



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLÓGÍA CONSERVADORA**

“Asociación entre la severidad de la enfermedad periodontal y el nivel de riesgo cardiovascular, determinado por proteína C reactiva, en mujeres adultas chilenas”.

Claudia Denise Da Venezia Mujica

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTORA PRINCIPAL

Dra. Patricia Hernández Ríos

TUTORAS ASOCIADAS

Dra. Johanna Contreras Balbontín

Prof. Dra. Marcela Hernández Ríos

ASESORA

Dra. Alicia Morales Chvets

**Adscrito a Proyecto FIOUCh 17- 004
Santiago – Chile
2020**



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLÓGÍA CONSERVADORA**

“Asociación entre la severidad de la enfermedad periodontal y el nivel de riesgo cardiovascular, determinado por proteína C reactiva, en mujeres adultas chilenas”.

Claudia Denise Da Venezia Mujica

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTORA PRINCIPAL

Dra. Patricia Hernández Ríos

TUTORAS ASOCIADAS

Dra. Johanna Contreras Balbontín

Prof. Dra. Marcela Hernández Ríos

ASESORA

Dra. Alicia Morales Chvets

**Adscrito a Proyecto FIOUCh 17- 004
Santiago – Chile
2020**

AGRADECIMIENTOS

Para comenzar, quiero agradecer a mi familia por la ayuda y el apoyo incondicional durante estos años de carrera, por entenderme, darme mi espacio y cooperarme con lo que podían, desde escuchar mis problemas hasta ir de pacientes. Los amo mucho a todos.

También muchas gracias a Daniel por estar siempre ahí para mí, por aguantarme en mis momentos de estrés jaja, por darme ánimo, consejos, cariño y ayudarme siempre con todo, has sido muy importante en este proceso. A mi lumpen querido, Diego, Marite, Nicole, Nati, Pala, Fran, Cata y Pitu, les doy gracias por ser tan buenos amigos, genuinos e incondicionales. Tuve suerte de haberlos conocido y haber pasado estos años con su compañía, son los mejores!. Especialmente agradezco a mi compañero de muchas clínicas, Diego, por tu infinito compromiso, me encantó trabajar contigo y me llevo los mejores recuerdos.

Agradezco a mi tutora la dra. Patricia Hernández Ríos, por darme la oportunidad de ser ayudante y luego tesista con usted, por guiarme en este camino siempre con buena onda y excelente disposición. También doy gracias a las Dras. Johanna Contreras, Marcela Hernández y Alicia Morales, por ayudarme en la realización de esta tesis y resolver mis dudas de la mejor manera.

Gracias a Bernardita Parada y María José Salas, por su entrega y buena onda, siempre aportando alegría y ayuda en todo lo que podían. Además doy gracias a Jessica, del Laboratorio de Biología Periodontal, quien me enseñó y ayudó con mucha paciencia.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 Enfermedades cardiovasculares: epidemiología.....	3
2.2 Fisiopatología de las ECV.....	5
2.3 Proteína C reactiva y ECV	6
2.4 Enfermedades periodontales y ECV	7
a) mecanismo directo: Invasión bacteriana directa	8
b) Mecanismo indirecto: Mimetismo molecular/ reactividad cruzada	9
c) Mecanismo indirecto: Inflamación sistémica.....	9
2.5 Fluido crevicular gingival y PCR	11
2.6 Planteamiento del problema	12
3. HIPÓTESIS.....	13
4. OBJETIVOS.....	13
4.1 Objetivo general.....	13
4.2 Objetivos específicos	13
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
5.1 Diseño.....	14
5.2 Cálculo muestral	14
5.3 Selección de muestra y población en estudio	14
5.4 Examen y mediciones clínicas generales	15
5.5 Examen y mediciones periodontales	15
5.6 Calibración	16
5.7 Mediciones biológicas.....	17
5.8 Muestras de fluido gingival crevicular	17
5.9 Definición de los factores de riesgo cardiovascular y variables de desenlace	18
5.10 Plan de análisis de los datos.....	19
6. RESULTADOS.....	20
6.1 Características clínicas y sociodemográficas de la muestra	20
6.2 Mediciones de proteína C reactiva (PCR) sérica en los grupos de estudio ..	23

6.3 Mediciones de proteína C reactiva (PCR) en fluido gingival crevicular (FGC) en los grupos de estudio	25
6.4 Correlación entre niveles de proteína C reactiva (PCR) sérica y PCR en fluido gingival crevicular (FGC) obtenidas en los grupos de estudio.....	26
7. DISCUSION	28
8. CONCLUSIONES	37
9. BIBLIOGRAFÍA	38
10. ANEXOS	49
10.1 Consentimiento informado	49
10.2 Certificado de aprobación del estudio por el comité institucional de bioseguridad	54
10.3 Acta de aprobación del estudio por el comité de ética institucional	55
10.4 Registro clínico del estudio	58

1. RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en el mundo, siendo las mujeres jóvenes particularmente afectadas. La proteína C reactiva sérica de alta sensibilidad (PCR-as), marcador inflamatorio utilizado para determinar riesgo cardiovascular, podría vincular ECV y enfermedades periodontales (EP). El aumento de PCR sérica en presencia de EP, podría influir en el riesgo cardiovascular proporcionalmente al grado de inflamación gingival, mientras que la PCR en fluido gingival crevicular (FGC) podría constituir una forma no invasiva para asesoría de ECV.

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre severidad de la EP (gingivitis/periodontitis) y riesgo cardiovascular según PCR-as sérica, así como la relación entre concentraciones de PCR en suero y FGC, en mujeres chilenas.

Materiales y métodos: Estudio cuantitativo, analítico y transversal. Se reclutaron mujeres chilenas entre 18 y 44 años. Se les realizó una historia clínica, toma de muestras sanguíneas y de FGC, así como un examen clínico periodontal, clasificándolas en 3 grupos: sanas (n=37), gingivitis (n=39) y periodontitis (n=36). Se determinaron y asociaron niveles de PCR en suero y FGC. Además, se asoció la EP al riesgo cardiovascular según PCR-as sérica, ajustado por factores de riesgo cardiovascular clásicos (edad, nivel educacional, tabaquismo, índice de masa corporal, presión sanguínea, hemoglobina glicosilada y dislipidemia). El análisis estadístico se realizó con el programa STATA®12.0 ($p < 0.05$).

Resultados: No hubo diferencias significativas en la PCR-as sérica de mujeres con periodontitis (1.68 mg/L), gingivitis (1.30 mg/L) y sanas (1.25 mg/L) ($p = 0.82$). Todos los grupos presentaron riesgo cardiovascular moderado, sin asociación significativa entre severidad de la EP (gingivitis o periodontitis) con riesgo cardiovascular aumentado ($p > 0.05$).

Las mujeres con gingivitis y periodontitis tuvieron niveles significativamente mayores de PCR en FGC (1178.2 y 1131.2 pg/ml, respectivamente) que las sanas (157 pg/ml)

(ambos $p=0.00$), y existió una asociación significativa con niveles de PCR sérica en todos los grupos ($p=0.00$ todos).

Conclusiones: No hubo asociación entre severidad de la EP y niveles de PCR sérica o el riesgo cardiovascular. Las EP (gingivitis y periodontitis) se asociaron a mayores niveles de PCR en FGC, los cuales estaban significativamente relacionados con los niveles séricos de PCR.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Enfermedades cardiovasculares: epidemiología

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de desórdenes del corazón y los vasos sanguíneos (Lockhart y cols., 2012). Entre sus factores de riesgo tradicionales se encuentran la edad, sexo, alto nivel de colesterol total o de lipoproteínas de baja densidad (LDL), bajo nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL), presión arterial sistólica o diastólica alta, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo, antecedentes familiares de ECV, y bajo nivel socioeconómico (Lau y cols., 2016; Paquette y cols., 2007; Pletcher y Moran, 2017).

La principal preocupación en torno a las ECV es su alta prevalencia y mortalidad. Desde hace varios años se han posicionado como la principal causa de muerte en el mundo, principalmente, el infarto cardíaco y la enfermedad cerebrovascular. Se calcula que en 2012 murieron por ECV 17,5 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 14,1 millones se debieron a cardiopatía coronaria (infartos cardíacos) o a accidente cerebrovascular (Organización Mundial de la Salud, 2017).

En Chile la situación no es muy distinta. Las ECV son la primera causa de mortalidad en ambos sexos y representan el 27% del total de defunciones, donde nuevamente el infarto cardíaco y el accidente cerebrovascular son las causas más frecuentes, siendo responsables aproximadamente dos tercios del total de defunciones por ECV (Ministerio de Salud de Chile, 2017).

Debido al gran impacto que estas enfermedades generan en la salud pública, con la consecuente carga humana y económica que conllevan, Chile se ha planteado como meta sanitaria la prevención y el aumento de sobrevivencia ante estas enfermedades (Ministerio de Salud de Chile, 2011). Para llevar a cabo esta meta, se debe considerar que existen diferencias entre sexos en cuanto a epidemiología, fisiopatología y resultados clínicos de las diferentes ECV. En las últimas 2 décadas se ha dado énfasis a la investigación de ECV por sexo, lo que ha permitido una mejor comprensión de la fisiopatología de las enfermedades coronarias e

importantes conocimientos sobre aterosclerosis coronaria en mujeres (Mehta y cols., 2016).

Las características de la placa aterosclerótica difiere en el sexo femenino y los datos recientes han sugerido un mayor papel de la enfermedad microvascular en la fisiopatología de eventos coronarios en ellas (Mehta y cols., 2016). En las féminas las ECV se manifiestan a edades más elevadas que en los hombres, mientras que en ellos se distribuyen en un rango de edad más amplio (Instituto Nacional de Estadísticas. Chile, 2017). Está establecido que el riesgo de enfermedad cardíaca en mujeres menores de 45 años es más bajo que en hombres de la misma edad, pero durante el climaterio y a medida que son menos jóvenes, el riesgo de enfermedad cardíaca se vuelve similar entre sexos (Lau y cols., 2016; Ministerio de Salud de Chile, 2014).

En Chile, las mujeres jóvenes con infarto agudo al miocardio (IAM) tienen mayor mortalidad intrahospitalaria que los varones, especialmente en el grupo de menores de 55 años de edad (Ministerio de Salud de Chile, 2011; Nazzari y Alonso, 2013). Aun cuando las mujeres pueden presentar menor o igual riesgo cardiovascular (CV) que los hombres, se ven más gravemente afectadas cuando sufren un evento cardiovascular, especialmente las más jóvenes. Una situación similar exhibe la Asociación Americana del Corazón, la cual revela que las mujeres menores de 65 años con infarto agudo al miocardio tienen una tasa de reingreso hospitalario, en 30 días posterior al alta, casi 2 veces mayor en comparación con hombres de una edad similar (Mehta y cols., 2016). Adicionalmente, múltiples estudios han demostrado que las mujeres con síndromes coronarios agudos tienen menos probabilidades de ser tratadas con terapias médicas dirigidas por las guías, menos probabilidades de someterse a un cateterismo cardíaco, y menos probabilidades de recibir una reperfusión oportuna (Mehta y cols., 2016).

2.2 Fisiopatología de las ECV

Las ECV pueden clasificarse en cardiopatías coronarias, enfermedades cerebrovasculares, arteriopatías periféricas, cardiopatía reumática, cardiopatías congénitas, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca (Organización Mundial de la Salud, 2017). De éstas, las cardiopatías coronarias (principalmente el infarto cardíaco), enfermedades cerebrovasculares y arteriopatías periféricas son fenómenos agudos causados generalmente como consecuencia de la aterosclerosis, la cual es una enfermedad crónica y progresiva que afecta la pared de las arterias de mediano y gran calibre. Se caracteriza por la acumulación de lípidos en la pared arterial y la formación de placas ateroscleróticas que producen estrechamiento de las arterias. Frente a una fisura, erosión o rotura en su superficie, estas placas pueden formar un trombo que posteriormente podría impedir que la sangre fluya hacia el corazón o cerebro (Lahoz y Mostaza, 2007; Lumertz y cols., 2015; Organización Mundial de la Salud, 2017).

El proceso fisiopatológico de la aterosclerosis comienza con la retención de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) dentro de la túnica íntima arterial, lo que conduce a la activación de moléculas de adhesión de las células endoteliales. Esto permite que monocitos y otros leucocitos, se unan al epitelio del vaso sanguíneo, y a través de quimiocinas y proteínas quimioatrayentes, migren a la túnica íntima endotelial, donde los monocitos maduran a macrófagos tisulares. Dentro de la túnica íntima, los macrófagos internalizan ésteres de colesterol, transformándose en células espumosas capaces de secretar especies reactivas de oxígeno, citocinas inflamatorias y otros mediadores, que amplifican y mantienen las señales proinflamatorias. Además, producen metaloproteinasas de matriz que degradan la matriz extracelular y pueden facilitar la ruptura de la placa (Geovanini y Libby, 2018; Paquette y cols., 2007).

Paralelamente, los macrófagos que mueren por apoptosis forman el núcleo lipídico o "necrótico" de la placa ateromatosa, el cual está cubierto por una capa fibrosa que estabiliza a la placa y que caracteriza a la lesión aterosclerótica avanzada (Geovanini y Libby, 2018; Paquette y cols., 2007).

2.3 Proteína C reactiva y ECV

La proteína C reactiva (PCR) es un reactivo de fase aguda que se produce principalmente en el hígado en respuesta a injuria tisular, infección, inflamación y proliferación neoplásica (Schenkein y Loos, 2013; Yoshinaga y cols., 2017). Esta proteína es frecuentemente utilizada como un marcador de inflamación sistémica (De Backer, 2014; Schenkein y Loos, 2013), ya que está directamente involucrada en el aumento de la respuesta inflamatoria innata a través de la activación de la cascada del complemento, opsonización de células extrañas (Wohlfeil y cols., 2009), inducción de factores protrombóticos (como moléculas de adhesión proinflamatorias y proteína quimioatrayente de monocitos) e interfiere con la síntesis de óxido nítrico endotelial. Éstas características relacionan estrechamente a la PCR con ECV de origen aterosclerótico, pues su aumento sérico participaría en la formación y ruptura de placas de ateroma (Paquette y cols., 2007).

Uno de los principales determinantes del aumento de la vulnerabilidad de la placa ateromatosa es el adelgazamiento e inflamación de la capa fibrosa que cubre el núcleo de la placa. Dicha inflamación se manifiesta en parte, por el aumento de marcadores inflamatorios en la sangre, entre los cuales la PCR sérica ha demostrado ser un factor de riesgo independiente y un fuerte predictor de eventos cardiovasculares. Un estudio realizado en hombres sanos de mediana edad sin evidencia clínica de enfermedad, estableció que aquellos con niveles aumentados de PCR de alta sensibilidad tenían casi tres veces más riesgo de infarto agudo al miocardio y el doble de riesgo de accidente cerebrovascular a futuro (Ridker y cols., 1997).

La literatura sugiere que los niveles elevados de PCR pueden ser particularmente útiles para identificar individuos asintomáticos en alto riesgo de futuros eventos cardiovasculares, pero con niveles de colesterol promedio (De Backer, 2014). Por su parte, la Asociación Americana del Corazón, basada en un conjunto de estudios poblacionales, ha planteado 3 categorías de riesgo relativo de ECV según las concentraciones de PCR de alta sensibilidad sérica: <1.0 mg/ L indica bajo riesgo,

1.0 a 3.0 mg/ L un nivel de riesgo moderado y >3.0 mg/ L un alto riesgo de ECV (Pearson y cols., 2003).

2.4 Enfermedades periodontales y ECV

Las enfermedades periodontales (EP), constituyen un grupo de patologías inflamatorias gatilladas por el biofilm oral, entre las que destacan la gingivitis y la periodontitis (Carvajal, 2016). La gingivitis se caracteriza por la inflamación de la encía o gingiva sin la pérdida de tejidos de inserción dental, mientras que la periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte dental (Gamonal y cols., 2010; Wohlfeil y cols., 2009).

Las EP representan un importante problema de salud pública por su alta prevalencia a nivel mundial y nacional. En nuestro país, los niños presentan una alta frecuencia de gingivitis que aumenta con la edad, y en los adolescentes ya existe evidencia de destrucción de tejidos periodontales, la cual aumenta de forma considerable en la población adulta y adulta mayor (Carvajal, 2016; Organización Mundial de la Salud, 2017). La periodontitis es la enfermedad crónica inflamatoria más común que se observa en humanos, afectando casi a la mitad de los adultos del Reino Unido y Estados Unidos. Sus secuelas están relacionadas con la pérdida dentaria, discapacidad, disfunción masticatoria y estado nutricional deficiente secundario. También puede comprometer el habla, reducir la calidad de vida y es una carga creciente para la economía (Carvajal, 2016).

Además, la periodontitis ha sido fuertemente asociada con varias condiciones y enfermedades sistémicas como diabetes, parto prematuro y algunas ECV, tales como infarto agudo al miocardio y enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (Carvajal, 2016; Kinane y Lowe, 2000; Paquette y cols., 2007; Tonetti y Van Dyke, 2013). En efecto, diversas revisiones sistemáticas y meta análisis han catalogado a la periodontitis como un factor de riesgo independiente y no tradicional de enfermedades cardiovasculares, particularmente en adultos jóvenes menores de 45 años (Mustapha y cols., 2007; Paraskevas y cols., 2008).

Dicha asociación entre EP y ECV podría explicarse por la presencia de algunos factores de riesgo comunes entre ambas enfermedades, como la edad, el bajo nivel socioeconómico, el estrés y el tabaquismo (Paquette y cols., 2007). Además, existen algunas vías fisiopatológicas, con mecanismos tanto directos como indirectos, que podrían potencialmente explicar esta relación.

a) Mecanismo directo: invasión bacteriana directa

La bacteremia que se origina en la boca es un evento común, que se describe durante actos como la masticación o el cepillado de los dientes, y que ocurriría varias veces al día y especialmente en individuos con algún grado de gingivitis o periodontitis (Papapanou y cols., 2016).

El saco periodontal es un área de alto potencial y relevancia para fenómenos ateroscleróticos. Las regiones ulceradas del saco periodontal favorecen el paso de microorganismos periodontales al torrente sanguíneo, extracelularmente o dentro de células fagocíticas, los cuales se depositan en la placa ateromatosa o invaden células endoteliales induciendo disfunción endotelial. Desde hace varios años, diversos estudios han demostrado la presencia de bacterias o componentes bacterianos periodontales en células endoteliales o placas ateromatosas humanas (Chiu, 1999; David W. Paquette y cols., 2007; Papapanou y cols., 2016; Reyes y cols., 2013). De este modo, Chiu B. analizó muestras de placas ateromatosas carotídeas humanas y demostró la presencia de *C. pneumoniae*, citomegalovirus, virus del herpes simple-1, *S. sanguis*, y *P. gingivalis*, siendo este último un importante patógeno periodontal (Chiu, 1999). Haraszthy, quien incluyó en su análisis de placas ateromatosas un mayor número de periodontopatógenos (tales como *B. forsythus*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* y *P. intermedia*), observó que el 44% de los 50 ateromas estudiados eran positivos para al menos uno de estos microorganismos (Haraszthy y cols., 2000).

b) Mecanismo indirecto: mimetismo molecular/ reactividad cruzada

Se cree que el mimetismo molecular se produce cuando la similitud de secuencia entre los péptidos extraños y los autopéptidos producen la activación cruzada de las células T o B autorreactivas, lo que puede conducir a la patología de los tejidos o a la autoinmunidad (Papapanou y cols., 2016).

Las proteínas de shock térmico bacterianas son las principales determinantes antigénicas durante la infección, y su expresión por parte de células endoteliales puede ser inducida por una variedad de factores. Es posible que el sistema inmune no pueda diferenciar entre proteínas de shock térmico propias y bacterianas. De hecho, frente a la chaperona molecular GroEL, presente en *P. gingivalis* y otras bacterias periodontales, podrían activarse células T con reactividad cruzada para proteínas de shock térmico de células endoteliales humanas, produciendo disfunción endotelial e induciendo el desarrollo de aterosclerosis (Papapanou y cols., 2016; Seymour y cols., 2007). Evidencia de esto es el hallazgo de células T con reactividad cruzada en tejidos periodontales enfermos, sangre periférica y lesiones ateroscleróticas (Papapanou y cols., 2016).

Estudios experimentales en animales también apoyan la hipótesis de la mímica molecular y le asocian un rol en el aceleramiento de la aterosclerosis. Los ratones con déficit de apolipoproteína-E y posteriormente inmunizados con *P. gingivalis*, presentaron un mayor tamaño de la placa aterosclerótica, proporcional a la carga de *P. gingivalis* aplicada. Además, se detectaron anticuerpos para proteínas de shock térmico endoteliales en las lesiones ateromatosas y niveles séricos elevados de anticuerpos anti-GroEL en relación al área de superficie de la placa ateromatosa (Ford y cols., 2007; Li y cols. , 2002).

c) Mecanismo indirecto: inflamación sistémica

La inflamación periodontal conllevaría a un estado de inflamación sistémica, que podría contribuir a la formación y ruptura de la placa aterosclerótica, generando una

eventual trombosis, ya que la inflamación regula la fragilidad de la capa fibrosa y la trombogenicidad de la placa aterosclerótica (Papapanou y cols., 2016).

La inflamación sistémica de origen periodontal puede ser evidenciada por el aumento plasmático de PCR, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleuquinas y otros marcadores inflamatorios que se asocian a disfunción endotelial y eventos cardiovasculares (Lumertz y cols., 2015). Estos factores inflamatorios promueven cambios en la permeabilidad endotelial y alteran su función, produciendo la expresión de moléculas de adhesión endotelial y posteriormente, migración celular. Además, afectan el metabolismo de la matriz extracelular arterial (a través de metaloproteinasas de matriz), estimulan la síntesis y liberación de factores procoagulantes y reducen la biodisponibilidad de óxido nítrico. Este último es fundamental en el proceso antiesclerótico, al promover la vasodilatación, e inhibir la agregación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas (Lumertz y cols., 2015).

En relación a la PCR, diversas investigaciones y revisiones sistemáticas muestran niveles consistentemente elevados de esta proteína en pacientes con periodontitis, en comparación a controles sanos (D'Aiuto y cols., 2013; Paraskevas y cols., 2008; Schenkein y Loos, 2013). En un estudio realizado por Amabile y cols, se observó que pacientes con lesiones ateromatosas en arterias coronarias, evidenciadas mediante angiografía, exhibían una periodontitis más severa que los controles sin lesiones, mientras que la severidad de la EP también se correlacionó con la extensión angiográfica de las lesiones coronarias y mayores niveles séricos de PCR (Amabile y cols., 2008). Por lo tanto, podría ser posible que los niveles crónicamente elevados de PCR en pacientes con periodontitis exacerbaran el curso de los procesos inflamatorios en las lesiones ateroscleróticas, aumentando así el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (Paraskevas y cols., 2008).

No solo la periodontitis produciría un aumento de PCR en sangre, sino que también algunos estudios han expuesto que pacientes con gingivitis pueden tener valores de PCR séricos más altos que pacientes periodontalmente sanos. A pesar de existir menos reportes en pacientes con gingivitis, la mayoría de éstos registran valores

más altos de PCR sérica en el grupo con periodontitis, decayendo progresivamente en el grupo con gingivitis y sanos (Bansal y cols., 2014; Kumari y cols., 2014; Podzimek y cols., 2015). Bansal y cols. y Podzimek y cols. por ejemplo, compararon niveles séricos de PCR en individuos con salud gingival, gingivitis y periodontitis, reportando los valores más bajos de esta proteína en sujetos sanos y los más altos en sujetos con periodontitis (Bansal y cols., 2014; Podzimek y cols., 2015).

Asimismo, existe evidencia moderada que apoya la existencia de un efecto positivo de la terapia periodontal en la reducción de los niveles séricos de PCR, reportándose una variación de este biomarcador desde niveles altos, o de riesgo de ECV, a niveles "normales" o bajos después de realizada la terapia periodontal (D'Aiuto y cols., 2013; Hasturk y Kantarci, 2015; Lumertz y cols., 2015; Patil y Desai, 2013).

Se ha descrito que la etnia también podría afectar los niveles de PCR sérica, lo cual adquiere relevancia al momento de comparar estudios en diferentes poblaciones (Podzimek y cols., 2015) y realza la importancia de realizar investigaciones de este tipo en población chilena, inexplorada en el tema hasta el momento.

2.5 Fluido crevicular gingival y PCR

Los tejidos conectivos del periodonto son altamente vascularizados, lo cual facilita la migración de componentes moleculares y celulares de la sangre a los tejidos periodontales. El FGC es un exudado del suero que se encuentra en el surco gingivodentario, y que además de moléculas producidas localmente, contiene componentes moleculares (factores del complemento y anticuerpos) y celulares (neutrófilos y células plasmáticas) de la respuesta inmune, lo cuales son necesarios para prevenir la invasión de tejidos por bacterias de la placa subgingival (Kinney y cols., 2014; Megson y cols., 2010; Taylor y Preshaw, 2016).

La PCR también ha sido detectada en el fluido gingival crevicular (FGC), especialmente en pacientes con enfermedad periodontal (Fitzsimmons y cols., 2010; Kinney y cols., 2014; Kumari y cols., 2014). Mientras que la literatura sugiere

que la PCR presente en FGC es mayor en sujetos con periodontitis en comparación a aquellos periodontalmente sanos, la posibilidad de que esto ocurra en sujetos con gingivitis aún no está bien esclarecida y ha sido poco estudiada (Fitzsimmons y cols., 2009; Kumari y cols., 2014; Pradeep y cols., 2010).

Tampoco está claro el origen de la PCR en el FGC. Además de su producción en el hígado, esta proteína posee una síntesis extrahepática, pudiendo ser sintetizada, total o parcialmente, por distintos tipos celulares presentes en el periodonto, como linfocitos o monocitos del hueso alveolar (Megson y cols., 2010). Megson y cols. (2010), determinaron que el origen de la PCR presente en FGC no se explicaba por una producción local y sugirieron que ésta derivaba del suero, de modo que los niveles de esta proteína en dicho fluido podrían estar correlacionados con sus niveles séricos y ser capaces de reflejar un estado de inflamación sistémica. Esto último ha sido respaldado por otros autores, quienes reportan una correlación positiva entre los niveles de PCR en FGC y en suero (Kumari y cols., 2014; Pradeep y cols., 2010). De comprobarse lo anterior, la recolección de FGC podría constituir un método simple y no invasivo de detección de inflamación sistémica (Megson y cols., 2010), o un nuevo método de apoyo en la asesoría de riesgo cardiovascular.

2.6 Planteamiento del problema

A pesar de la alta prevalencia e impacto, sistémico y oral, que tienen las enfermedades cardiovasculares y periodontales, los estudios acerca de las cantidades de PCR en FGC y suero, en relación al estado o severidad del daño periodontal, así como su asociación al riesgo de enfermedad cardiovascular, aún son escasos y controversiales; especialmente en un grupo etario particularmente afectado, como son las mujeres chilenas.

Lo anterior nos llevó a investigar la asociación entre la severidad de la enfermedad periodontal (gingivitis/ periodontitis) y el nivel de riesgo cardiovascular, determinado por PCR sérica, en mujeres adultas chilenas menores de 45 años; así como la posible correlación entre los niveles de esta proteína presentes en suero y en FGC.

3. HIPÓTESIS

El nivel de riesgo cardiovascular, medido a través de los valores de proteína C reactiva en suero, es mayor en mujeres adultas menores de 45 años que padecen enfermedades periodontales de mayor severidad (periodontitis) que en aquellas mujeres que presentan gingivitis o un estado de salud periodontal. Los niveles de proteína C reactiva en fluido gingival crevicular están asociados con la severidad de la enfermedad periodontal y con los niveles séricos de este mediador.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar la asociación entre la severidad de la enfermedad periodontal y el riesgo cardiovascular, medido a través de los valores de proteína C reactiva (PCR) en suero; y secundariamente, la asociación con los valores de este mediador en fluido gingival crevicular (FGC), en mujeres adultas menores de 45 años que acudan por atención a la Clínica Odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

4.2 Objetivos específicos

- a) Determinar y asociar los niveles de PCR en suero y FGC de mujeres adultas menores de 45 años que presenten periodontitis, gingivitis o un estado de salud periodontal, y que acudan por atención a la Clínica Odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.
- b) Identificar los niveles de riesgo cardiovascular, determinados por los niveles séricos de PCR, ante la presencia conjunta de gingivitis/ periodontitis y otros factores de riesgo clásicos de enfermedades cardiovasculares, en mujeres adultas menores de 45 años que acudan por atención a la Clínica Odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Diseño

Se realizó un estudio de tipo cuantitativo, analítico y de corte transversal.

5.2 Cálculo muestral

El cálculo del tamaño muestral se realizó teniendo en cuenta que la literatura estima que el resultado (“*outcome*” primario) definido por PCR de alta sensibilidad superior o igual a 3 mg/L en el suero de sujetos con periodontitis es cercano al 62% (Noack y cols., 2001). En grupos controles se ha calculado, en cambio, que la PCR sérica alta se presenta en aproximadamente un 30% de la población. Así, y considerando un nivel de confianza del 95% y poder estadístico del 80%, el tamaño de la muestra total estimado para la suma de los tres grupos de estudio (controles sanos, periodontitis y gingivitis) es de 111 individuos, con un “n” de 37 participantes por grupo.

5.3 Selección de muestra y población en estudio

Se realizó una técnica de muestreo por conveniencia en la cual se reclutaron individuos que consulten por atención dental en la Clínica Odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, que abarca pacientes provenientes de diversos sectores de Santiago, entre los años 2017 y 2019. A las voluntarias que cumplían con los criterios de inclusión se les invitó a participar del estudio y debieron firmar un consentimiento informado (Anexo 10.1), previamente aprobado por el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: mujeres chilenas entre 18 y 44 años de edad, que posean al menos 12 dientes en boca. Se excluyeron aquellas que padecían historia de ECV, aterosclerosis, hipertensión arterial, enfermedades inflamatorias agudas y diabetes; presencia de periodontitis apical concomitante;

embarazadas; así como mujeres que hayan recibido tratamiento periodontal o tratamiento antiinflamatorio, antibiótico o inmunomodulador dentro de los 6 meses previos al estudio.

El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Bioseguridad (Anexo 10.2) y el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de Universidad de Chile (Anexo 10.3), y se realizó de acuerdo a las normas establecidas por la legislación chilena vigente y la declaración de Helsinki.

5.4 Examen y mediciones clínicas generales

Se realizó una anamnesis clínica, cuyos datos fueron registrados en una ficha especialmente diseñada para el estudio (Anexo 10.4). Ésta última incluyó datos autorreportados relacionados con la edad; historia médica personal y factores de riesgo cardiovascular (CV) clásicos (nivel educacional/socioeconómico, tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes). Los fumadores fueron divididos en 2 categorías: no fumadores y fumadores actuales de tabaco en cualquiera de sus formas (cigarros, cigarrillos y pipas).

Se consignaron mediciones antropométricas y de presión arterial de las participantes, realizadas por un operador especializado y calibrado. El índice de masa corporal (IMC) se calculó en base al peso (kg) dividido por la altura al cuadrado. Además, se realizaron 2 mediciones de presión arterial sanguínea luego de un descanso de 5 minutos al menos, en una posición sentada y utilizando un esfigmomanómetro digital. Los promedios de ambas mediciones fueron utilizados para la realización de los análisis estadísticos.

5.5 Examen y mediciones periodontales

A todas las participantes se les realizó un examen clínico periodontal, el cual fue realizado por 3 investigadores previamente calibrados.

Utilizando un espejo intraoral y una sonda periodontal manual carolina del norte (Hufriedy, Chicago, IL, USA), a cada individuo se le realizó un examen de boca completa donde se consignó el índice gingival (IG) en 4 sitios por diente (mesiovestibular, mediovestibular, distovestibular y mediolingual o palatino), así como el índice de sangrado al sondaje (SS), la profundidad al sondaje (PS) y nivel de inserción clínica (NIC) en 6 sitios por diente: mesiovestibular, mediovestibular, distovestibular; mesiolingual, mediolingual y distolingual o palatino.

El índice dicotómico de sangrado del surco se define como el porcentaje de sitios que sangran hasta 15 segundos después de introducir una sonda periodontal hasta el fondo del surco gingivo-dentario.

La PS fue registrada como la distancia en milímetros desde el margen gingival hasta la base del surco gingivo-dentario, y el NIC se definió como la distancia en milímetros desde la unión amelo-cementaria hasta la base del surco gingivo-dentario.

Las mujeres fueron clasificadas según su estado periodontal en los siguientes grupos:

- Sanas: PS <4mm, IG <1
- Gingivitis: PS <4mm, IG ≥1
- Periodontitis: ≥5 dientes con PS ≥4mm, NIC ≥1mm, SS >20%.

Además, se les solicitó un set de radiografías retroalveolares periapicales totales a cada una de las participantes del estudio, para identificar la presencia de reabsorción ósea marginal y descartar la existencia de lesiones periapicales.

5.6 Calibración

Se realizó una calibración intra e interoperador a los dentistas que realizaron las mediciones periodontales, a través de pruebas de repetibilidad que se efectuaron en una muestra de 4 personas. Los 4 sujetos fueron sometidos a 2 examinaciones

periodontales con 14 días de separación. En cada examinación se evaluaron los niveles de PS, NIC e IG, aceptándose un kappa mayor o igual al 80%.

5.7 Mediciones biológicas

Un operador especializado obtuvo muestras de sangre en ayunas de al menos 8 horas de las participantes del estudio, a través de la punción venosa de la vena antecubital. Para ello, se aplicó un torniquete entre 1 a 2 pulgadas sobre la fosa antecubital. Luego de la desinfección del sitio, la muestra fue tomada con una jeringa de aguja de calibre 24. El torniquete fue liberado a medida que comenzó el flujo de sangre. Luego de obtener aproximadamente 3 ml de sangre, se colocó una bola de algodón estéril en el sitio de punción, y la aguja fue retirada. Se indicó a las participantes aplicar una leve presión digital en el sitio por unos minutos para evitar la salida de sangre.

Las muestras fueron enviadas al laboratorio del Hospital Clínico de la Universidad de Chile para las mediciones séricas de porcentaje de hemoglobina glicosilada (HbA1c), niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) y perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, y triglicéridos).

5.8 Muestras de fluido gingival crevicular

Las muestras de FGC fueron realizadas por 3 investigadores previamente calibrados, y fueron obtenidas a partir de 4 sitios por cada participante: el sitio con la mayor PS de cada uno de los cuadrantes, en el caso de las mujeres con periodontitis; el sitio con el IG más severo por cuadrante en el caso de las participantes con gingivitis; y un sitio en cada cuadrante con PS <4 mm y sin sangrado al sondaje, en participantes sanas.

El método de recolección de FGC se realizó de acuerdo a lo reportado en el trabajo de Hernández y cols. (2009) (Hernández y cols., 2009). Luego de aislar el diente con tómulas de algodón, la placa supragingival fue removida con curetas Gracey (Hu-

Friedy®, Chicago, IL, USA), sin tocar la encía marginal. El sitio crevicular fue secado suavemente con el aire de la jeringa triple proveniente del sillón dental. El FGC fue colectado con tiras de papel (Periopaper®, ProFlow, Amityville, NY, USA), colocadas en el surco o saco periodontal hasta sentir una leve resistencia, por 30 segundos. Las tiras contaminadas con sangre o saliva fueron excluidas de las muestras.

El fluido fue eluido y almacenado a -80° C hasta su análisis. Los niveles de PCR fueron determinados con inmunoensayo multiplex (Magnetic Luminex Assay, R&D Systems®, Minneapolis, MN, USA) en una plataforma Luminex (Magpix®, Millipore, St. Charles, MO), de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. .

5.9 Definición de los factores de riesgo cardiovascular y variables de desenlace

La variable de desenlace primaria (“outcome primario”) fue definida como la presencia de PCR-as >3 mg/L (riesgo cardiovascular alto) y secundariamente, se consideró la presencia de PCR-as ≥ 1 mg/L (riesgo cardiovascular moderado - alto). Además, se determinaron los niveles de PCR en FGC, expresados en pg/ml.

Se consignó como dislipidemia cuando el colesterol total ≥ 200 mg/dL, HDL < 40 mg/dL, LDL ≥ 130 mg/dL o triglicéridos ≥ 150 mg/dL (McMahan y cols., 2007). Se consideró sobrepeso cuando $25 \leq \text{IMC} < 30$ kg/m², y obesidad cuando $\text{IMC} \geq 30$ kg/m² (Benguigui y cols., 2010). Se consignó como hipertensión arterial (HTA) cuando el promedio de presión arterial sistólica fue ≥ 140 mmHg y/o el promedio de presión arterial diastólica fue ≥ 90 mmHg. El tabaquismo fue categorizado en fumadores o no fumadores, y también se consideraron los valores de hemoglobina glicosilada, edad y nivel educacional de la participante.

5.10 Plan de análisis de los datos

La descripción de las variables de estudio se obtuvo a través de las medidas de frecuencia absoluta y relativa (porcentaje) para el caso de las variables categóricas: presencia o ausencia de tabaquismo, HTA y dislipidemia; medianas y recorridos intercuartílicos (RIC), en el caso de la edad, nivel educacional, IMC, hemoglobina glicosilada, parámetros periodontales (IG, SS, PS y NIC) y PCR. Para probar normalidad en las variables continuas se utilizó la prueba de Shapiro–Wilk y para ver asociación entre variables categóricas se utilizó la prueba Chi cuadrado.

Los niveles de PCR en suero y FGC se analizaron entre los grupos de estudio mediante test de K-Wallis y se asociaron entre sí mediante correlación de Spearman.

Para el análisis de asociación de las variables en relación a la presencia de PCR-as ≥ 1 mg/L (riesgo cardiovascular moderado- alto) o PCR-as > 3 mg/L (riesgo cardiovascular alto), se procedió a la realización de un modelo de regresión logística bivariado y multivariado. Los modelos se construyeron ingresando el ajuste de covariables progresivamente, comenzando con factores de riesgo cardiovascular clásicos y un ajuste "paso a paso" ("stepwise regresión").

La información recopilada fue transcrita a una planilla de cálculo Excel para Windows® 2012 y para los análisis estadísticos se utilizó el Programa STATA®12.0.

6. RESULTADOS

De un total de 130 pacientes evaluadas, 114 de ellas cumplieron los criterios de inclusión, 2 no acudieron a la toma de medidas antropométricas, muestras sanguíneas y muestras de FGC, por lo que finalmente se incluyeron un total de 112 participantes para este estudio.

6.1 Características clínicas y sociodemográficas de la muestra

Los parámetros demográficos, mediciones clínicas generales y hematológicas del grupo de mujeres sanas (n=37), con gingivitis (n=39) y periodontitis (n=36) se muestran en la Tabla 1. En ella se observa que la edad varió entre los grupos, arrojando significativamente mayores valores en las voluntarias con periodontitis (mediana= 29.1 años, RIC= 5.9) en relación al grupo gingivitis (mediana= 26.2 años, RIC= 6.3) ($p<0.008$). El nivel educacional se distribuyó sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.08$), predominando la educación superior en los tres los grupos. A pesar de que el consumo de tabaco fue mayor en el grupo periodontitis (sanas n=9, 24.3%; gingivitis n=9, 23%; periodontitis n=11, 30.5%), no hubo diferencias significativas entre los grupos ($p=0.73$). Por otra parte, los valores de las medianas del IMC fueron en aumento desde el grupo de mujeres sanas (21.2 kg/m², RIC= 2.9), hacia aquellas que padecían gingivitis (23.8 kg/m², RIC= 4.3) y periodontitis (24.4 kg/m², RIC= 6.3), obteniéndose diferencias significativas entre el grupo con gingivitis y sanas ($p<0.008$). La presión sanguínea varió dentro de valores normales en la mayoría de las participantes, excepto en 2 mujeres (5.6%) pertenecientes al grupo periodontitis en que se detectó presión arterial levemente elevada al momento de la medición, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.11$). La dislipidemia varió entre los grupos, con los valores más altos en el grupo con periodontitis (n=14, 38,9%), seguido del grupo de mujeres sanas (n=10, 27%) y menor en el grupo con gingivitis (n=8, 20.5%), sin embargo no presentó diferencias significativas entre los grupos ($p=0.20$). La hemoglobina glicosilada, por su parte, fue estadísticamente mayor en las

participantes con periodontitis (mediana= 5.3%, RIC= 0.3) que en las con gingivitis (mediana= 5.1%, RIC= 0.4) ($p<0.008$).

Tabla 1. Parámetros demográficos, mediciones clínicas generales y mediciones hematológicas de las participantes sanas, con gingivitis y periodontitis.

Variable	Sanas (n=37)	Gingivitis (n=39)	Periodontitis (n=36)	p
Edad [años, mediana (RIC)]	26.3 (5)	26.2 (6.3)	29.1 (5.9)**	0.02*
Nivel educacional (mediana)	Educación superior	Educación superior	Educación superior	0.08
Tabaquismo [n (%)]	9 (24.3%)	9 (23%)	11 (30.5%)	0.73
IMC [kg/m ² , mediana (RIC)]	21.2 (2.9)	23.8 (4.3)***	24.4 (6.3)	0.00*
HTA [n, (%)]	0	0	2 (5.6%)	0.11
Dislipidemia [n (%)]	10 (27%)	8 (20.5%)	14 (38.9%)	0.20
HbA1c [% , mediana (RIC)]	5.2 (0.1)	5.1 (0.4)	5.3 (0.3)**	0.01*

Los valores fueron expresados en mediana (recorrido intercuartílico) y en frecuencia absoluta (%). IMC: índice de masa corporal, HTA: hipertensión arterial, HbA1c: hemoglobina glicosilada, p : valor p . *Valor p estadísticamente significativo $p<0.05$. **Post hoc test de Kruskal- Wallis en comparación al grupo gingivitis, $p<0.008$. ***Post hoc test de Kruskal- Wallis en comparación al grupo de mujeres sanas, $p<0.008$.

Los parámetros clínicos periodontales en relación a cada grupo de estudio se observan en la Tabla 2. El índice gingival (IG) y el sangrado al sondaje (SS) fueron significativamente mayores en mujeres que presentaban gingivitis (mediana IG= 1.1, RIC= 0.3; mediana SS= 33.9%, RIC= 11.3; $p=0.00$) y periodontitis (mediana IG= 1, RIC= 0.3; mediana SS= 40.35%, RIC= 24.45; $p=0.00$) en comparación a aquellas sanas (mediana IG= 0.6, RIC= 0.5; mediana SS= 17.9%, RIC= 15.6). La profundidad al sondaje (PS) y el nivel de inserción clínico (NIC), por otro lado, fueron significativamente mayores en el grupo con periodontitis (mediana PS= 2.47 mm, RIC= 0.29; mediana NIC= 0.99 mm, RIC= 0.65) que en los grupos de mujeres sanas (mediana PS= 2.07 mm, RIC= 0.25; mediana NIC= 0.56 mm, RIC= 0.5; $p=0.00$) y con gingivitis (mediana PS= 2.06 mm, RIC= 0.23; mediana NIC= 0.39 mm, RIC=

0.39; $p=0.00$).

Tabla 2. Parámetros clínicos periodontales de las participantes sanas, con gingivitis y periodontitis.

Variable	Sanas	Gingivitis	Periodontitis	p
IG [mediana (RIC)]	0.6 (0.5)	1.1 (0.3)	1.0 (0.3)	S-G: 0.00* S-P: 0.00* G-P: 0.03
SS [% , mediana (RIC)]	17.9 (15.6)	33.9 (11.3)	40.35 (24.45)	S-G: 0.00* S-P: 0.00* G-P: 0.08
PS [mm, mediana (RIC)]	2.07 (0.25)	2.06 (0.23)	2.47 (0.29)	S-G: 0.49 S-P: 0.00* G-P: 0.00*
NIC [mm, mediana (RIC)]	0.56 (0.5)	0.39 (0.39)	0.99 (0.65)	S-G: 0.03 S-P: 0.00* G-P: 0.00*

Todos los valores fueron expresados en mediana (recorrido intercuartílico). IG: índice gingival, SS: sangrado al sondaje, PS: profundidad al sondaje, NIC: nivel de inserción clínica, mm: milímetros, S-G: comparación entre grupo sanas y gingivitis, S-P: comparación entre grupo sanas y periodontitis, G-P: comparación entre grupo gingivitis y periodontitis. p : valor p . *Post hoc test de Kruskal- Wallis, $p<0.008$.

Los parámetros clínicos periodontales de los sitios utilizados para la obtención de muestras de FGC en los distintos grupos de estudio se muestran en la tabla 3. El IG de los sitios muestreados fue mayor para el grupo con gingivitis (mediana= 1.75, RIC= 0.5), seguido del grupo con periodontitis (mediana= 1.25, RIC= 0.5) y por último el grupo de participantes sanas (mediana= 0, RIC= 0.3), con diferencias significativas entre los 3 grupos ($p=0.00$ en todos). El SS fue significativamente mayor en los sitios de los grupos con gingivitis y periodontitis (mediana= 1 en ambos, RIC= 0 y 0.3 respectivamente) en comparación al grupo de mujeres sanas (mediana= 0, RIC= 0; $p=0.00$ en ambos); mientras que la PS y el NIC fueron significativamente mayores en los sitios de las mujeres con periodontitis (mediana PS= 4.1 mm, RIC= 0.5; mediana NIC= 1.9 mm, RIC= 1.1) que en los de mujeres con gingivitis (mediana PS= 2.25 mm, RIC= 0.3; mediana NIC= 0.25 mm, RIC= 0.25) y sanas (mediana PS= 2 mm, RIC= 0.3; mediana NIC= 0.5 mm, RIC= 0.5) con un

$p=0.00$ en ambos.

Tabla 3. Parámetros clínicos periodontales de los sitios en que se obtuvieron las muestras de fluido gingival crevicular (FGC) de las participantes sanas, con gingivitis, y periodontitis.

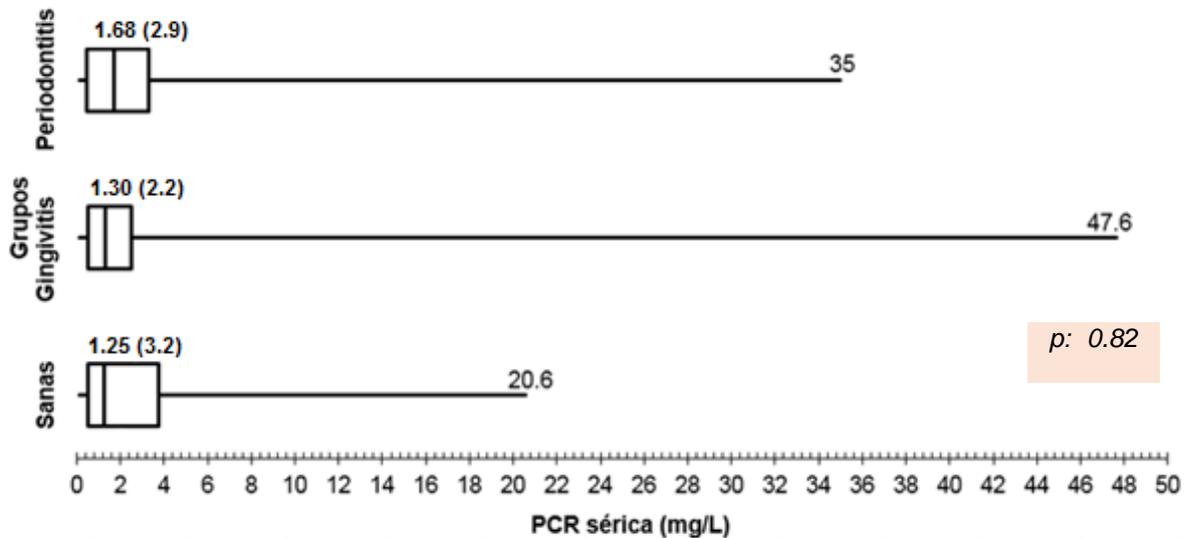
Variable	Sanas	Gingivitis	Periodontitis	p
IG [mediana (RIC)]	0 (0.3)	1.75 (0.5)	1.25 (0.5)	S-G: 0.00* S-P: 0.00* G-P: 0.00*
SS [mediana (RIC)]	0 (0)	1 (0)	1 (0.3)	S-G: 0.00* S-P: 0.00* G-P: 0.17
PS [mm, mediana (RIC)]	2 (0.3)	2.25 (0.3)	4.1 (0.5)	S-G: 0.01 S-P: 0.00* G-P: 0.00*
NIC [mm, mediana (RIC)]	0.5 (0.5)	0.25 (0.25)	1.9 (1.1)	S-G: 0.04 S-P: 0.00* G-P: 0.00*

Todos los valores fueron expresados en mediana (recorrido intercuartílico). Se utilizaron los promedios por paciente de los sitios en que se obtuvieron muestras de FGC. IG: índice gingival, SS: sangrado al sondaje, PS: profundidad al sondaje, NIC: nivel de inserción clínica, mm: milímetros, S-G: comparación entre grupo sanas y gingivitis, S-P: comparación entre grupo sanas y periodontitis, G-P: comparación entre grupo gingivitis y periodontitis. p : valor p . *Post hoc test de Kruskal- Wallis, $p<0.008$.

6.2 Mediciones de proteína C reactiva (PCR) sérica y análisis de riesgo cardiovascular en los grupos de estudio

Los niveles de PCR sérica en los grupos de participantes sanas, con gingivitis y periodontitis se muestran en el Gráfico 1. La mediana de PCR sérica en el grupo de mujeres con gingivitis (1.30 mg/L, RIC= 2.2) fue similar al de las mujeres sanas (1.25 mg/L, RIC= 3.2), mientras que la mediana de PCR sérica del grupo con periodontitis fue levemente más alta (1.68 mg/L, RIC= 2.9). Sin embargo, todas variaron dentro del rango de riesgo cardiovascular moderado y sus diferencias numéricas no alcanzaron la significancia estadística ($p=0.82$).

Gráfico 1. Niveles de Proteína C reactiva (PCR) sérica en los grupos de participantes sanas, con gingivitis y periodontitis.



PCR: proteína C reactiva, mg: miligramos, L: litro, p : valor p . Valor p estadísticamente significativo: $p < 0.05$.

En la Tabla 4, se observa la asociación entre tener gingivitis o periodontitis con riesgo cardiovascular moderado – alto (PCR sérica ≥ 1 mg/L) y riesgo cardiovascular alto (PCR sérica > 3 mg/L). No hubo asociación estadísticamente significativa entre riesgo cardiovascular moderado – alto (PCR sérica ≥ 1 mg/L) o riesgo cardiovascular alto (PCR sérica > 3 mg/L) con los grupos gingivitis y periodontitis tanto en el análisis bivariado (modelos 1.a y 1.b; $p > 0.05$) como en el análisis de regresión multivariado ajustado por IMC (modelos 2.a y 2.b; $p > 0.05$).

El IMC fue la única covariable que presentó una asociación significativa con el riesgo cardiovascular, determinada por niveles de PCR sérica ≥ 1 mg/L ($p = 0.01$, IC= 1.09 - 1.46) y niveles de PCR > 3 mg/L ($p = 0.04$, IC= 1.0 - 1.21), como se observa en el modelo 2.c. La edad y la hemoglobina glicosilada no mostraron asociación significativa con ninguna de las variables de desenlace ($p > 0.05$).

Tabla 4. Asociación entre la presencia de gingivitis y periodontitis con riesgo cardiovascular determinado por PCR sérica ≥ 1 mg/L (riesgo CV moderado - alto) o PCR sérica >3 mg/L (riesgo cardiovascular alto).

Modelo	PCR ≥ 1 mg/L			PCR > 3 mg/L		
	OR	P	IC	OR	P	IC
Modelo 1.a	1.36	0.5	0.54 - 3.38	0.53	0.24	0.19 - 1.51
Modelo 1.b	1.5	0.39	0.58 - 3.84	0.91	0.86	0.34 - 2.46
Modelo 2.a	0.85	0.75	0.31 - 2.29	0.4	0.1	0.13 - 1.21
Modelo 2.b	0.99	0.98	0.35 - 2.75	0.71	0.52	0.25 - 2.01
Modelo 2.c	1.26	0.01*	1.09 - 1.46	1.1	0.04*	1.0 - 1.21

PCR: proteína C reactiva, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, p : valor p . *Valor p estadísticamente significativo: $p < 0.05$.

a: grupo gingivitis, b: grupo periodontitis; c: covariable IMC.

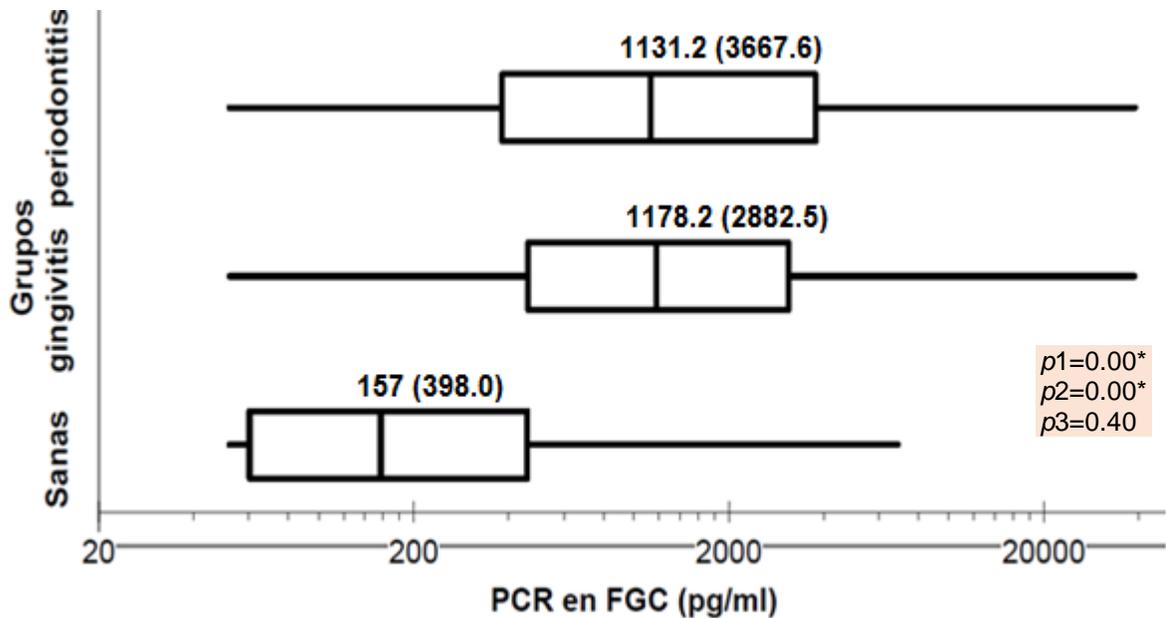
Modelo 1: análisis de regresión bivariado.

Modelo 2: análisis de regresión multivariado ajustado por IMC.

6.3 Mediciones de proteína C reactiva (PCR) en fluido gingival crevicular (FGC) en los grupos de estudio

Los niveles de PCR en FGC de los grupos en estudio se muestran en el gráfico 2. Los grupos gingivitis y periodontitis tuvieron niveles similares de PCR en FGC (mediana= 1178.2 pg/ml, RIC= 2882.5; mediana= 1131.2 pg/ml, RIC= 3667.6, respectivamente), sin haber diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.40$). El grupo de mujeres sanas tuvo los niveles más bajos de PCR en FGC (mediana= 157 pg/ml, RIC= 398.0) con una diferencia estadísticamente significativa con los grupos de mujeres con enfermedad periodontal ($p=0.00$ en ambos).

Gráfico 2. Niveles de Proteína C reactiva (PCR) en fluido gingival crevicular (FGC) en los grupos sanas, gingivitis y periodontitis.



PCR: proteína C reactiva, pg: picogramos, ml: mililitros, p_1 : valor p entre grupo sanas y gingivitis, p_2 : valor p entre grupo sanas y periodontitis, p_3 : valor p entre grupo gingivitis y periodontitis. *Post hoc test de Kruskal- Wallis, $p < 0.008$.

6.4 Correlación entre niveles de proteína C reactiva (PCR) sérica y PCR en fluido gingival crevicular (FGC) en los grupos de estudio.

La correlación entre los niveles de PCR sérica con los niveles de PCR presentes en FGC se presentan en la Tabla 5. Se observa una asociación positiva y estadísticamente significativa entre los niveles de PCR en suero y FGC en todos los grupos estudiados: sanas ($p=0.00$), gingivitis ($p=0.00$) y periodontitis ($p=0.00$), obteniéndose un coeficiente de correlación de Spearman (ρ) de 0.87, 0.63 y 0.88 respectivamente.

Tabla 5. Correlación entre niveles de Proteína C reactiva (PCR) sérica con niveles de PCR en fluido gingival crevicular (FGC).

Grupo	Correlación de Spearman (rho)	P
Sanas	0.87	0.00*
Gingivitis	0.63	0.00*
Periodontitis	0.88	0.00*

p: valor p. *Valor p estadísticamente significativo: $p < 0.05$.

7. DISCUSION

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), y en especial aquellas derivadas de procesos ateroscleróticos, producen una gran mortalidad a nivel nacional y mundial, convirtiéndose en uno de los principales problemas de salud pública. Se ha reportado que la incidencia y mortalidad por ECV varía según sexo y edad, y si bien estas patologías presentan un mayor riesgo general en hombres, se ha descrito una mayor mortalidad intrahospitalaria y mayores eventos cardiovasculares graves en mujeres jóvenes, por razones que aún no están claras (Mehta y cols., 2016).

La proteína C reactiva (PCR) sérica, un marcador inflamatorio que participa en el desarrollo de procesos ateroscleróticos, ha demostrado ser un predictor de riesgo cardiovascular cuando sus niveles sanguíneos se encuentran aumentados (Paquette y cols., 2007; De Backer, 2014; Yoshinaga y cols., 2017). Se ha descrito que esta proteína puede ser un posible vínculo entre ECV y enfermedades periodontales (EP), las cuales son capaces de inducir un estado de inflamación sistémica (PCR) (Lumertz y cols., 2015). Esta proteína se ha visto aumentada en pacientes con periodontitis, especialmente asociada a ECV, y disminuye con la terapia periodontal. En efecto, la nueva clasificación de enfermedades periodontales y periimplantarias, ha considerado los valores de PCR como una posible variable a estudiar para la evaluación de riesgo y grado de periodontitis del paciente (Tonetti y cols., 2018).

En el presente estudio, se planteó como objetivo determinar la asociación entre la severidad de la enfermedad periodontal y el riesgo cardiovascular, determinado a través de los valores de PCR en suero; y secundariamente, la asociación con los valores de este mediador en FGC, en mujeres adultas menores de 45 años.

En efecto, existe evidencia de que la PCR sérica está consistentemente elevada en pacientes con periodontitis y gingivitis, en relación a la severidad de la EP (Azizi y cols., 2015; Bansal y cols., 2014; Kumari y cols., 2014; Podzimek y cols., 2015; Pradeep y cols., 2010). Sin embargo, en esta investigación no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de PCR sérica entre ningún grupo, a pesar de que el grupo con periodontitis tuvo niveles levemente aumentados de

esta proteína (mediana 1.68 mg/L) en comparación al grupo con gingivitis y sanas, cuyos valores de PCR sérica fueron similares entre sí (mediana 1.30 y 1.25 mg/L respectivamente). Estos resultados presentan discordancias con lo reportado por Bansal y cols. (2014) y Kumari y cols. (2014), quienes obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre sus tres grupos de estudio, que correspondían a individuos sanos, con gingivitis y periodontitis (Bansal y cols., 2014; Kumari y cols., 2014). Podzimek y cols. (2015), por su parte, tuvieron un promedio de 2.82 mg/L en el grupo de periodontitis agresiva, 2.26 mg/L en el grupo de periodontitis crónica, 2.13 mg/L en el grupo de gingivitis y 1.33 mg/L en el grupo sano, con diferencias estadísticamente significativas sólo entre los grupos de periodontitis (crónica y agresiva) y sanos. Al igual que el presente estudio, no obtuvieron diferencias significativas entre sujetos sanos y con gingivitis, ni entre aquellos con gingivitis y periodontitis (Podzimek y cols., 2015).

Las discrepancias del presente estudio con lo reportado en la literatura puede deberse a varios factores. Uno de ellos, es que en el grupo de mujeres sanas se registraron valores de PCR en suero de hasta 20.6 mg/L, lo que puede deberse a que algunas de ellas cursaban un estado de inflamación subclínica que aumentó sus niveles de PCR sérica, alterando así la mediana del grupo. También pudo haber influido el rango etario estudiado (18 a 44 años), el cual fue elegido por ser un rango en que la periodontitis ha sido descrita como un factor de riesgo independiente de ECV y hay una menor prevalencia de comorbilidades. Sin embargo, también prevalecen las periodontitis de menor severidad y extensión, por lo cual los criterios de selección del presente estudio permitieron la inclusión de participantes que presentaban desde periodontitis leves y localizadas, obteniéndose una predominancia de participantes con estas características. Lo anterior se evidencia al analizar los parámetros clínicos periodontales. A pesar de que en el grupo con periodontitis las medianas de profundidad al sondaje (PS) y nivel de inserción clínica (NIC) fueron significativamente mayores en comparación a los otros grupos, la diferencia no es clínicamente relevante, y si se comparan estos parámetros con otras investigaciones que sí reportan un aumento significativo de los niveles de PCR sérica en individuos con periodontitis, se podrían observar discrepancias

importantes (Bansal y cols., 2014; Kumari y cols., 2014; Podzimek y cols., 2015). Bansal y cols. (2014) por ejemplo, obtuvieron un promedio de PS de 5,19 mm y NIC de 6,06 mm, mientras que las medianas de PS y NIC en este estudio fueron de 2.47 mm y 0.99 mm respectivamente. Es esperable que el curso de periodontitis severas, con mayor destrucción, inflamación y cronicidad de la enfermedad, se refleje en mayores cambios a nivel sistémico y mayores niveles de PCR a nivel sanguíneo, por lo tanto, esta situación pudo haber contribuido a que el grado de inflamación sistémica de las mujeres del grupo con periodontitis no fuera lo suficientemente alto para generar un alza significativa de la PCR sérica.

Al analizar la relación entre el riesgo cardiovascular (CV) y EP, en base a las concentraciones séricas de PCR, no se encontró una asociación significativa entre padecer gingivitis o periodontitis con el riesgo CV, tanto en los modelos bivariados como en los modelos de regresión logística multivariados ajustados. No obstante, pocos estudios asocian EP con riesgo CV. Uno de ellos, reportó una asociación significativa entre periodontitis severa y riesgo CV moderado (PCR 1- 3 mg/L), aun cuando éste fue ajustado por IMC y otros factores de riesgo CV (Torrunguang y cols., 2019). Otros autores han reportado una asociación positiva entre sujetos con periodontitis (a partir de periodontitis moderada) con riesgo CV alto (PCR >3 mg/L) (Gomes-Filho y cols., 2011). En estas investigaciones no se incluyeron participantes con gingivitis, y la asociación entre riesgo CV y EP se encontró solo en pacientes con ciertas formas de periodontitis (principalmente de tipo severas), por lo tanto, es probable que la ausencia de dicha asociación en esta investigación se deba en parte, a las mencionadas características epidemiológicas y periodontales de la muestra, así como a la ausencia de subdivisión por severidad de nuestro grupo con periodontitis. Es importante mencionar que al igual que el presente estudio, la asociación reportada por Gomes-Filho y cols. (2011), no fue significativa al ajustarse por factores de riesgo CV (sexo, edad, nivel educacional, tabaquismo, IMC, diabetes, y colesterol HDL), por lo que no se descarta ahí la presencia de confundentes (Gomes-Filho y cols., 2011). Este estudio fue realizado en mujeres chilenas, lo cual elimina la influencia del sexo en el riesgo cardiovascular, y es posible que las discordancias con otros estudios estén relacionadas en parte, con

el sexo y etnia de las participantes (Podzimek y cols., 2015).

El IMC fue la única covariable que se asoció significativamente a un riesgo CV moderado - alto (PCR sérica ≥ 1 mg/L), y alto (PCR sérica > 3 mg/L) actuando como un factor confundente en el aumento de la PCR en suero de los grupos con gingivitis y periodontitis, siendo ésta una limitante de esta investigación. Esto se debe a que la obesidad es un factor de riesgo cardiovascular, capaz de acelerar la progresión de aterosclerosis a través de mecanismos subyacentes que incluyen la inducción a un estado protrombótico y proinflamatorio (Koliaki y cols., 2019). En condiciones de obesidad, los adipocitos viscerales secretan citoquinas proinflamatorias (como TNF- α e interleucina- 6), que estimulan la producción hepática de reactantes de fase aguda como la PCR (Horvei y cols., 2016; Keller y cols., 2015; Martínez-Herrera y cols., 2017). Paralelamente, este estado proinflamatorio impulsado por la obesidad, y en particular, los altos niveles de TNF- α , contribuyen a la aparición de periodontitis a través de la estimulación de la formación de osteoclastos, induciendo la destrucción del hueso alveolar y la degradación del tejido conectivo (Keller y cols., 2015; Martínez-Herrera y cols., 2017). Esta relación entre enfermedad periodontal y obesidad podría explicar que el IMC presentara, además, la mayor mediana en el grupo de mujeres con periodontitis, y la menor en el grupo de mujeres sanas.

Resulta relevante considerar que la obesidad es un problema de salud global que está incrementando dramáticamente en los países de medianos y bajos ingresos (Organización Mundial de la Salud, 2020). En Chile el 39.8% de la población presenta sobrepeso, el 31.2% obesidad y el 3.2% obesidad mórbida, es decir, que el 74.2% de la población tiene algún grado de exceso de peso (Ministerio de Salud, 2017). Debido a la alta prevalencia de esta condición, y con el objetivo de no provocar una disminución en la validez externa, no se consideró la obesidad o sobrepeso como criterio de exclusión, sino como un factor de riesgo a ajustar. Cabe destacar que la gran mayoría de los estudios que asocian EP con mayores niveles de PCR sérica, no miden ni reportan el IMC (Azizi y cols., 2015; Bansal y cols., 2014; Kinney y cols., 2014; Podzimek y cols., 2015; Pradeep y cols., 2010), lo cual es respaldado por una revisión sistemática en donde escasos reportes controlan factores de confusión al relacionar periodontitis y riesgo cardiovascular.

(Paraskevas y cols., 2008). El hallazgo de la influencia del IMC en la presente investigación, por lo tanto, podría constituir un aporte y abrir nuevas líneas de investigación en el tema.

La edad fue otra variable que se registró estadísticamente diferente entre los grupos de estudio. El grupo con periodontitis tuvo la edad más alta, lo cual era esperable, ya que la prevalencia de daño periodontal acumulado aumenta con la edad. Estudios realizados en Chile indican que el 90,9% de los adultos entre 35-44 años presentan una profundidad al sondaje mayor a 3,5 mm, cifra que alcanza el 100% en los adultos entre 65-74 años. El 93,45% de los adultos jóvenes tienen 1 sitio con pérdida de inserción clínica mayor a 3 mm en comparación con el 97,58% de los adultos mayores, con un promedio de 6,51 y 15,81 dientes faltantes, respectivamente (Carvajal, 2016; Gamonal y cols., 2010). Asimismo, el riesgo cardiovascular también se ve influenciado por la edad. En el rango etario de 15 a 24 años la prevalencia de pacientes con bajo riesgo cardiovascular (CV) es del 81,6% y disminuye a un 63,1% entre los 25 a 44 años. A partir de los 45 años, la prevalencia de bajo riesgo CV cae al 34,6% y llega a un 18,1% en mayores de 65 años, mientras que la población de alto riesgo CV alcanza una prevalencia del 65,6% en ese mismo rango de edad (Ministerio de Salud de Chile, 2018). Esta variable podría ser un factor confundente en cuanto al riesgo CV, no obstante, a pesar de que hubo diferencias significativas entre el grupo de participantes con gingivitis y periodontitis, este estudio sólo incluyó a mujeres menores de 45 años, por lo que la edad se mantuvo dentro de un rango en que no afecta negativamente el riesgo CV ni nuestros resultados.

La relación bidireccional entre diabetes mellitus y enfermedad periodontal está bien documentada. Varios autores coinciden en que la diabetes actúa como un factor de riesgo de enfermedad periodontal e indican que puede aumentar dos o tres veces el riesgo de incidencia y progresión de la periodontitis (Bascones-Martínez y cols., 2015; Southerland y cols., 2006). A su vez, la diabetes es un factor de riesgo cardiovascular que produce mayor riesgo de muerte prematura por enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares y enfermedad vascular periférica. Esto se debe a que el estado hiperglicémico produce glicosilación de proteínas y lípidos

estructurales, que a nivel vascular resultan en una función capilar deteriorada, pobre perfusión sanguínea a tejidos y órganos, y liberación de especies reactivas del oxígeno (estrés oxidativo). Además, esto desencadena un proceso inflamatorio sistémico que se traduce en una elevación crónica de mediadores inflamatorios y reactivos de fase aguda como la PCR (Southerland y cols., 2006). Por lo tanto, los pacientes diabéticos podrían presentar mayores concentraciones de PCR sérica y un riesgo CV aumentado. Sin embargo, esta variable fue controlada por el diseño del estudio al excluir a pacientes diabéticos, y a pesar de que la hemoglobina glicosilada tuvo diferencias estadísticamente significativas entre mujeres con gingivitis y periodontitis, se mantuvo dentro del rango de normalidad (menor a 5.7%).

Los otros parámetros sociodemográficos y medidas hematológicas que fueron consignadas, no presentaron diferencias significativas entre los grupos, ni tuvieron injerencia en los resultados del estudio. Éstos incluyeron el nivel educacional, la presencia de tabaquismo, presión arterial y dislipidemia.

Según la literatura, un mayor nivel educacional está más frecuentemente asociado a salud gingival, ya que éste se relaciona a su vez con una mejor higiene bucal, actitudes más positivas hacia el cuidado oral, visitas al dentista más frecuentes y a la presencia de seguro dental (Carvajal, 2016; Gamonal y cols., 2010). Asimismo, las personas con una educación inferior tienen una mayor incidencia y mortalidad por ECV que las personas con educación superior (Søndergaard y cols., 2018), debido a que estos últimos tienen un mejor manejo de la enfermedad, incluido un mejor control de los factores de riesgo relacionados al estilo de vida y mejor adherencia al tratamiento farmacológico. Mientras que los pacientes con menos educación formal pueden ser menos propensos a ser diagnosticados adecuadamente y, en consecuencia, menos posibilidades de recibir un tratamiento adecuado, debido a dificultades en la comunicación entre médicos y pacientes (Notara y cols., 2016). En este estudio el nivel educacional se distribuyó de manera homogénea entre los grupos predominando la educación superior, probablemente debido a que gran parte de la muestra eran pacientes que buscaban atención dental en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile y, por lo tanto, poseían un nivel educacional y/o socioeconómico que les permitía realizar un tratamiento

odontológico integral.

El tabaquismo registrado fue levemente mayor en las mujeres con periodontitis, sin reportarse diferencias estadísticamente significativas. La variable fue considerada debido a que el hábito tabáquico produce cambios vasculares en el periodonto, modifica la función de los fagocitos, aumenta la prevalencia de periodontopatógenos, altera la función y la unión de los fibroblastos, disminuye la eficiencia de la eliminación de patógenos, y disminuye la producción de factores de crecimiento (Haytural y cols., 2015; Leite y cols., 2018), por lo que está relacionado con una mayor incidencia y progresión de la enfermedad periodontal. Por otra parte, es un importante factor de riesgo CV que favorece la generación y progresión de enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico, debido a que los componentes tóxicos del humo del cigarro ocasionan disfunción endotelial, con la consecuente formación de placas de ateroma, elevando así, el riesgo de infartos cardiacos, entre otros (González y Oliva, 2018; Gupta y cols., 2004).

La dislipidemia está estrechamente relacionada con el desarrollo de enfermedades del sistema circulatorio, especialmente cuando coexiste un aumento de triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), lo que se denomina como dislipidemia aterogénica, y se asocia a un riesgo CV elevado (Millán Núñez-Cortés y cols., 2013; Musunuru, 2010). Este parámetro varió entre los grupos sin tener diferencias significativas, con la mayor frecuencia en el grupo con periodontitis y la menor en el grupo con gingivitis.

La hipertensión arterial (HTA) auto-reportada fue una variable controlada por el diseño del estudio, pero al realizar las mediciones clínicas de presión arterial se detectaron 2 casos de presión arterial levemente elevada en el grupo periodontitis, lo cual puede deberse a un alza de presión circunstancial o a una HTA no diagnosticada. Sin embargo, esto no significó una diferencia estadísticamente significativa con los otros grupos.

Otro objetivo de este estudio fue medir los niveles de PCR en el fluido gingival crevicular y correlacionarlos con sus niveles séricos. Considerando que el FGC es

un exudado sérico capaz de transportar componentes moleculares y celulares del sistema inmune hacia el surco gingivodentario, múltiples investigaciones han planteado que esta proteína podría llegar desde la sangre al FGC (Kinney y cols., 2014; Megson y cols., 2010; Taylor y Preshaw, 2016). Nuestros resultados indican que la PCR en FGC es significativamente mayor en las participantes con gingivitis y periodontitis en comparación a las mujeres sanas, sin haber diferencias significativas entre los dos primeros grupos. Otros investigadores han obtenido niveles de PCR en FGC significativamente mayores en sujetos con periodontitis en comparación al grupo control, sin diferencias significativas en los participantes con gingivitis (Kumari y cols., 2014; Pradeep y cols., 2010).

El alza de PCR detectada en FGC, aun cuando no hubo asociación entre enfermedad periodontal y PCR sérica, puede deberse en parte a una producción local de esta proteína dentro del tejido periodontal, lo cual ha sido reportado previamente (Hernández-Caldera y cols., 2018). Sin embargo, en el presente estudio se evidenció una correlación positiva moderada a fuerte y estadísticamente significativa entre los niveles de PCR en FGC y suero, en los tres grupos de estudio ($p= 0.00$ en todos), lo que apoya la teoría de que la PCR presente en el FGC puede ser un reflejo de sus niveles séricos. Estos resultados concuerdan con otras investigaciones, como las realizadas por Kumari y cols. (2014) y Pradeep y cols. (2010) (Kumari y cols., 2014; Pradeep y cols., 2010), y son contrarios a lo observado por Tüter y cols. (2007) quienes no reportaron correlación entre la cantidad de PCR en suero y en FGC (Tüter y cols., 2007).

El aumento de los niveles de PCR en FGC en presencia de EP (gingivitis o periodontitis), así como la fuerte asociación con los niveles de esta proteína en suero, contribuiría a la idea de que la recolección de FGC podría constituir un método simple y poco invasivo de detección de inflamación sistémica o un nuevo método anexo de asesoría de riesgo CV, de modo de identificar grupos de riesgo y tomar las medidas preventivas de manera colectiva y/o personalizada para una patología que cobra millones de vidas al año en el mundo y que constituye una meta sanitaria en Chile. La aquí reportada ausencia de asociación significativa entre enfermedad periodontal y riesgo CV aumentado, según PCR sérica, no es suficiente

para descartar que exista una relación, especialmente considerando otras variables de medición, muestras más amplias y formas más severas de periodontitis. El hallazgo del IMC como confundente de esta asociación, en tanto, deja abierta una ventana para más investigaciones en torno esta área. Este estudio constituye, a saber, el primer reporte de este tipo sobre una población de mujeres chilenas, contribuyendo a la escasa investigación existente en torno a las variaciones de PCR en suero y FGC de pacientes tanto con gingivitis como con periodontitis en asociación al riesgo cardiovascular y otros factores de riesgo CV. Conocer en detalle el vínculo entre EP, PCR y ECV podría ser relevante para ayudar a prevenir problemas cardiovasculares a través de intervenciones precoces, con especial énfasis en la atención oportuna de pacientes periodontales (D'Aiuto y cols., 2013; Hasturk y Kantarci, 2015; Lumertz y cols., 2015; Patil y Desai, 2013), con efectos positivos para la salud pública en relación a ambas patologías. Lo anterior podría confirmarse y ampliarse con mayores estudios futuros en el tema, con muestras más grandes y heterogéneas, en ambos sexos, en población chilena o de origen multicéntrica, con enfermedad periodontal de distintas severidades y con un mayor control de factores de riesgo y confundentes.

8. CONCLUSIONES

En relación al presente estudio, realizado en mujeres chilenas menores de 45 años, se pueden desprender las siguientes conclusiones:

- a) No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de proteína C reactiva sérica entre los grupos de mujeres con periodontitis, gingivitis y sanas.
- b) No se observó una asociación evidente entre la presencia y severidad de la enfermedad periodontal y el riesgo cardiovascular, determinado por proteína C reactiva sérica, y ajustado por factores de riesgo cardiovascular clásicos.
- c) La presencia de enfermedad periodontal (gingivitis o periodontitis) se asoció a niveles significativamente mayores de proteína C reactiva en fluido gingival crevicular, lo cual se correlacionó positivamente con los niveles de proteína C reactiva en suero, en los todos los grupos de estudio

9. BIBLIOGRAFÍA

- Amabile, N., Susini, G., Pettenati-Soubayroux, I., Bonello, L., Gil, J. M., Arques, S., Paganelli, F. (2008). Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. *Journal of Internal Medicine*, 263(6), 644–652. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01916.x>
- Azizi, A., Sarlati, F., Bidi, M., Mansouri, L., Azaminejad, S. M. M., & Rakhshan, V. (2015). Effects of smoking severity and moderate and severe periodontitis on serum C-reactive protein levels: An age- and gender-matched retrospective cohort study. *Biomarkers*, 20(5), 306–312. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2015.1068864>
- Bansal, T., Dhruvakumar, D., & Pandey, A. (2014). Comparative evaluation of C-reactive protein in peripheral blood of patients with healthy gingiva, gingivitis and chronic periodontitis: A clinical and particle-enhanced turbidimetric immuno-analysis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(6), 739–743. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.147410>
- Bascones-Martínez, A., Muñoz-Corcuera, M., & Bascones-Ilundain, J. (2015). Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Medicina Clínica (English Edition)*, 145(1), 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2015.12.048>
- Benguigui, C., Bongard, V., Ruidavets, J. B., Chamontin, B., Sixou, M., Ferrières, J., & Amar, J. (2010). Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: A cross-sectional study in a middle-aged French population. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(7), 601–608. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01571.x>
- Carvajal, P. (2016). Enfermedades periodontales como un problema de salud pública: el desafío del nivel primario de atención en salud. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 9(2), 2–8. Retrieved from <https://scielo.conicyt.cl/pdf/piro/v9n2/art16.pdf>

- Chiu, B. (1999). Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *American Heart Journal*, 138(5 II), 4–6. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70294-2](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70294-2)
- D’Aiuto, F., Orlandi, M., & Gunsolley, J. C. (2013). Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12061>
- De Backer, G. G. (2014). New risk markers for cardiovascular prevention. *Current Atherosclerosis Reports*, 16(8). <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0427-z>
- Fitzsimmons, T. R., Sanders, A. E., Bartold, P. M., & Slade, G. D. (2010). Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(1), 30–36. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01506.x>
- Fitzsimmons, T. R., Sanders, A. E., Slade, G. D., & Bartold, P. M. (2009). Biomarkers of periodontal inflammation in the Australian adult population. *Australian Dental Journal*, 54(2), 115–122. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01103.x>
- Ford, P. J., Gemmell, E., Timms, P., Chan, A., Preston, F. M., & Seymour, G. J. (2007). Anti-P. gingivalis response correlates with atherosclerosis. *Journal of Dental Research*, 86(1), 35–40. <https://doi.org/10.1177/154405910708600105>
- Gamonal, J., Mendoza, C., Espinoza, I., Muñoz, A., Urzúa, I., Aranda, W., Arteaga, O. (2010). Clinical Attachment Loss in Chilean Adult Population: First Chilean National Dental Examination Survey. *Journal of Periodontology*, 81(10), 1403–1410. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100148>
- Geovanini, G. R., & Libby, P. (2018). Atherosclerosis and inflammation: Overview and updates. *Clinical Science*, 132(12), 1243–1252. <https://doi.org/10.1042/CS20180306>
- Gomes-Filho, I. S., Freitas Coelho, J. M., da Cruz, S. S., Passos, J. S., Teixeira de Freitas, C. O., Aragão Farias, N. S., Barreto, M. L. (2011). Chronic Periodontitis and C-Reactive Protein Levels. *Journal of Periodontology*, 82(7), 969–978.

<https://doi.org/10.1902/jop.2010.100511>

- González, E., & Oliva, A. (2018). Tabaquismo y su relación con las enfermedades cardiovasculares Smoking and its relation to cardiovascular diseases. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 17(2), 225–235.
- Gupta, R., Gurm, H., & Bartholomew, J. R. (2004). Smokeless tobacco and cardiovascular risk. *Archives of Internal Medicine*, 164(17), 1845–1849. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.17.1845>
- Haraszthy, V. I., Zambon, J. J., Trevisan, M., Zeid, M., & Genco, R. J. (2000). Identification of Periodontal Pathogens in Atheromatous Plaques. *Journal of Periodontology*, 71(10), 1554–1560. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.10.1554>
- Hasturk, H., & Kantarci, A. (2015). Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontology 2000*, 69(1), 255–273. <https://doi.org/10.1111/prd.12105>
- Haytural, O., Yaman, D., Ural, E. C., Kantarci, A., & Demirel, K. (2015). Impact of periodontitis on chemokines in smokers. *Clinical Oral Investigations*, 19(5), 979–986. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1314-2>
- Hernández-Caldera, A., Vernal, R., Paredes, R., Veloso-Matta, P., Astorga, J., & Hernández, M. (2018). Human periodontal ligament fibroblasts synthesize C-reactive protein and Th-related cytokines in response to interleukin (IL)-6 trans-signalling. *International Endodontic Journal*, 51(6), 632–640. <https://doi.org/10.1111/iej.12872>
- Hernández Ríos, M., Sorsa, T., Obregón, F., Tervahartiala, T., Valenzuela, M. A., Pozo, P., Gamonal, J. (2009). Proteolytic roles of matrix metalloproteinase (MMP)-13 during progression of chronic periodontitis: Initial evidence for MMP-13/MMP-9 activation cascade. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(12), 1011–1017. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01488.x>
- Horvei, L. D., Grimnes, G., Hindberg, K., Mathiesen, E. B., Njølstad, I., Wilsgaard,

- T., Hansen, J. B. (2016). C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(8), 1561–1571. <https://doi.org/10.1111/jth.13369>
- Instituto Nacional de Estadísticas. Chile. (2017). Anuario De Estadísticas Vitales, 2015, 644. Retrieved from <http://www.ine.cl/docs/default-source/publicaciones/2017/anuario-de-estadisticas-vitales-2015.pdf?sfvrsn=14>
- Keller, A., Rohde, J. F., Raymond, K., & Heitmann, B. L. (2015). Association Between Periodontal Disease and Overweight and Obesity: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*, 86(6), 766–776. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140589>
- Kinane, D., & Lowe, G. (2000). How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontology* 2000, 23, 121–126. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2230112.x>
- Kinney, J. S., Morelli, T., Oh, M., Braun, T. M., Ramseier, C. A., Sugai, J. V., & Giannobile, W. V. (2014). Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(2), 113–120. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12194>
- Koliaki, C., Liatis, S., & Kokkinos, A. (2019). Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 98–107. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.011>
- Kumari, M., Pradeep, A., Priyanka, N., Kalra, N., & Naik, S. B. (2014). Crevicular and serum levels of monocyte chemoattractant protein-4 and high-sensitivity C-reactive protein in periodontal health and disease. *Archives of Oral Biology*, 59(6), 645–653. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.03.012>
- Lahoz, C., & Mostaza, J. M. (2007). La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Revista Espanola de Cardiologia*, 60(2), 184–195. <https://doi.org/10.1157/13099465>

- Lau, E. S., Donoghue, M. L. O., Hamilton, M. A., & Goldhaber, S. Z. (2016). Cardiology Patient Page Women and Heart Attacks, 428–430. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318287cf2f.5>.
- Leite, F. R. M., Nascimento, G. G., Scheutz, F., & López, R. (2018). Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. *American Journal of Preventive Medicine*, 54(6), 831–841. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.02.014>
- Li, L., Messas, E., Batista, E. L., Levine, R. A., & Amar, S. (2002). Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation*, 105(7), 861–867. <https://doi.org/10.1161/hc0702.104178>
- Lockhart, P. B., Bolger, A. F., Papapanou, P. N., Osinbowale, O., Trevisan, M., Levison, M. E., Baddour, L. M. (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association?: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*, 125(20), 2520–2544. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31825719f3>
- Lumertz, M. A., Vargas, M., Polanczyk, C., Munhoz, M., Josephson, I., Kampits, C., Rejane, E. (2015). Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. *World Journal of Cardiology*, 7(1), 26. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i1.26>
- Martinez-Herrera, M., Silvestre-Rangil, J., & Silvestre, F. J. (2017). Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 22(6), e708–e715. <https://doi.org/10.4317/medoral.21786>
- McMahan, C. A., McGill, H. C., Gidding, S. S., Malcom, G. T., Newman, W. P., Tracy, R. E., & Strong, J. P. (2007). PDAY risk score predicts advanced coronary artery atherosclerosis in middle-aged persons as well as youth. *Atherosclerosis*, 190(2), 370–377. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.008>

- Megson, E., Fitzsimmons, T., Dharmapatni, K., & Mark Bartold, P. (2010). C-reactive protein in gingival crevicular fluid may be indicative of systemic inflammation. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(9), 797–804. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01603.x>
- Mehta, L. S., Beckie, T. M., DeVon, H. A., Grines, C. L., Krumholz, H. M., Johnson, M. N., Wenger, N. K. (2016). *Acute Myocardial Infarction in Women : A Scientific Statement from the American Heart Association*. *Circulation* (Vol. 133). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000351>
- Millán Núñez-Cortés, J., Díaz Rodríguez, A., Blasco, M., & Pérez Escanilla, F. (2013). Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria. *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)*, 43. Retrieved from <http://www.se-arteriosclerosis.org/assets/dislipemia-aterogénica.pdf>
- Ministerio de Salud. (2017). Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Primeros resultados. *Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública*, 61. Retrieved from http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
- Ministerio de Salud de Chile. (2011). *ESTRATEGIA NACIONAL DE SALUD Para el cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la Década 2011-2020*. *Chemistry & Health*. <https://doi.org/http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/b89e911085a830ace0400101650115af.pdf>
- Ministerio de Salud de Chile. (2014). *Orientaciones técnicas para la atención integral de la mujer en edad de climaterio en el nivel primario de la red de salud (aps)*. Retrieved from <https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/OTCLIMATERIOinteriorValenteindd04022014.pdf>
- Ministerio de Salud de Chile. (2017). Mes del corazón 2017. Retrieved May 1, 2020,

from <https://www.minsal.cl/mes-del-corazon-2017/>

- Ministerio de Salud de Chile. (2018). Encuesta nacional de salud 2016-2017 Segunda entrega de resultados. *Encuesta Nacional de Salud 2016-2017*, (Encuesta Nacional de Salud), 1–59. Retrieved from http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20171122/asocfile/20171122142253/ens_2016_17_primeros_resultados.pdf
- Mustapha, I. Z., Debrey, S., Oladubu, M., & Ugarte, R. (2007). Markers of Systemic Bacterial Exposure in Periodontal Disease and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology*, *78*(12), 2289–2302. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.070140>
- Musunuru, K. (2010). Atherogenic dyslipidemia: Cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids*, *45*(10), 907–914. <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3408-1>
- Nazzari, C., & Alonso, F. T. (2013). Younger Women Have a Higher Risk of In-Hospital Mortality Due to Acute Myocardial Infarction in Chile. *Revista Española de Cardiología*, *66*(2), 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.07.015>
- Noack, B., Genco, R. J., Trevisan, M., Grossi, S., Zambon, J. J., & Nardin, E. De. (2001). Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *Journal of Periodontology*, *72*(September), 1221–1227.
- Notara, V., Panagiotakos, D. B., Kogias, Y., Stravopodis, P., Antonoulas, A., Zombolos, S., Pitsavos, C. (2016). The impact of educational status on 10-year (2004-2014) cardiovascular disease prognosis and all-cause mortality among acute coronary syndrome patients in the Greek acute coronary syndrome (GREECS) longitudinal study. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, *49*(4), 220–229. <https://doi.org/10.3961/jpmp.16.005>
- Organizacion Mundial de la Salud. (2017). Enfermedades cardiovasculares. Retrieved from [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

- Organización Mundial de la Salud. (2020). OPS/OMS Chile - Obesidad. Retrieved April 3, 2020, from https://www.paho.org/chi/index.php?option=com_content&view=article&id=179:obesidad&Itemid=1005
- Papapanou, P. N., Osinbowale, O., Trevisan, M., Levison, M. E., Taubert, K. A., Newburger, J. W., Baddour, L. M. (2016). Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease : Does the Evidence Support an Independent Association ? A Scientific Statement From the American Heart Association, 2520–2545. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31825719f3>
- Paquette, D. W., Brodala, N., & Timothy, C. N. (2007). Cardiovascular disease , inflammation , and periodontal infection. *Periodontology 2000*, 44(Table 1), 113–126. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00196.x>
- Paraskevas, S., Huizinga, J. D., & Loos, B. G. (2008). A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(4), 277–290. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01173.x>
- Patil, V., & Desai, M. (2013). Effect of periodontal therapy on serum C-reactive protein levels in patients with gingivitis and chronic periodontitis: A clinicobiochemical study. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 14(2), 233–237. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1305>
- Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., Criqui, M., Vinicor, F. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107(3), 499–511. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45>
- Pletcher, M. J., & Moran, A. E. (2017). Cardiovascular Risk Assessment. *Medical Clinics of North America*, 101(4), 673–688.

<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.03.002>

- Podzimek, S., Mysak, J., Janatova, T., & Duskova, J. (2015). C-reactive protein in peripheral blood of patients with chronic and aggressive periodontitis, gingivitis, and gingival recessions. *Mediators of Inflammation*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/564858>
- Pradeep, A. R., Manjunath, R. G. S., & Kathariya, R. (2010). Progressive periodontal disease has a simultaneous incremental elevation of gingival crevicular fluid and serum CRP levels. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 1(2), 133–138. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2010.00022.x>
- Reyes, L., Herrera, D., Kozarov, E., Roldán, S., & Progulske-Fox, A. (2013). Periodontal bacterial invasion and infection: Contribution to atherosclerotic pathology. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12079>
- 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(14), 973–979. <https://doi.org/10.1056/NEJM199704033361401>
- Schenkein, H. A., & Loos, B. G. (2013). Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12060>
- Seymour, G. J., Ford, P. J., Cullinan, M. P., Leishman, S., & Yamazaki, K. (2007). Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect*, 13, 3–10. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01798.x>
- Søndergaard, G., Dalton, S. O., Mortensen, L. H., & Osler, M. (2018). Educational inequality in cardiovascular diseases: a sibling approach. *Scandinavian Journal of Public Health*, 46(1), 83–91. <https://doi.org/10.1177/1403494817734775>
- Southerland, J. H., Taylor, G. W., Moss, K., Beck, J. D., & Offenbacher, S. (2006).

- Commonality in chronic inflammatory diseases: Periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontology* 2000, 40(1), 130–143. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00138.x>
- Taylor, J., & Preshaw, P. (2016). Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontology* 2000, 70, 7–10. <https://doi.org/10.1111/prd.12118>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(February), S149–S161. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12945>
- Tonetti, M. S., & Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(SUPPL. 14), 24–29. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12089>
- Torrunguang, K., Katudat, D., Mahanonda, R., Sritara, P., & Udomsak, A. (2019). Periodontitis is associated with elevated serum levels of cardiac biomarkers—Soluble ST2 and C-reactive protein. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(8), 809–818. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13149>
- Tüter, G., Kurtis, B., & Serdar, M. (2007). Evaluation of Gingival Crevicular Fluid and Serum Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Chronic Periodontitis Patients With or Without Coronary Artery Disease. *Journal of Periodontology*, 78(12), 2319–2324. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.070150>
- Wohlfeil, M., Wehner, J., Schacher, B., Oremek, G. M., Sauer-Eppel, H., & Eickholz, P. (2009a). Degree of gingivitis correlates to systemic inflammation parameters. *Clinica Chimica Acta*, 401(1–2), 105–109. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.11.017>
- Wohlfeil, M., Wehner, J., Schacher, B., Oremek, G. M., Sauer-Eppel, H., & Eickholz, P. (2009b). Degree of gingivitis correlates to systemic inflammation parameters. *Clinica Chimica Acta*, 401(1–2), 105–109.

<https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.11.017>

Yoshinaga, R., Doi, Y., Ayukawa, K., & Ishikawa, S. (2017). High-sensitivity C reactive protein as a predictor of in-hospital mortality in patients with cardiovascular disease at an emergency department: A retrospective cohort study. *BMJ Open*, 7(10), 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015112>

10. ANEXOS

10.1 Consentimiento informado



Consentimiento Informado Para Participación en Proyecto de Investigación Dirigido a Adultos

Título del Protocolo: “Asociación entre el nivel de riesgo cardiovascular y el grado de severidad de enfermedad periodontal en mujeres adultas chilenas.”

Investigador Principal: Dra. Patricia Hernández Ríos
Fono: 229781839
Correo: phernandezrios@gmail.com

Sede de Estudio: Facultad de Odontología, Universidad de Chile – Sergio Livingstone 943 – Independencia, Santiago.

Nombre del Participante:

.....



Este documento de Consentimiento Informado se aplicará a adultos participantes de proyecto de investigación, y consta de dos partes:

- Información (proporciona información sobre el estudio para usted).
 - Formulario de Consentimiento (para firmar si está de acuerdo en participar).
- Ud. recibirá una copia completa del Documento de Consentimiento Informado.

Mi nombre es Patricia Hernández Ríos y soy académico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Estoy realizando una investigación cuyo objetivo es determinar la relación existente entre la severidad de la enfermedad que afecta las encías y sistema de soporte del diente, con el riesgo de contraer enfermedades al corazón y vasos sanguíneos en mujeres adultas. Lo anterior se llevará a cabo a través de la medición de los niveles de una proteína en sangre (proteína C reactiva), los cuales serán a su vez relacionados con los niveles de esta misma proteína provenientes de un fluido que emerge de la encía (fluido gingival crevicular).

Le proporcionaré información y lo invitaré a ser parte de este proyecto. No tiene que decidir hoy si lo hará o no. Antes de tomar su decisión puede hablar acerca de la investigación con cualquier persona de su confianza. Este proceso se conoce como Consentimiento Informado y puede que contenga términos que usted no comprenda, por lo que siéntase con la absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude aclarar sus dudas al respecto.

Una vez aclarada todas sus consultas y después que haya comprendido los objetivos de la Investigación y si usted desea participar, se le solicitará que firme este formulario.



Justificación de la Investigación

Las enfermedades periodontales corresponden a un grupo de enfermedades causadas por microorganismos, que afectan la encía (gingivitis) y tejidos que insertan al diente en boca (periodontitis). La periodontitis es una enfermedad muy frecuente en el ser humano, constituye una de las principales causas de pérdida dentaria, y genera alteraciones en la masticación, estética y calidad de vida del individuo.

Estudios recientes han asociado a la periodontitis con el riesgo de enfermedades cardiovasculares en adultos, principalmente hasta los 45 años. La enfermedad cardiovascular (del corazón y vasos sanguíneos) constituye una de las principales causas de muerte en mujeres chilenas, especialmente a edades jóvenes, y una forma de identificar el riesgo de padecerlas es través de la medición de la proteína C reactiva (PCR). La PCR es una proteína producida por el hígado frente a estados inflamatorios, cuyos niveles medidos en sangre se asocian a distintos niveles de riesgo cardiovascular. Esta proteína también se ha visto elevada en pacientes con periodontitis, y últimamente, se ha detectado también su presencia en el fluido gingival crevicular (FGC), un líquido que se obtiene de forma no invasiva e indolora de un espacio entre la encía y el diente.

El estudio de la asociación entre la enfermedad cardiovascular y las enfermedades periodontales en distintas etapas o severidades podría aportar a la identificación de mujeres chilenas en riesgo de enfermedades al corazón relacionando métodos tradicionales (PCR en muestras de sangre), con métodos innovadores, fáciles, indoloros y no invasivos, como es la detección de proteína C reactiva en el fluido emanado naturalmente a través de la encía, el fluido gingival crevicular.



Objetivo de la Investigación

La presente investigación tiene por objetivo determinar la relación existente entre la severidad de la enfermedad periodontal y el posible riesgo cardiovascular en mujeres adultas menores de 45 años atendidas en la clínica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, a través de la medición de los niveles de proteína C reactiva en sangre, y la asociación de estos niveles con los obtenidos en fluido gingival crevicular.

Beneficio de la Investigación.

La participación en este estudio no tiene retribución económica para el voluntario. Sin embargo, como beneficios, cada voluntaria obtendrá un examen dental clínico y diagnóstico periodontal gratuito, así como la entrega de cepillos y pastas dentales sin costo. Se le entregará un set de radiografías dentales (radiografías periapicales totales) gratuitas, para fines diagnósticos o de posterior tratamiento con otros profesionales.

Además, a participante obtendrá exámenes sanguíneos de perfil lipídico, proteína C reactiva y hemoglobina glicosilada sin costo, así como se le hará entrega de un desayuno posterior a la donación de muestras sanguíneas.

Los resultados de este estudio podrían servir en para la planificación de medidas o tratamientos que prevengan o disminuyan la ocurrencia de enfermedades cardiovasculares, por lo que su participación libre y generosa podrá ser beneficiosa para investigar sobre temas poco conocidos en la población chilena que podrían eventualmente influir en el desarrollo de futuras políticas de salud.

Tipo de Intervención y Procedimiento.

A todas las mujeres que acepten participar en el presente estudio se les recopilará información a través de un documento donde se incluirán datos de edad, nivel educacional/socioeconómico, historia médica personal y registro de otros potenciales factores de riesgo cardiovascular (historia familiar de enfermedad cardiovascular, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia).

Además, se registrará una medición de presión arterial e índice de masa corporal (calculado en base al peso y la altura).

Un técnico especializado tomará una muestra sanguínea única por participante, de equivalencia aproximada a una cucharada sopera, la cual será enviada para su análisis al Hospital Clínico de la Universidad de Chile. En estas muestras se determinará hemoglobina glicosilada (medición



asociada a los niveles de azúcar sanguíneo), niveles de proteína C reactiva y perfil lipídico (medición de colesterol y triglicéridos).

Odontólogos especializados realizarán mediciones de la encía, mediante el uso de un instrumento de milimetrado (sonda periodontal), para categorizar a las participantes según su estado bucal en gingivitis (37 participantes), periodontitis (37 participantes) o periodontalmente sanas (37 participantes). Además, se obtendrán muestras de fluido gingival crevicular, mediante un método no invasivo e indoloro, introduciendo una tira de papel absorbente en el surco entre la encía con el diente. Éste será analizado para la presencia de proteína C reactiva en el Laboratorio de Biología Periodontal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Por último, cada voluntaria será sometida a la toma de radiografías dentales de todos los dientes (radiografía retroalveolar periapical total), con el fin de observar la presencia de pérdida de hueso dental y descartar infecciones o enfermedades óseas anexas.

Riesgos de la Investigación.

A pesar de aplicar un procedimiento protocolizado para la toma de muestras sanguíneas, usted podría experimentar ligeras molestias en el sitio de la extracción de la sangre, así como hematomas o “moretones” ocasionales en la zona de punción. Algunas personas experimentan mareos o sensación de debilidad general tras la extracción de la muestra. La toma de muestra será realizada por personal calificado y acreditado, de manera de disminuir los riesgos que la técnica tiene para usted. En caso de complicaciones posibles por la punción venosa, será tratado de inmediato de acuerdo a los requerimientos clínicos del caso o será derivado con la mayor oportunidad posible al personal correspondiente, de manera de que su participación no constituya molestia para usted.

Las radiografías dentales exponen al paciente a radiación, sin embargo el nivel es muy bajo, por lo que se consideran seguras. Para limitar la exposición, se le cubrirá el resto del cuerpo con un delantal del plomo. La radiación puede ocasionar alteraciones en el feto, por lo que si usted está embarazada o sospecha de embarazo, por favor informe y absténgase de participar en el estudio. En el caso de las muestras de fluido bucal a través de papeles, no existen riesgos ni molestias propios del procedimiento.

El participante deberá informar sobre todas las complicaciones médicas y/o dentales que le aquejan, así como todo otro antecedente que pueda ser relevante, previo a la ejecución del estudio y posterior o como consecuencia de él. La Facultad de Odontología de la Universidad de Chile se reserva el derecho de discontinuar el estudio por razones que así lo justifiquen, como motivos de salud o efectos no deseados de los procedimientos.

Criterios para selección de los participantes en el estudio

Se seleccionarán 111 mujeres entre 18 y 44 años de edad, que posean al menos 12 dientes en boca. Se excluirán aquellas personas que tengan historia de enfermedades cardiovasculares, o padezcan de aterosclerosis, hipertensión arterial, enfermedades inflamatorias agudas y diabetes; presencia de periodontitis apical concomitante (lesiones óseas por infección de la pulpa del diente), embarazadas; así como mujeres bajo tratamiento antiinflamatorio, antibiótico o medicamentos que regulen el sistema inmunológico (o defensivo) dentro de los 6 meses previos al estudio.

Confidencialidad y difusión de datos.

La información obtenida de la Investigación, respecto de la identificación de participantes, será mantenida con estricta confidencialidad por el investigador. El nombre y datos personales de usted serán codificados para el uso en este estudio y no serán identificados públicamente. Los resultados emanados de este estudio podrán ser publicados en revistas científicas, sin fines comerciales. La participante podrá tener acceso a sus resultados, en caso de requerirlo.

Los registros, datos y muestras obtenidas del paciente serán utilizados a lo largo del estudio, sólo con los fines y propósitos estipulados en él. Posteriormente, serán almacenados en las dependencias de la Facultad de Odontología por un período de 5 años, bajo la responsabilidad del investigador responsable, quien resguardará su anonimato y posterior destrucción. Las muestras de sangre y fluido gingival crevicular serán eliminadas inmediatamente después de su utilización, de acuerdo a los protocolos establecidos y aceptados por el comité de bioseguridad. Las radiografías serán entregadas a los participantes luego de su utilización.



Carta de Consentimiento Informado

A través de la presente, declaro y manifiesto, libre y espontáneamente, y en consecuencia, acepto que:

1. He leído y comprendido la información anteriormente entregada y que mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria.
2. He sido informado(a) y comprendo la necesidad y fines de ser atendido.
3. Tengo conocimiento del procedimiento a realizar.
4. Conozco los beneficios de participar en la Investigación
5. El procedimiento tiene un riesgo mínimo para mi salud.
6. Además de esta información que he recibido, seré informado(a) en cada momento y al requerimiento de la evolución de mi proceso, de manera verbal y/o escrita si fuera necesaria y al criterio del investigador.
7. Autorizo a usar mi caso para investigación y para ser usado como material audiovisual en clases, protegiendo mi identidad.
8. En caso de cualquier duda puede acudir al servicio de diagnóstico de la Facultad de Odontología, Universidad de Chile: Calle Sergio Livingstone Pohlhammer 943, Independencia, Santiago, los días Jueves de 14:00-17:00 pm.
9. Si Ud. desea consultar sobre sus derechos como sujeto de investigación o piensa que éstos han sido vulnerados se puede dirigir al representante del Comité Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile: Prof. Dr. Eduardo Fernández, al teléfono (02) 29781742, en horario de oficina o al mail cec.fouch@odontologia.uchile.cl

Doy mi consentimiento al investigador y al resto de colaboradores, a realizar el procedimiento diagnóstico pertinente, PUESTO QUE SE QUE ES POR MI PROPIO INTERÉS.



Nombre del Paciente: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Sección a llenar por el Investigador Principal.

He explicado al Sr(a) _____ la naturaleza de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que conozco la normativa vigente para realizar la investigación con seres humanos y me apego a ella.

Nombre del Investigador Principal: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Nombre del Director del establecimiento donde realiza la investigación o de su representante _____

Firma: _____

Fecha: _____



Aclaraciones

- La participación es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la intervención y/o participación.
- Si usted decide puede retirarse cuando lo desee.
- No tendrá que efectuar gasto alguno como consecuencia del estudio, salvo los comprendidos por movilización.
- No recibirá pago por su participación.
- Usted podrá solicitar información actualizada sobre el estudio, al investigador responsable.
- La información obtenida de la Investigación, respecto de la identificación de pacientes, será mantenida con estricta confidencialidad por los investigadores.
- Si considera que no existen dudas ni preguntas acerca de su participación, puede si lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa al documento.



10.2 Certificado de aprobación del estudio por el comité institucional de bioseguridad



Comité Institucional de Bioseguridad
Administración Conjunta Campus Norte
FDO N°97

Santiago, 30 de enero de 2017.

C E R T I F I C A D O

El Comité Institucional de Bioseguridad (CIB) ha analizado el Proyecto de Investigación FIOUCH 2016 titulado **“Asociación entre el nivel de riesgo cardiovascular y el grado de severidad de enfermedad periodontal en mujeres adultas chilenas”**. El Investigador Responsable de este proyecto es la Prof. Patricia Hernández Ríos, Académico del Departamento Odontología Conservadora.

Los ensayos descritos en el Proyecto como el procesamiento del Fluido Gingival Crevicular, la obtención de proteínas y cuantificación mediante ELISA se realizarán en el Laboratorio Biología Periodontal. El personal técnico que manipulará las muestras biológicas se encuentra debidamente entrenado en esta área. Además, ellos estarán bajo la supervisión de la Dra. Marcela Hernández, Co-Investigadora del presente Proyecto. Las muestras de sangre serán procesadas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Con respecto a las radiografías que se tomarán a los pacientes, éstas se realizarán en el Servicio de Imagenología de la Clínica Odontológica por personal autorizado.

El CIB certifica que la Facultad de Odontología cuenta con las facilidades para el manejo y desecho del material biológico y químico a utilizar en el proyecto de acuerdo al Manual de Bioseguridad, Conicyt 2008. Además, el investigador se compromete a velar por el cumplimiento de las normas de bioseguridad, durante el desarrollo del proyecto.

Se extiende el presente certificado a solicitud de la Prof. Hernández para ser presentado en la Dirección de Investigación de la Facultad de Odontología.

Dr. Mario Chiong
Secretario

Dra. Carla Lozano M.
Presidenta

10.3 Acta de aprobación del estudio por el comité de ética institucional



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CHILE

COMITÉ ÉTICO
CIENTIFICO

Ed-02-05-2017

ACTA DE APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

INFORME N°:2017/02

1. **Acta de Aprobación de Proyecto FIOUCH “Asociación entre el nivel de riesgo cardiovascular y el grado de severidad de enfermedad periodontal en mujeres adultas chilenas”**

2. **Miembros del Comité Ético-Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile participantes en la aprobación del Proyecto:**

Dr. Eduardo Fernández Godoy Presidente CEC	Dr. Mauricio Baeza Miembro permanente CEC	Dr. Marco Cornejo Miembro permanente CEC
Sr. Roberto La Rosa Miembro permanente CEC	Dr. Alfredo Molina Miembro Permanente CEC	Dr. Juan Estay Miembro Permanente CEC
Sra. Rebeca Galarce Miembro permanente CEC	Dr. José Suazo Miembro alterno CEC	Dr. Ignacio Araya Miembro Alterno CEC

3. **Fecha de Aprobación: 27/04/2017**

4. **Título completo del proyecto: “Asociación entre el nivel de riesgo cardiovascular y el grado de severidad de enfermedad periodontal en mujeres adultas chilenas”**

5. **Investigador responsable: Dra. Patricia Hernández Ríos**
6. **Institución Patrocinante:** Facultad de Odontología – Universidad de Chile
7. **Documentación Revisada:**
 - Proyecto
 - Currículo del investigador responsable y coinvestigadores
 - Nómina de los coinvestigadores y colaboradores directos de la investigación.

8. Fundamentación de la aprobación

Este proyecto es aprobado luego que se realizaran las modificaciones en relación a los siguientes aspectos metodológicos y éticos

- Definir y justificar el uso de individuos sanos
- Justificar el uso de radiografías retroalveolares
- Ajustar el CI de acuerdo al formato disponible del CEC, donde corrigieron los siguientes puntos:
 - Se explicó en lenguaje más simple el propósito de la investigación y la importancia de la proteína C reactiva.
 - Se agregó el número de sujetos a reclutar.
 - Se cambió el concepto de “ficha clínica” a “registro” o “documento” clínico.
 - Se estableció el volumen de muestra sanguínea aproximada en un lenguaje comprensible para el sujeto.
 - Se agregó la obtención de radiografías dentales y sus riesgos.
 - Se especificó en relación al manejo de muestras y confidencialidad de los datos.
 - Se aclaró el ítem de compensación de daños.
 - Se cambió el término “paciente” por “sujeto”, “voluntaria” o “participante”

En consecuencia, el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, ha aprobado el Protocolo del estudio titulado **“Asociación entre el nivel de riesgo cardiovascular y el grado de severidad de enfermedad periodontal en mujeres adultas chilenas”**



Dr. Eduardo Fernández G.
Presidente CEC



c/c.: Investigador Principal y Secretaría C.E.C.

10.4 Registro clínico del estudio

Proyecto FIOUCH:

“Asociación entre el nivel de riesgo cardiovascular y el grado de severidad de enfermedad periodontal en mujeres adultas chilenas.”

Investigadora Responsable: Dra. Patricia Hernández.

Nombre:		N° Ficha:	
Teléfono:	Fecha ingreso:	RUT:	
Género: Femenino		Edad:	
Nivel educacional: básica incompleta <input type="checkbox"/> básica completa <input type="checkbox"/> media completa <input type="checkbox"/> superior <input type="checkbox"/>			
Ocupación:	Dirección:		
ANAMNESIS			
Enfermedad sistémica actual	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/>	Especificar:	
Tratamiento médico los últimos 6 meses	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/>	Especificar:	
Alergias	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/>	Especificar:	
Fuma actualmente	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/>	Cantidad y frecuencia:	
EXAMEN CLÍNICO			
PA1 (mm Hg):	PA2 (mm Hg):	Peso (Kg):	Talla (m):
Promedio PA (mm Hg):		IMC (kg/m ²):	
Colesterol Total (mg/dL)			
Colesterol HDL (mg/dL)			
Colesterol LDL (mg/dL)			
Triglicéridos			
PCR-as (mg/ml)			
PCR-FCG (mg/ml)			
Hb glicosilada (%)			

EXAMEN PERIODONTAL

Fecha:

V	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7
IG														
SS														
PE														
PS														
NIC														

P	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7
IG														
SS														
PE														
PS														
NIC														

V	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7
IG														
SS														
PE														
PS														
NIC														

L	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7
IG														
SS														
PE														
PS														
NIC														

DIAGNÓSTICO: Sana Gingivitis Periodontitis

Muestras de FGC	
FECHA:	
DIENTE, SITIO	MUESTRA

Interconsulta	
<input type="checkbox"/> Cirugía	<input type="checkbox"/> Endodoncia
<input type="checkbox"/> Prótesis removible	<input type="checkbox"/> Periodoncia
<input type="checkbox"/> Prótesis Fija	<input type="checkbox"/> Ortodoncia
<input type="checkbox"/> Operatoria	<input type="checkbox"/> Implantología