

ASOCIACIÓN DE ENFERMEDAD
PERIODONTAL Y CARDIOVASCULAR
CON NIVELES DE PROTEÍNA C
REACTIVA.

ASSOCIATION OF PERIODONTAL AND
CARDIOVASCULAR DISEASE WITH
C-REACTIVE PROTEIN LEVELS.

Facultad de Odontología - UNLP
Calle 50 e/ Av. 1 y 115 La Plata (1900). Bs. As. Argentina.
drabaudo@yahoo.com.ar
Financiamiento: Universidad Nacional de La Plata

• Baudo, JE; Tosti, SB; Cecho, AC; Allegretti, PE •

RESUMEN El proceso inflamatorio inicial de la enfermedad periodontal es caracterizado por un incremento en los niveles de proteína C reactiva y otros marcadores inflamatorios, que también se encuentran en las enfermedades cardiovasculares por lo que podría establecerse una asociación entre la periodontitis y los episodios donde se agravan las enfermedades cardiovasculares. Estudiaremos la degradación fotoquímica de la proteína C reactiva, eligiendo un producto de degradación adecuado para su seguimiento, determinaremos los valores de proteína C reactiva en pacientes con enfermedad periodontal crónica entre moderada y avanzada y alteraciones cardiovasculares para demostrar que los niveles de proteína C reactiva disminuyen después del tratamiento periodontal mejorando la condición sistémica. La recolección de saliva para el estudio de la presencia de la proteína C reactiva se realizó antes de comenzar el tratamiento periodontal. Se analizaron las 30 muestras que arrojaron niveles de 1,0 a 3,9 mg/DL. Obtenido el resultado de toda la muestra se correlacionarán con los parámetros clínicos. Los resultados encontrados hasta el momento permiten sugerir que los valores de proteína C reactiva corresponde a grupo riesgo entre moderado y alto.

Palabras clave: ENFERMEDAD PERIODONTAL - ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR - PROTEÍNA C REACTIVA

SUMMARY The initial inflammatory process of periodontal disease is characterized by an increase in levels of C-reactive protein and other inflammatory markers, which are also found in cardiovascular disease so that an association could be established between periodontitis and episodes where cardiovascular disease is aggravated. We will study the photochemical degradation of C-reactive protein, choosing an appropriate degradation product for follow-up, we will determine the values of C-reactive protein in patients with chronic periodontal disease between moderate and advanced and cardiovascular alterations to show that C-reactive protein levels decrease after periodontal treatment improving the systemic condition. The collection of saliva for the study of the presence of C-reactive protein was performed before the beginning of periodontal treatment. The 30 samples were analysed, showing levels of 1.0 to 3.9 mg/DL. Obtained the result of the entire sample will be correlated with the clinical parameters. The results found so far suggest that C-reactive protein values correspond to moderate to high risk group.

Palabras clave: PERIODONTAL DISEASE - CARDIOVASCULAR DISEASE - PROTEIN C-REACTIVE

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares poseen ciertos factores de riesgo entre los que destacan la edad, género, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, genética, estrés, obesidad y sedentarismo, sin embargo en los últimos tiempos la enfermedad periodontal ha sido relacionada de manera importante como un factor predisponente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La enfermedad periodontal comprende un proceso de inflamación crónica de los tejidos periodontales, en donde existe principalmente la presencia de bacterias anaerobias Gram. Al estar en contacto con el tejido conectivo pueden provocar una bacteremia y la hipersecreción de citocinas, pudiendo favorecer la formación de ateromas en el endotelio arterial y aumentando así el riesgo de enfermedades cardiovasculares. La Proteína C Reactiva se produce a nivel hepático por acción de la interleuquina 6 (IL-6) y otras citocinas proinflamatorias. Es un biomarcador de inflamación cuyos valores se elevan durante procesos inflamatorios, como es el caso de la enfermedad periodontal, en donde sus niveles plasmáticos se ven elevados. En condiciones normales no se encuentran en el torrente sanguíneo, por tal razón representa un factor de asociación entre periodontitis y enfermedades cardiovasculares. Se cree que la acción de los periodontopatógenos y su repercusión sobre la respuesta inmune, especialmente la *Porphyromona Gingivalis*, tiene efectos directos sobre el desarrollo de enfermedades ateroscleróticas por el proceso antes descrito. En la enfermedad periodontal, los microorganismos producen la destrucción del tejido en dos formas, directamente a través de la invasión de los tejidos y la producción de sustancias que inducen la muerte celular y la necrosis, e indirectamente mediante la activación de las células inflamatorias que liberan mediadores proinflamatorios con actividad catabólica tratando de eliminar el tejido dañado y a los microorganismos, induce un proceso inflamatorio que puede hacerse crónico y culminar en la destrucción de las estructuras de los dientes. El modelo aceptado para el progreso de la periodontitis ha cambiado de ser un proceso continuo y lento hacia un patrón discontinuo, en donde existen episodios de progreso y remisión que se vinculan con la respuesta inmunológica; la severidad del padecimiento está en función de los niveles de anticuerpos presentes, en donde niveles altos contra patógenos periodontales reflejan una mayor exposición a los mismos y estimulan la respuesta del complemento y de la respuesta celular.

Las asociaciones entre enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular están ligada a los efectos sistémicos de los patrones moleculares asociados con patógenos, como los lipopolisacáridos bacterianos liberados en el sitio de inflamación periodontal, los cuales viajan por el torrente sanguíneo para fijarse al endotelio de la íntima, lo que conduce a la sobreexpresión de moléculas de adhesión por parte de la célula endotelial. Ello permite la fijación y entrada de monocitos al endotelio. Estas interacciones estimulan la unión de los lipopolisacáridos a algunos receptores específicos ubicados en la superficie de los monocitos y macrófagos, y desencadenan la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina-1 (IL-1), que amplifican la respuesta inflamatoria inicial; además, ocasionan disfunción endotelial, mayor infiltración leucocitaria y una rápida proliferación de células musculares lisas, así como todos los elementos característicos del fenómeno aterogénico (1) (2). En los últimos años se ha estudiado la presencia de niveles elevados de proteína C reactiva en pacientes con periodontitis para la valora-

ción del riesgo en diabetes y enfermedades cardiovasculares. A esta molécula proteica se le han adjudicado efectos proinflamatorios y está catalogada actualmente como factor de riesgo cardiovascular por la Asociación Estadounidense del Corazón, no solo como un factor de riesgo marcador, sino como un efector, ya que se ha demostrado que induce inflamación, facilita la aterogénesis y promueve la trombosis. Diversas hormonas, así como marcadores inmunológicos y de inflamación, que son habitualmente determinados en sangre pueden ser también determinados en saliva. La posibilidad de medirlas en saliva tiene las ventajas de que la muestra es más fácil de obtener y se estresa menos el paciente. Se han identificado cerca de 300 proteínas en la saliva a través de diversos métodos como la cromatografía líquida electroforesis en gel y capilar, resonancia nuclear magnética, espectrofotometría de masas, radioinmunoensayo, ELISA, etc. Algunas se producen en las glándulas salivales como la amilasa, la IgA secretora y la anhidrasa carbónica; otras se derivan del plasma como la albumina, la transferrina, la IgG y la proteína C reactiva. A diferencia de las muestras de sangre las de saliva no requieren personal experimentado para su obtención e incluso el mismo paciente puede realizarlas, el procedimiento no es invasivo, ni doloroso, la posibilidad de exposición accidental a patógenos virales y microbianos es prácticamente nula, a diferencia de las muestras de sangre en las que la picadura accidental con agujas contaminadas es uno de los incidentes que con mayor frecuencia se observa en la atención médica, puesto que con ciertos microorganismos el riesgo de adquirir infecciones de esta manera puede afectar de 5 a 40% de los casos (hepatitis viral del tipo B), 3-10% (hepatitis viral tipo C), 0.1-0.5% (virus de la inmunodeficiencia humana), al igual que con otros virus como el de Epstein-Barr, parvovirus B-19, citomegalovirus, etc. Su prevención requiere el empleo de equipo de protección personal y adiestramiento especial y cuando suceden accidentes, es necesaria la realización de pruebas bioquímicas y serológicas durante intervalos prolongados y la administración de terapias antivirales preventivas no exentas de efectos secundarios, además de profilaxis sexual con las parejas de los afectados (3).

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal con pacientes que concurren a la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata, con una muestra de 30 individuos enfermos periodontales y con alteraciones cardiovasculares. Los criterios de inclusión fueron: adultos mayores de 20 años – diagnóstico clínico y radiográfico de periodontitis crónica – pacientes que no hayan recibido tratamiento periodontal – pacientes que tengan al menos un molar y un premolar por cuadrante – pacientes que participan voluntariamente en el estudio con firma del consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con procesos infecciosos en el momento del examen diferentes a enfermedad periodontal, con ulceraciones traumáticas en boca o mucositis, enfermedad reumática, gastritis o úlcera, pacientes que reciban terapia antibiótica o con corticosteroides, pacientes que hayan recibido terapia periodontal en los últimos seis meses, pacientes depresivos y mujeres en tratamiento de reemplazo hormonal. Se caracterizó la muestra de acuerdo a las variables: sangrado al sondaje y profundidad de la bolsa. En la primera etapa del proyecto a todos los integrantes de la muestra se les hizo conocer y firmar el consentimiento informado, previa aprobación del Comité de Bioética. Se les realizó historia clínica, seriada periapical, índice de placa de

Sillness y Löe y medición de la profundidad de la bolsa periodontal. Se tomó la muestra de saliva para el estudio de la degradación fotoquímica de la proteína C reactiva y elección de un producto de degradación adecuado para su seguimiento. En la segunda etapa las muestras de saliva, tomadas a los pacientes previo al tratamiento periodontal, se inyectaron y se analizaron con un sistema modular Agilent 1100 LC-MSD. En la tercera etapa se completó el análisis de toda la muestra y se tomaron las muestras de saliva en los pacientes en etapa posoperatoria. En la cuarta etapa se obtendrán los niveles de proteína C reactiva posoperatoria y se compararán con los niveles obtenidos previo al tratamiento periodontal.

RESULTADOS

En la primera etapa se conformó la muestra con 30 individuos, 70% (21) varones y 30% (9) mujeres con una edad promedio de 42 años. Los resultados obtenidos del índice de placa fueron moderados en el 77% (23) y severos en el 23% (7) (Fig. 1). El registro de movilidad dentaria grado 1 en el 73% (22) con bolsas de 4 mm y sangrado al sondaje y grado 2 en el 27% (8) con bolsas mayores de 4 mm y sangrado al sondaje. (Fig. 2) Se realizó la muestra de saliva y se estudió la degradación fotoquímica de la proteína C reactiva para elegir un producto de degradación adecuado para su seguimiento con el método analítico seleccionado. Se corrió la muestra y se analizaron los productos encontrándose niveles de proteína C reactiva de 1,0 a 3,9 mg/dL. (Fig. 3 y 4)

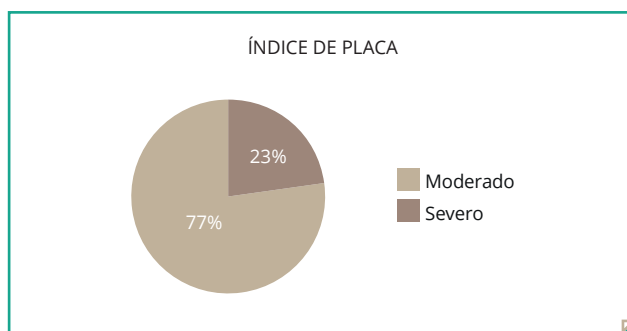


Figura 1. Índice de placa de Sillness y Löe

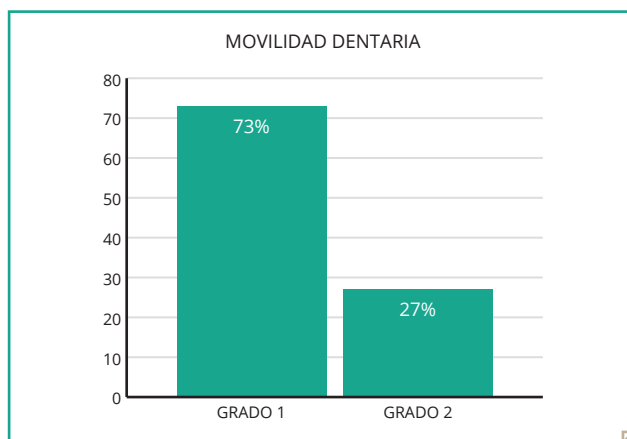


Figura 2. Registro de movilidad dentaria

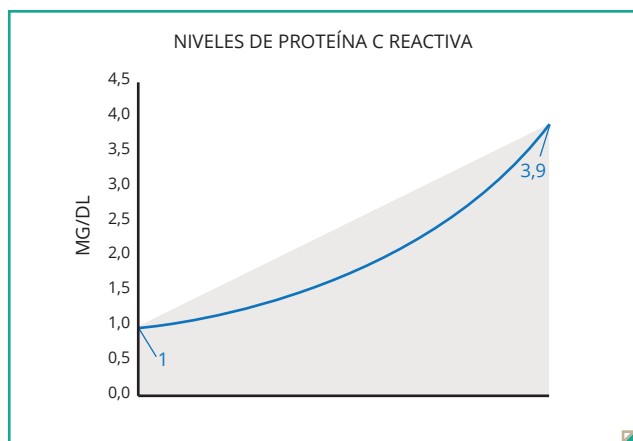


Figura 3. Niveles de proteína C reactiva de la muestra

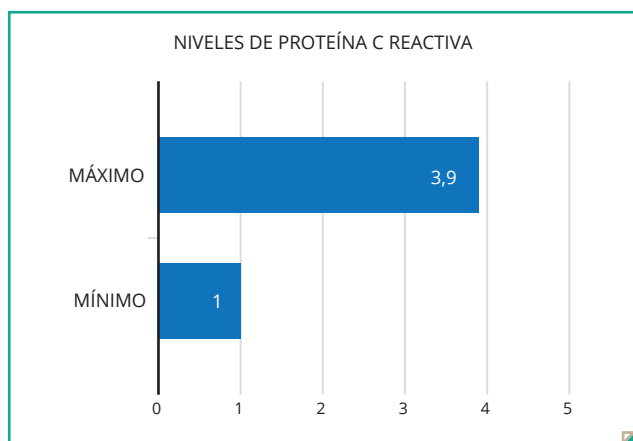


Figura 4. Niveles de proteína C reactiva de la muestra

DISCUSIÓN

Holtfreter y cols. (2013) cuantificaron la proteína C reactiva en un estudio de casos y controles, encontrando que los niveles de proteína C reactiva fueron significativamente mayores en los pacientes con periodontitis en comparación con los controles, lo que es significativo del papel que el proceso inflamatorio local induce sobre la respuesta de fase aguda a nivel sistémico (4). La American Heart Association publicó una declaración de Lockhart y cols. (2012), en donde afirma que existe evidencia para creer que los tratamientos periodontales reducen la inflamación sistémica y la disfunción del endotelio, mejorando la condición sistémica (5). En estudios recientes, se ha sugerido que la enfermedad periodontal aumenta el riesgo de enfermedad aterotrombótica, el mecanismo es en gran parte desconocido, Maekawa y cols. (2011), en un modelo experimental de ratón con enfermedad arteroesclerótica e infectados con microorganismos relacionados con la periodontitis, demostraron que la infección periodontal en sí no causa la arterioesclerosis, sino que la acelera mediante la inducción de inflamación sistémica y la inducción de alteraciones del metabolismo de los lípidos contribuyendo al desarrollo de la enfermedad coronaria. Asimismo, utilizando modelos experimentales con animales infectados con patógenos periodontales, se observó la formación de placas ateromatosas y un incremento en los marcadores de inflamación sistémica (6). Por otro lado, en una revisión sistemática realizada por Dietrich y cols. en el 2013 analizan la evidencia epidemiológica de la asociación entre enfermedad periodontal y enfermedades cardiovasculares. Ellos concluyen que existe evidencia que soporta que hay mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares en pacientes con

enfermedad periodontal, sin embargo, esta relación no se puede generalizar a todos los grupos poblacionales (7). Teeuw y cols. en el 2014 realizaron una revisión sistemática y un meta análisis en donde demuestran que el tratamiento periodontal mejora la función endotelial y reduce los biomarcadores de la enfermedad aterosclerótica, especialmente en aquellos pacientes que padecen de enfermedades cardiovasculares (8).

CONCLUSIONES

La medición de los valores de proteína C reactiva en pacientes con periodontitis crónica y alteraciones cardiovasculares antes de la terapia periodontal y después de ésta podría evidenciar la influencia directa de la enfermedad en dichos valores. Los tratamientos periodontales reducen la inflamación sistémica y la disfunción del endotelio, mejorando la condición sistémica. Se necesita terminar de analizar la muestra y correlacionar los resultados con los parámetros clínicos para poder arribar a conclusiones válidas, los resultados encontrados permiten sugerir que los valores de proteína C reactiva corresponde a grupo riesgo entre moderado y alto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Penumarthy S, Penmetsa GS, Mannem S. Assesment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol in periodontitis patients. *Journal of dentistry of Thehar University of medical sciences*. 2013; 17(1): p. 30-35
- 2- Galván E, Noguero B. *Patología periodontal y cardiovascular, su interrelación e implicaciones para la salud*. 1a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011
- 3- Barriga AG et al. El laboratorio y las muestras de saliva. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2016; 63 (1): 13-18
- 4- Holtfreter B, Empen K, Glaser S, Lorbeer R, Volzke H, Ewert R. Periodontitis is associated with endothelial dysfunction in a general population: a cross-sectional study. *Plos one*. 2013; 8(12): p. 1-10.
- 5- Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 2520-2544
- 6- Maekawa T, Kufer TA, Schulze-Lefert P. NLR functions in plant and animal immune systems: so far and yet so close. *Nat Immunol*. 2011 Aug 18;12(9):817-26. doi: 10.1038/ni.2083.
- 7- Dietrich T. et al. (2013). The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Periodontol*; 40 (Suppl. 14): S70- S84. doi: 10.1111/jcpe.12062
- 8- Teeuw WJ. et al. (2014). Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*; 41: 70-79. doi: 10.1111/jcpe.12171.