

Artículo original

PROTEÍNA C REACTIVA EN PACIENTES CON PERIODONTITIS CRÓNICA

Mireya García¹, Elias Chuki²

1. Profesora Asociado. Odontólogo Periodoncista, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela.

2. Profesor Agregado. Médico Internista Endocrinólogo, Investigador Clínico en Hipertensión Arterial, Facultad de Odontología. Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. Médico Sanitas Venezuela, Clínicas Sanitas Santa Paula.

RESUMEN

Introducción: La periodontitis crónica surge en las últimas décadas como un posible factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares. Bajo estas premisas, nace un nuevo paradigma que orienta el logro de diagnósticos, formas de prevención, intervención temprana y estrategias en el tratamiento de la periodontitis crónica. La Proteína C Reactiva ha resultado ser un marcador de inflamación sistémica asociado a la Enfermedad Arterial Coronaria y a la periodontitis crónica. **Objetivo:** Conocer los niveles de Proteína C Reactiva en pacientes con periodontitis crónica. **Metodología:** Se seleccionaron 80 pacientes del Postgrado de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela. El estudio fue de tipo observacional y prospectivo. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar. Para evaluar la correlación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, la prueba de Chi cuadrado de independencia y el análisis de Varianza para un solo factor. **Resultados:** De la muestra poblacional, el nivel sérico de Proteína C Reactiva ultrasensible resultó elevada (≥ 3 mg/dl) en 47 pacientes (58,8%). No hubo correlación estadísticamente significativa entre la periodontitis crónica y la Proteína C Reactiva. **Conclusión:** No existe asociación entre los niveles de la Proteína C Reactiva ultrasensible y la presencia de periodontitis crónica generalizada en estos pacientes.

Palabras claves: Factores de Riesgo; Proteína C-Reactiva; periodontitis crónica; Enfermedad Coronaria; Isquemia Miocárdica.

DOI: <https://doi.org/10.26852/01234250.15>

Recibido: 30 de junio de 2015

Aceptado: 1 de septiembre de 2016

Correspondencia: echuki@hotmail.com

C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

ABSTRACT

Introduction: In the last few decades, chronic periodontitis has become a potential risk factor for the development of cardiovascular events. Based on this premise, a new paradigm arises to guide the diagnosis, prevention strategies, early intervention and treatment approaches for Chronic Periodontitis. C-Reactive Protein has turned out to be a marker for systemic inflammation associated with Coronary Artery Disease and Chronic Periodontitis. **Objective:** identify the C-reactive protein levels in patients with Chronic Periodontitis. **Methodology:** 80 patients were selected from the Periodontics Graduate program of the School of Dentistry of the Central University of Venezuela. This was a observational, prospective study. The quantitative variables used were the means and the standard deviation. To assess the correlation between variables, the Pearson's correlation coefficient, the Chi square test of independence and the variance analysis were used for one single factor. **Results:** in the population sample, the ultrasensitive C-reactive protein serum level was elevated ($\geq 3\text{mg/dl}$) in 47 patients (58.8%). There was no significant correlation between chronic periodontitis and C-reactive protein. **Conclusion:** there is no association between the levels of ultrasensitive C-Reactive Protein and the presence of generalized Chronic Periodontitis. **Keywords:** Risk Factors, C-Reactive Protein, Chronic Periodontitis, Coronary Disease, Myocardial Ischemia.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Periodontal es una patología inflamatoria crónica compleja que afecta al periodonto; es iniciada por diversas bacterias y en pacientes que sufren esta alteración se presenta erosión en el aparato de inserción. Diferentes estudios reportan más de 100 millones de personas en los Estados Unidos que experimentan pérdida ósea periodontal medible, transformándose en una de las enfermedades infecciosas crónicas más comunes entre los seres humanos. A pesar de identificarse más de 500 especies bacterianas diferentes en la cavidad bucal, las *porphyromonas gingivalis* son los organismos más frecuentes. Por otra parte, la comprensión de los mecanismos que intervienen en este proceso permite hacer inferencias del papel que juega la periodontitis crónica en la aparición de eventos cardiovasculares. En los últimos años, las evidencias determinan que los reactantes de fase aguda, como el fibrinógeno, la proteína amiloide sérica A y la Proteína C Reactiva (PCR) están aumentados en los pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) y predisponen al desarrollo de eventos vasculares (1-6). Adicionalmente, varios estu-

dios confirman el valor pronóstico de estos marcadores inflamatorios, incluso en sujetos aparentemente sanos.

Los niveles séricos de PCR se elevan cuando hay lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias y en el sistema vascular periférico; también, en los procesos inflamatorios de los diferentes tejidos y órganos (riñones, neuronas, alvéolos pulmonares y el tejido adiposo), igualmente en enfermedades del colágeno vascular como Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso Sistémico, siempre como respuesta a estímulos inflamatorios (7, 8).

Aunque su función *in vivo* durante la inflamación no está precisada, existe considerable evidencia que indica su papel en el reconocimiento y eliminación de patógenos extraños como también de sustancias endógenas potencialmente tóxicas relacionadas con daño tisular, asistiendo en la inmunidad humoral y celular. En resumen, el ensayo de PCR proporciona información útil para el diagnóstico, tratamiento y monitoreo de condiciones inflamatorias y enfermedades asociadas.

La periodontitis crónica es una enfermedad inflamatoria donde la expresión de la misma implica interacciones complejas entre los microorganismos de la

biopelícula dental, la respuesta inmunoinflamatoria del hospedero, las alteraciones posteriores en el hueso y la homeostasis del tejido conectivo. Por lo tanto, el periodonto enfermo puede representar una fuente de mediadores inflamatorios y microorganismos que pueden diseminarse sistémicamente a través del flujo sanguíneo (9-11).

Los microorganismos de la biopelícula dental, la microbiota del surco gingival y sus productos metabólicos provocan una reacción inmunoinflamatoria en la cual los elementos celulares, vasculares y hormonales intentan destruir, neutralizar o reducir la acción irritante y a su vez tratan de reparar los daños producidos. Sin embargo, estos procesos pueden ser perjudiciales, pues el hospedero en su esfuerzo por neutralizar las bacterias puede sobre-reaccionar dando lugar a respuestas de hipersensibilidad que conllevan a un daño mayor de los tejidos (12-14). Como consecuencia de la agresión bacteriana en la periodontitis crónica, se liberan por parte de las células de defensa una serie de mediadores de la inflamación, entre los que se destacan la interleucina 1, el factor de necrosis tumoral α y el tromboxano A_2 . Estas citocinas, independientemente del efecto lesivo que producen en los tejidos periodontales, pueden estimular la adhesión y agregación plaquetaria, promover el acúmulo de células espumosas cargadas de lípidos y la deposición de colesterol en la íntima vascular. Además, estas citocinas asociadas a la acción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas estimulan la proliferación de la musculatura lisa vascular, favoreciendo el estrechamiento de la luz de los vasos y promoviendo a su vez la formación de la placa de ateroma (15-19).

Siendo la PCR un marcador inflamatorio se ha encontrado su relación con la enfermedad periodontal, así como también con la presencia de patógenos periodontales. Se desconoce si la PCR es simplemente un marcador, o si los niveles elevados de la misma en realidad contribuyen directamente a causar los trastornos. Es posible que se produzcan simultáneamente un aumento en los niveles séricos de PCR y la presencia la enfermedad periodontal. Esta situación crea condiciones favorables para que se forme la placa aterosclerótica

(20-23). Se propuso en el presente estudio conocer la posible asociación existente entre los niveles séricos de la Proteína C Reactiva con la periodontitis crónica.

METODOLOGÍA

Se desarrolló un estudio observacional, prospectivo, analítico de correlación. Se estableció como criterio de inclusión a todo paciente con periodontitis crónica. La investigación odontológica consistió en la evaluación clínica odontológica-periodontal, utilizando como instrumento de recolección de datos la historia clínica del postgrado de Periodoncia de la Facultad de Odontología; se incluye además, la realización de un estudio radiológico de panorámica dental. Para identificar y cuantificar el grado de periodontitis crónica se utilizó como referencia los criterios clínicos y radiológicos de: índice de inflamación de Løe (1967), índice de placa dental de O'Leary e índice de extensión según la Academia Americana de Periodontología (1999).

Los criterios de exclusión fueron: a) Pacientes con enfermedades sistémicas hepáticas con transaminasas igual o superior a 100 UI, trastornos renales (creatinina sérica igual ó superior a 2 mgrs/dl), o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, b) Pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica aguda con tiempo inferior a 3 meses, o con historia de insuficiencia cardiaca, c) Pacientes con enfermedad mental, d) Pacientes quienes no acepten participar en el protocolo al no dar su consentimiento por escrito.

En todos los pacientes se procedió a la toma de una muestra de sangre para la determinación de PCR Ultrasensible. Para la determinación sérica de PCR se utilizó el ensayo de Proteína C Reactiva Ultrasensible de Laboratorios Siemens (High Sensitivity CRP ultra, LKCRP1), procesada en los equipos de análisis Inmunolite® y sistemas Inmunolite 1000. Los valores esperados de la PCR ultrasensible para individuos sanos han sido establecidos en la bibliografía como < 3 mg/dl. La sensibilidad de la prueba es 0,01 mg/dL (0,1 mg/l), con una sensibilidad funcional: < 0,02 mg/dl (< 0,2 mg/l).

A cada uno de los participantes se le explicó en detalle el propósito y alcance del estudio, y como constancia

de aceptación para participar voluntariamente, firmaron el formulario, "Consentimiento Informado Para El Protocolo: Proteína C Reactiva periodontitis crónica".

Se evaluó un universo de 215 pacientes de la población de la consulta del Postgrado de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, siendo la selección de la muestra poblacional de tipo no probabilístico por cuota, cuyo tope fue de 80 sujetos. Todos los sujetos enrolados comprendían edades entre 30 y 65 años, de ambos géneros, y fueron incluidos en el período que abarcó desde el 1 de Julio hasta el 28 de Octubre de 2011.

Los datos de cada paciente fueron transcritos a una tabla de Excel, de donde se tomó en cuenta la presencia o no de periodontitis crónica (moderada y severa) y los niveles séricos de Proteína C Reactiva Ultrasensible.

En la parte descriptiva se utilizaron cuadros y gráficos con frecuencias absolutas y porcentuales. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar. Para evaluar la correlación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, la prueba de Chi cuadrado de independencia y el análisis de Varianza para un solo factor.

Consideraciones éticas

Se informó por escrito y entregaron todos recaudos solicitados ante el Comité de Bioética de la Facultad de Odontología para el desarrollo del presente proyecto de investigación, siendo aprobado el 11 de Julio de 2011, con N° de oficio 0198-2011.

RESULTADOS

Resultados de la presencia de la periodontitis crónica basados en los índices periodontales

Se estudiaron 80 pacientes en un rango de edad comprendido entre 30 y 64 años, con una media de edad de $48,54 \pm 7,53$. El grupo estuvo conformado por 25 (31,3%) sujetos del género masculino y 55 (68,8%) del género femenino. Para el género masculino el rango de edad estuvo comprendido entre 31 y 64 años, con una

media de edad de $48,64 \pm 7,59$. Para el género femenino el rango de edad estuvo comprendido entre 30 y 59 años, con una media de edad de $48,49 \pm 7,58$.

En relación al índice de inflamación, de los 80 pacientes evaluados se encuentran: edéntulos totales 6 (8%) grado 0, por otra parte existen cambios ligeros de color y de textura en 4 pacientes (5%) grado 1, siendo los hallazgos de inflamación visible y sangrado del margen gingival después del pasaje breve de una sonda a lo largo de dicho margen en 16 pacientes (20%) grado 2, y más de la mitad de la población estudiada 54 pacientes (67%), presentan inflamación excesiva con tendencia al sangrado espontáneo, correspondiendo al grado 3 (Figura 1).

FIGURA 1. periodontitis crónica con base al índice de inflamación



García, Mireya. Chuki, Elías. Proteína C Reactiva en pacientes con periodontitis crónica

En relación al índice de placa (biopelícula) dental; en 6 pacientes (7,5%) es escasa, en 5 pacientes (6,3%) es de tipo moderada y en 69 pacientes (86,3%) es abundante (Figura 2).

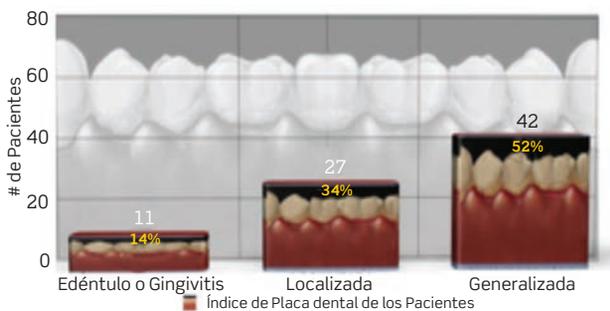
FIGURA 2. periodontitis crónica con base al Índice de Placa (Biopelícula) Dental



García, Mireya. Chuki, Elías. Proteína C Reactiva en pacientes con periodontitis crónica

En relación a la extensión en la periodontitis crónica; 11(14%) de los pacientes evaluados son edéntulos o presentan gingivitis asociada a biopelícula dental, 27 pacientes (34%) presentan periodontitis crónica localizada y 42 (52%) muestran periodontitis crónica generalizada (Figura 3).

FIGURA 3. periodontitis crónica según la extensión



García, Mireya. Chuki, Elías. Proteína C Reactiva en pacientes con periodontitis crónica

Resultados del análisis de la asociación estadística entre los índices periodontales para el diagnóstico de periodontitis crónica y Proteína C Reactiva.

Los 3 criterios para el diagnóstico de periodontitis crónica se correlacionan de manera positiva y son estadísticamente significativas para una $p \leq 0,01$. No hay correlación estadísticamente significativa entre la periodontitis crónica y la Proteína C Reactiva (Tabla 1).

DISCUSIÓN

En los últimos 10 años se acumulan más evidencias que corroboran una relación entre la periodontitis crónica y la infección que generan los “*porphyromonas gingivalis*” como factor potencial que ocasiona varias enfermedades sistémicas, incluyendo la diabetes, el nacimiento pre-término, enfermedades cardiacas y aterosclerosis. En la periodontitis crónica los patógenos de la biopelícula dental pueden entrar en la circulación sanguínea y originar una bacteriemia transitoria, con la facultad de tener efecto más allá de los tejidos periodontales,

aumentando el riesgo a contraer enfermedades cardiovasculares (21-23).

En cuanto a la influencia de los factores individuales y ambientales en el balance entre el desafío microbiano gingival, la respuesta del huésped en la enfermedad periodontal ilustra el íntimo eslabón que permite establecer la hipótesis del continuo ataque bacteriano y las secuelas inflamatorias relacionadas con la infección periodontal, teniendo consecuencias más allá de los tejidos periodontales (20,21).

TABLA 1. CORRELACIÓN ENTRE ÍNDICES PERIODONTALES Y PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)			
		PROTEÍNA C REACTIVA US	ÍNDICE DE INFLAMACIÓN
PROTEÍNA C REACTIVA US	Correlación de Pearson	1	-,178
	Sig. (bilateral)		,115
	N	80	80
ÍNDICE DE INFLAMACIÓN	Correlación de Pearson	-,178	1
	Sig. (bilateral)	,115	
	N	80	80
ÍNDICE DE BIOPELÍCULA (%) (placa dental)	Correlación de Pearson	-,141	,968**
	Sig. (bilateral)	,212	,000
	N	80	80
NIVEL DEL ÍNDICE DE BIOPELÍCULA	Correlación de Pearson	-,079	,895**
	Sig. (bilateral)	,485	,000
	N	80	80
ÍNDICE DE INFLAMACIÓN	Correlación de Pearson	-,219	,846**
	Sig. (bilateral)	,051	,000
	N	80	80
PERIODONTITIS CRÓNICA SEGÚN LA EXTENSIÓN	Correlación de Pearson	-,015	,657**
	Sig. (bilateral)	,905	,000
	N	69	69

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Hay diferencias individuales mediadas genéticamente para la acción de las células T y la capacidad secretora de las células monocíticas en la respuesta inflamatoria anormal, liberando altos niveles de mediadores proinflamatorios tales como, PCR, el PGE2, IL-1B, y el FNT-X, esto podría dar la explicación de la variabilidad de la presencia de EAC en los pacientes con periodontitis crónica y los Factores de Riesgo Cardiovascular (FRC) (20,21). Por otro lado, el grado o la severidad de la exposición se relacionan con la incidencia de EAC, el efecto “dosis-repuesta” o “gradiente biológico” es importante, porque si un factor es causal, entonces el riesgo de desarrollo de la enfermedad debería estar relacionado al grado de exposición al factor. La cronicidad proporciona un suministro muy rico de Microorganismos subgingivales y productos que generan al huésped, efectos a largo plazo, relacionándose la periodontitis crónica y la EAC.

En el presente estudio se evaluó la presencia de periodontitis crónica en una población de pacientes del Postgrado de Periodoncia de la Facultad de Odontología de La UCV. El nivel serico de Proteína C Reactiva ultrasensible igual o mayor a 3 mg/dl fue el valor considerado como Factor de Riesgo Cardiovascular en 47 pacientes. La periodontitis crónica generalizada, determinada por los tres índices seleccionados está presente en un alto porcentaje de la población estudiada, por tanto, guardan entre sí una correlación positiva, con una significancia estadística para una $p \leq 0,01$. Esto indica que son iguales de sensibles para el diagnóstico de periodontitis crónica.

Sin embargo, no hubo correlación estadísticamente significativa entre la periodontitis crónica y la Proteína C Reactiva ultrasensible en los pacientes estudiados.

Se recomienda determinar la sensibilidad y especificidad de otros marcadores de inflamación como IL1, IL6, TNF, VCAM-1, ICAM-1 y otras moléculas de adhesión, en pacientes con periodontitis crónica. Adicionalmente, los odontólogos y los periodoncistas deberían identificar en todo paciente con periodontitis crónica generalizada, la presencia de marcadores asociados con riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

No existe asociación entre los niveles de la PCR ultrasensible y la presencia de periodontitis crónica cuantificada por cualquiera de los tres índices periodontales evaluados.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos, no tener conflicto de intereses con entes públicos o privados, ni entre nosotros, desde el punto de vista comercial, académico o profesional.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo fue financiado en todas sus fases por los autores.

REFERENCIAS

1. Ramos A, Campos L, Gus I, Portal V. Inflammatory Markers of Cardiovascular Disease in the Elderly. *Arq Bras Cardiol* 2009; 92(3):221-228.
2. Tillet WS. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930; 52:561-571.
3. Pepys MB, C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003 Jun; 111(12):1805-12.
4. Lei KJ, Liu. Genomic DNA sequence for human C-reactive protein. *J Biol Chem.* 1985 Oct 25;260(24):13377-83
5. Shrive AK. Three dimensional structure of human C-reactive protein. *Nat Struct Biol.* 1996 Apr; 3(4):346-54.
6. Black S, C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004 Nov 19;279(47):48487-90
7. Premoli G, Villarreal J, González A. Proteína C Reactiva y su relación con la Enfermedad Periodontal y Aterosclerosis. *Acta Odontológica Venezolana* 2008; 46:1-3.
8. Soltero I. La Proteína C Reactiva. Un marcador para el proceso aterosclerótico. En: Soltero I. *Aterosclerosis al Día V.* Caracas: Asociación Venezolana de Aterosclerosis: 2003. p.285-299.

9. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of Inflammation: A New Paradigm for the Pathogenesis of Periodontal Diseases. *J Dent Res*, 2003;82(2):82-90.
10. Van Dyke TE. The Management of Inflammation in Periodontal Disease. *J Periodontol* 2008; 79(Suppl 8):1601-1608.
11. Nagy R, Novak J. periodontitis crónica. En: Newman M, Takei H, Carranza F. Carranza Periodontología Clínica. 9na ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2004. P: 421-425.
12. Wara-aswapati N, Surarit R, Chayasadam A, Boch J, Pitiphat W. RANKL Upregulation Associated With Periodontitis and Porphyromonas gingivalis. *J Periodontol* 2007;78(6):1062-1069.
13. Monteiro A, Jardini M, Alves S, Giampaoli V, Aubin E, Figueiredo A et. al. Cardiovascular Disease Parameters in Periodontitis. *J Periodontol*. 2009; 80(3):378-387.
14. Rescala B, Rosalem W, Teles R, Fischer R, Haffajee A, Socransky S et.al. Immunologic and Microbiologic Profiles of Chronic and Aggressive Periodontitis Subjects. *J Periodontol* 2010;81(9):1308-1316.
15. Kornman KS. Mapping the Pathogenesis of Periodontitis: A New Look. *J Periodontol* 2008;79(8 Suppl):1560-1568.
16. Kinane DF, Lindhe J, Trombelli L. periodontitis crónica. En: Lindhe J, Lang N, Karring T. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 5ta ed. Argentina: Panamericana; 2008.p.420-427.
17. Aimetti M, Romano F, Nessi F. Microbiologic Analysis of Periodontal Pockets and Carotid Atheromatous Plaques in Advanced Chronic Periodontitis Patients. *J Periodontol* 2007;78(9):1718-1723.
18. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(6):403-413.
19. Guerrero C, Brihuega R, Schmith R. Perfiles de citocinas en periodontitis. *Odontología actual*. 2008;6(61):18-22
20. De Nardin E. The Role of Inflammatory and Immunological Mediators in Periodontitis and Cardiovascular Disease. *Ann Periodontol* 2001;6:30-40.
21. Alonso Rosado A, Hernández Marcos G, Pérez Gómez RM. Evidencias científicas de la relación entre periodontitis y enfermedades cardiovasculares. *Av Periodon Implantol* 2008;20(3):173-181.
22. Jiménez-Beato G, Machuca-Portillo G. Heart and periodontal diseases: Does evidence exist of association?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10:215-220.
23. López N. Evidencias de la Asociación entre Enfermedad Periodontal y Enfermedades Cardiovasculares. *Rev Chil Periodon Oseoint* 2006; 3(3):32-35.