, 65, 283-91.
 35. Paster, B. J., Boches, S. K., Galvin, J. L., Ericson, R. E., Lau, C. N., Levanos, V. A., Sahasrabudhe, A. & Dewhirst, F. E. (2001): "Bacterial diversity in human subgingival plaque", *Journal of Bacteriology*, 183, 3770-83.
 36. Reaven, G. (1988): "Role of insulin resistance in human disease", *Diabetes* 37, 1595-1607.

37. Renatus, A., Herrmann, J., Schönfelder, A., Schwarzenberger, F. & Jentsch, H. (2016): "Clinical Efficacy of Azithromycin as an Adjunctive Therapy to Non-Surgical Periodontal Treatment of Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10, 1-7.
38. Ridker, P. M., Cushman, M., Stampfer, M. J., Tracy, R. P. & Hennekens, C. H. (1997): "Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men", *The New England Journal of Medicine*, 336, 973-9.
39. Sefton, A., Maskell, J., Beighton, D., Whiley, A., Shain, H., Foyle, D., Smith, S., Smales, F. & Williams, J. (1996): "Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora", *Journal of Clinical Periodontology*, 23, 998-1003.
40. Sgolastra, F., Severino, M., Pietropaoli, D., Gatto, R. & Monaco, A. (2013): "Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials", *Journal of Periodontology*, 84, 958-73.
41. Slade, G., Ghezzi, E., Heiss, G., Beck, J., Riche, E. & Offenbacher, S. (2003): "Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study", *Archives of Internal Medicine*, 163, 1172-9.
42. Socransky, S., Haffajee, A., Cugini, M., Smith, C. & Kent, R. (1998): "Microbial complexes in subgingival plaque", *Journal of Clinical Periodontology*, 25, 134-144.
43. Teeuw, W. J., Slot, D. E., Susanto, H., Gerdes, V. E., Abbas, F., D'aiuto, F., Kastelein, J. J. & Loos, B. G. (2014): "Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis", *Journal of Clinical Periodontology*, 41, 70-9.
44. Tonetti, M. S., D'Aiuto, F., Nibali, L., A, D. & Parkar, M. (2007): "Treatment of Periodontitis and Endothelial Function", *The New England Journal of Medicine*, 356, 911-20.
45. Torumtay, G., Kirzioglu, F. Y., Ozturk Tonguc, M., Kale, B., Calapoglu, M. & Orhan, H. (2016): "Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome" *Journal of Periodontal Research*, 51, 489-98.

9. ANEXOS

ANEXO 1: Hoja de información para el paciente



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE
MEDICINA Y CIRUGÍA BUCOFACIAL
ESTOMATOLOGÍA III

INFORMACIÓN ESCRITA PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ENSAYO CLÍNICO

Título del estudio: "Efectos del tratamiento periodontal en los marcadores de inflamación locales y sistémicos en pacientes con síndrome metabólico: un ensayo clínico controlado"

Antonio Zapatero, Mariano Sanz

INFORMACIÓN DEL ESTUDIO

La **periodontitis** (vulgarmente, "piorrea") es una enfermedad infecciosa de los tejidos que sujetan a los dientes ("periodonto"), que ocasiona la destrucción progresiva de los mismos. Esta destrucción es irreversible, y además favorece la progresión de la enfermedad, al formarse bolsas entre diente y encía, en las que se acumulan las bacterias responsables del proceso, y que por encontrarse por debajo del nivel de la encía son difíciles de eliminar.

Esta infección profunda de las encías repercute además en la salud general. Las bacterias debajo de la encía pueden pasar a la sangre y afectar a otros lugares del organismo, y esto puede provocar un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, de tener parto prematuro, descompensación de la diabetes.

Tanto el síndrome metabólico que usted padece, como la periodontitis, conducen a una situación de inflamación general o sistémica y a una mayor resistencia a la insulina, y por lo que se ha propuesto que exista una asociación entre ambas enfermedades.

Por estas razones, en este estudio valoraremos primero si usted tiene periodontitis, y si es así, le ofreceremos recibir tratamiento periodontal. Tanto la detección temprana de la enfermedad como su control mediante tratamiento, podrían ayudar a mejorar el control de su síndrome metabólico.

El tratamiento periodontal trata de controlar de las encías la infección para detener la progresión de la enfermedad y conseguir mantener el periodonto sano. El raspado y alisado radicular es la fase básica de ese tratamiento y consiste en la eliminación de las bacterias, la placa y el cálculo de las raíces de los dientes. De manera adicional, se utilizan antisépticos y/o antibióticos.

¿QUÉ VENTAJAS TIENE PODER PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

- Diagnóstico de la situación de las encías.
- Tratamiento gratuito mediante raspado y alisado radicular ("curetaje") en la Facultad de Odontología, por dentistas en fase de especialización.
- Revisiones a los tres y seis meses.
- Posible mejoría en la situación del síndrome metabólico.

ANEXO 2: Hoja de Consentimiento informado

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio: " Efectos del tratamiento periodontal en los marcadores de inflamación locales y sistémicos en pacientes con síndrome metabólico: un ensayo clínico controlado"

Yo, _____
(NOMBRE Y APELLIDOS)

He recibido la hoja de información
He podido hacer preguntas sobre el estudio
He recibido respuesta satisfactoria a mis preguntas
He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con _____
(NOMBRE Y APELLIDOS DEL INVESTIGADOR)

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1° Cuando quiera
2° Sin tener que dar explicaciones
3° Sin que esto repercuta en mis cuidados dentales.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

_____, ____ de _____ de 201__

Firma del Participante