

PROTEINA C REACTIVA Y SU RELACION CON LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ATEROSCLEROSIS

Recibido para arbitraje: 20/10/2006

Aceptado para publicación: 29/03/2007

- **Premoli Gloria:** PhD, Odontólogo, Profesor Titular de la Facultad de Odontología y Directora del Centro de Investigaciones Odontológicas de la Universidad de los Andes, Mérida Venezuela.
- **Villarreal A Juana:** Biólogo, Magister Scientiarum en Biología Celular, Investigador asociado al Centro de Investigaciones Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes.
- **González B Anajulia:** Lic en Bioanálisis, Investigador asociado al Centro de Investigaciones Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes.

Dra. Gloria Premoli

Directora del Centro de Investigaciones Odontológicas, de la Facultad de Odontología, Edificio el Rectorado, Universidad de los Andes, apartado Postal 64. Calle 23 entre Av. 2 y 3, La Hechicera, Mérida 5101, Venezuela. Teléfono: 58-0274-2402418 Fax/Tif: 58-0274-2402438.

e-mail: premoli@ula.ve

RESUMEN

La existencia de una relación entre las enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis y las patologías bucales como la enfermedad periodontal; ha sido de gran interés, debido probablemente a que son patologías inflamatorias y de alta prevalencia, que las convierte, sin lugar a dudas, en uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial y que constituyen una de las causas de mayor morbilidad y mortalidad.

Gracias al avance en biología molecular, se ha podido identificar diferentes moléculas en pacientes periodontalmente afectados que producen variadas alteraciones a distancia como lo es la Proteína C Reactiva. Esta proteína es un marcador altamente específico y preciso en la detección de procesos inflamatorios e infecciosos, produciéndose un aumento en los niveles plasmáticos de ésta, además de ser de uso clínico corriente, a esta molécula proteica se le reconocen efectos proinflamatorios y esta catalogado como el factor de riesgo cardiovascular por la Asociación Americana del Corazón.

Esta revisión se basa fundamentalmente en destacar algunos aspectos de importancia en relación a la proteína C reactiva como marcador de la inflamación y su asociación con la enfermedad periodontal y aterosclerosis.

PALABRAS CLAVES: Proteína C Reactiva, Inflamación, Periodontal, Aterosclerosis.

ABSTRACT

The cardiovascular diseases as the atherosclerosis have some relation with the periodontal disease; specially, a great interest about the implication of the inflammatory process. Otherwise, The periodontal disease and the arteriosclerosis is of high prevalence in many countries is one of the main problems of public health to world-wide level and constitutes one of the causes of greater morbidity and mortality.

The advance in molecular biology has been able to identify different molecules in patients with periodontal diseases with the production of different alterations as in the C-reactive protein.

This protein is a precise marker in detection of inflammatory in the infectious processes with the production of high level of the C-reactive protein, also it is involve in the proinflammatory effects. In the last decade it is catalogued as a factor for the cardiovascular risk by the America Associations of The Heart. This revision is bases on different aspects the C-reactive protein as a marker of inflammatory process with the periodontal disease and atherosclerosis.

KEY WORDS: C-reactive protein, Inflammation, disease Periodontal, Atherosclerosis.

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/proteina_c_reactiva_relacion_enfermedad_periodontal_aterosclerosis.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis y la enfermedad periodontal constituyen problemas de salud pública, ya que afectan a una gran proporción de la población a nivel mundial; estudios recientes indican que la enfermedad periodontal está asociada entre un 25% a un 90% de incremento en riesgo a enfermedades cardiovasculares (1, 2, 3). La asociación de estas enfermedades ha sido sustentada gracias a varios postulados en los cuales el proceso inflamatorio característico de ambas entidades pudiera ser el nexo que explique por que es frecuente que estas patologías compartan rasgos patogénicos, clínicos, y fisiopatológicos. La asociación propuesta entre ambas está ligada a los efectos sistémicos de los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos liberados en el sitio de inflamación periodontal viajando por torrente sanguíneo para anclarse en el sub-endotelio de la íntima, lo cual conduce a la sobre-expresión de moléculas de adherencia por parte de la célula endotelial, permitiendo la fijación y entrada de monocitos al sub-endotelio. Esta interacción estimula la unión de los LPS a receptores específicos en la superficie de los monocitos y macrófagos desencadenando la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF-) e interleucina-1 (IL-1) quienes amplifican la respuesta inflamatoria inicial; además de ocasionar disfunción endotelial, infiltración leucocitaria y proliferación de células musculares lisas, todos los elementos característicos del fenómeno aterogénico. Los tóxicos bacterianos como los LPS, ácidos orgánicos de bajo peso molecular, aminas y leucotoxinas inician y perpetúan una serie de eventos inmunológicos en el hospedador que pueden ser divididos en fenómenos de tipo local como la enfermedad periodontal, y a distancia como el fenómeno aterogénico (4).

Existen importantes evidencias clínicas y experimentales que indican que en los procesos inflamatorios de estas enfermedades la concentración de marcadores inflamatorios aumenta; entre ellos la proteína C reactiva (PCR) que a pesar de su falta de especificidad diagnóstica, su determinación a nivel sérico es útil, ya que refleja la presencia e intensidad de un proceso inflamatorio (5, 6). En esta revisión se discuten aspectos importantes relacionados con la proteína C reactiva y su asociación con la enfermedad periodontal y aterosclerosis.

Proteína C Reactiva en la inflamación

La inflamación es un fenómeno complejo en el que se han descrito una gran cantidad de alteraciones sistémicas asociadas. A pesar de que estos cambios pueden observarse tanto en la inflamación aguda como en la crónica, se les conoce en general como respuesta de fase aguda.

Entre los cambios de fase aguda más importantes se encuentran las alteraciones en la concentración de un grupo de proteínas séricas denominadas reactantes de fase aguda (7). Éstas se definen, como aquellas proteínas plasmáticas cuya concentración aumenta por lo menos un 25% durante el fenómeno inflamatorio. La PCR y otras proteínas de fase aguda se originan en el hepatocito, secundariamente al estímulo de citocinas como IL-6, IL-1?, TNF- , interferón- (IFN-) etc. Las citocinas poseen un complejo sistema de interacción entre sí y con diversos sistemas y participan en el desarrollo de las manifestaciones más visibles y conocidas de la inflamación, como la fiebre, la somnolencia, la letargia o la anorexia. Entre las funciones de las proteínas de fase aguda, se sabe que algunas pueden tener efectos proinflamatorios, en tanto que otras inhiben este proceso. La PCR, por ejemplo, posee la propiedad de ligarse a la fosfatidilcolina y reconocer patógenos externos (8). También posee otros efectos como inhibir la adhesión de los leucocitos a la pared endotelial, inhibir la generación de superóxidos en los neutrófilos, y estimular en los monocitos la síntesis de citocinas inflamatorias y factor tisular (9). Algunas de estas propiedades son probablemente importantes para inhibir el proceso inflamatorio.

El aumento de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos es un indicador de inflamación muy conocido, cuyo nivel depende fundamentalmente de la concentración plasmática de un reactante de fase aguda, el fibrinógeno. También influyen en su valor las características de los eritrocitos y la edad.

Mientras que, la PCR no está sujeta a estas influencias, por lo que se ha transformado en un parámetro más fiable para la estimación o el seguimiento de la inflamación. Procesos inflamatorios menores como los traumas mínimos son capaces de elevar los valores de PCR, revelando la alta sensibilidad de este marcador. Otra de las proteínas de fase aguda, el amiloide A, experimenta cambios muy similares a los de la PCR o el fibrinógeno.

Lo más sorprendente que ha aportado la investigación sobre la PCR en los últimos años es que esta molécula parece intervenir directamente en el proceso de aterogénesis, desde las fases tempranas de génesis de la placa de ateroma, hasta la fase final de complicación y trombosis (10).

Inicialmente la PCR, a nivel del seno de la placa, induce disfunción endotelial atenuando la producción de óxido nítrico (11), participa en el reclutamiento de monocitos al interior de la placa (12), facilita la captación de LDL por los macrófagos (13), y tiene acción proinflamatoria al activar el complemento (10, 14) e inducir la producción de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión como IL-6, ICAM-1, VCAM-1 y MCP-1 (11, 15). En eventos tardíos de aterogénesis, la PCR podría estar en relación directa con los fenómenos de trombosis que suceden sobre la placa complicada, ya que se ha demostrado que es capaz de estimular la producción de factor tisular por parte de los macrófagos, y de promover un estado protrombótico al aumentar la expresión de moléculas antifibrinolíticas como el PAI-1 (16).

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/proteina_c_reactiva_relacion_enfermedad_periodontal_aterosclerosis.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

Es importante destacar, que se han realizado estudios en la determinación de los valores de PCR en pacientes con enfermedad periodontal (17, 18, 19); señalando que existen varios mecanismos potenciales que asocian la enfermedad periodontal con la aterosclerosis indicando la presencia de microorganismos periodontales en los ateromas, cuyas endotoxinas pueden dañar las células endoteliales e inducir proliferación de la musculatura lisa; y de esta manera incrementar la producción de marcadores de riesgo cardiovascular emergentes como la PCR, por otra parte, la infección puede reducir la tolerancia a la glucosa y modificar el perfil de lípidos séricos, aumentando el riesgo aterogénico.

Etiología de la enfermedad periodontal

La etiología de la enfermedad periodontal inflamatoria está condicionada a la acción de múltiples factores de riesgo, que inician y modifican la respuesta del hospedero respectivamente. Actualmente se considera que los microorganismos de la placa dentobacteriana, la microbiota del surco gingival y sus productos metabólicos son iniciadores de la enfermedad ya que al acumularse en las proximidades provocan una reacción inmuno-inflamatoria en la que los elementos celulares, vasculares y hormonales intentan destruir, neutralizar o reducir la acción irritante y a su vez tratan de reparar los daños producidos. Sin embargo, estos procesos pueden ser perjudiciales, pues el hospedero en su esfuerzo por neutralizar las bacterias, puede sobre-reaccionar dando lugar a respuestas de hipersensibilidad que conllevan a un daño mayor de los tejidos (20, 21). A su vez puede existir un fallo en la contención de las bacterias a nivel local lo que puede provocar su diseminación sanguínea, así como de los productos de su acción (endotoxinas) hacia otras partes del cuerpo (22); es decir las bacterias periodontopatógenas y sus productos son llevados por el torrente sanguíneo a las grandes arterias como las carótidas o pequeñas como las cerebrales y cardíacas, estimulando en ellas los procesos de aterogénesis (23, 24), y como consecuencia final el endurecimiento de las arterias o aterosclerosis, la cual es la variante más importante desde el punto de vista clínico y morfológico de la aterogénesis (25, 26, 27). La aterosclerosis puede interpretarse como la respuesta defensiva obligada del tejido conectivo de la pared arterial ante una agresión permanente y de carácter exponencial.

Enfermedad periodontal y riesgo de aterosclerosis

La asociación propuesta entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis está ligada a los efectos sistémicos de los LPS bacterianos liberados en el sitio de inflamación periodontal (28, 29), que viajan a sitios remotos por vía circulatoria y se depositan en el sub-endotelio al anclarse a las moléculas de sulfato de heparán de la íntima media que sirven de señal para la sobre-expresión de moléculas de adherencia por parte de la célula endotelial, que permiten la fijación y posterior entrada de monocitos al sub-endotelio. Esta interacción estimula la unión de los LPS a receptores específicos situados en la superficie de los monocitos y macrófagos que conduce a la liberación de citocinas como el TNF- α e IL-1 que contribuyen a amplificar esta respuesta inicial (30, 31). Otros factores que pueden adyugar en este proceso es la activación del sistema de coagulación y del complemento vía LPS bacterianos (32) (figura 1).

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/proteina_c_reactiva_relacion_enfermedad_periodontal_aterosclerosis.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

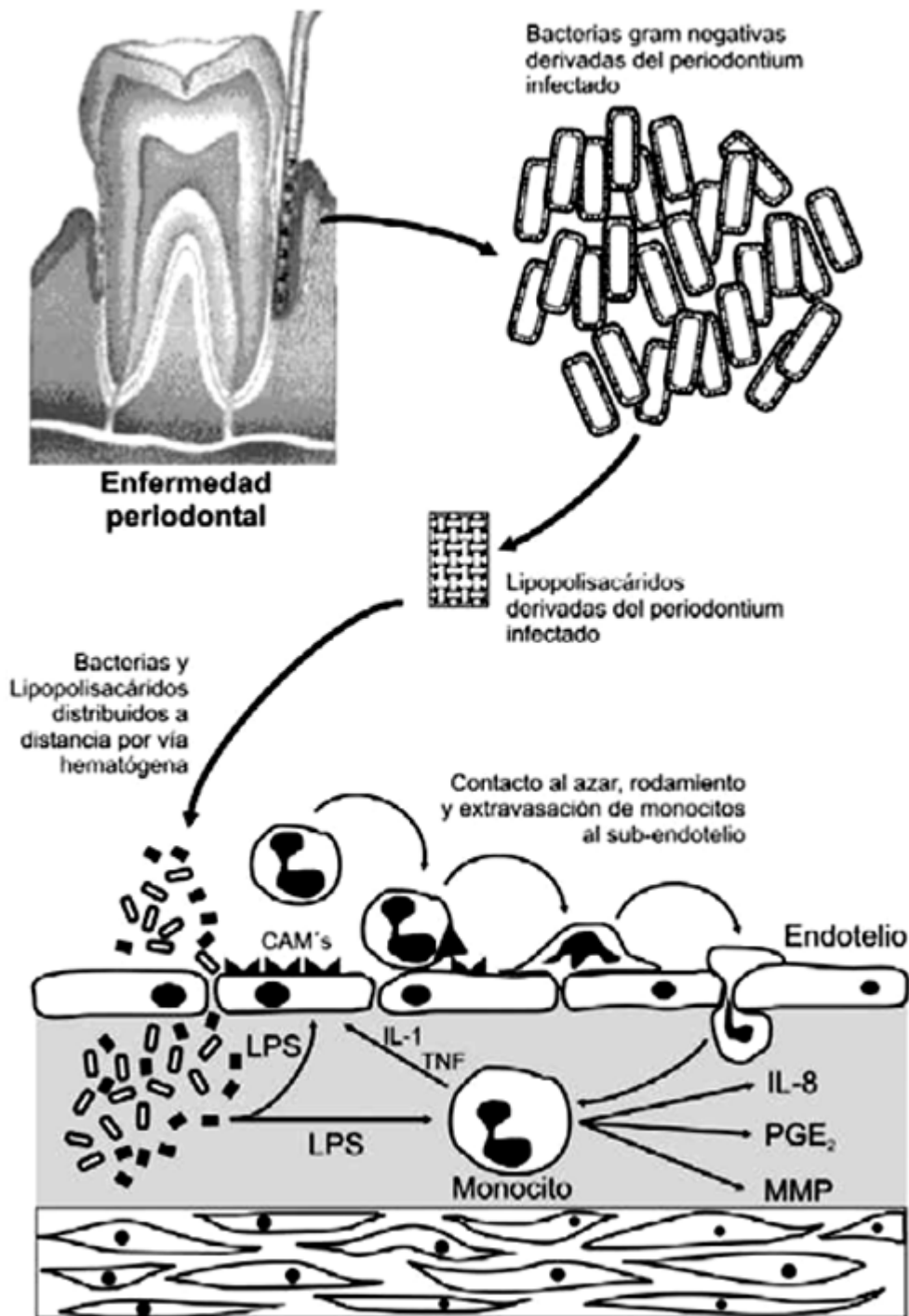


Figura 1.- Migración de los monocitos al sub-endothelium mediante el estímulo de los LPS bacterianos al promover

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/proteina_c_reactiva_relacion_enfermedad_periodontal_aterosclerosis.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

la activación de las células endoteliales. Tomado de: ver referencia (68).

Es de particular importancia considerar que las bacterias presentes en la cavidad bucal a nivel del tejido afectado por la enfermedad periodontal, así como sus productos (LPS, peptidoglucanos y exotoxinas) pueden alcanzar la circulación general y así ubicarse en la íntima media y la superficie endotelial pudiendo ocasionar disfunción endotelial, infiltración leucocitaria y proliferación de células musculares lisas, todos elementos característicos del fenómeno aterogénico (33). En adición a lo anteriormente expuesto, los LPS bacterianos son capaces de disparar una respuesta de tipo autoinmune por reacción cruzada con las proteínas de choque térmico (PCT) debido a que algunos antígenos bacterianos tienen el dominio CpG homólogo al de las PCT (28, 29). La respuesta inflamatoria sistémica contra estos antígenos bacterianos favorece el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad coronaria (29). Así, un título elevado de anticuerpos anti-hps65/60 se correlaciona fuertemente con el desarrollo de aterosclerosis (29).

La entrada de LPS al plasma está limitada por su unión a proteínas como la albúmina, lactoferrina, transferrina y lipoproteína de unión a lipopolisacárido (LBP) en las hendiduras gingivales. Una parte de las defensas del hospedador ante la agresión potencial que representan los LPS bacterianos es la unión a las tres primeras proteínas, ya que inactivan sus efectos deletéreos. Cuando los LPS se unen a la LBP (28, 29), se fomenta su interacción con el receptor CD14 de los monocitos activados, lo que conduce a que ésta célula incremente su sensibilidad de 100 a 1000 veces contra los LPS (30, 31).

Los productos tóxicos derivados de las bacterias como los LPS, nucleopéptidos, ácidos grasos, ácidos orgánicos de bajo peso molecular, aminas y leucotoxinas inician y perpetúan una serie de eventos inmunológicos en el hospedador que pueden ser divididos en fenómenos de tipo local (la enfermedad periodontal misma) y a distancia (fenómeno aterogénico) ambos de naturaleza inmune específica e inespecífica (figura 1).

Tabla N° 1. Especies bacteriana asociadas a la periodontitis.

Ampliamente Asociadas	Moderadamente Asociadas
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Prevotella nigrescens</i>
<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>Bacteroides forsythus</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Treponema denticola</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Eubacterium sp</i>
<i>Capnocytophaga sp.</i>	

Tomado de: ver referencia (4)

Múltiples estudios clínicos han demostrado una asociación entre enfermedades periodontales destructivas y riesgo creciente de complicaciones ateroscleróticas, incluyendo infarto al miocardio (IM) y accidente cerebrovascular. Estos resultados se rescatan ahora cuando la comprensión de la aterosclerosis está cambiando: desde un conocimiento limitado sobre la estrechez o la obstrucción del lumen arterial debido a la acumulación de depósitos grasos ateromatosos en la placa, a un creciente conocimiento del papel de la inflamación en la ruptura de estas placas ateromatosas que promueven la formación del trombo (34).

Este nuevo enfoque de la inflamación en la ruptura ateromatosa puede tener un impacto considerable en la relación de los odontólogos con otras especialidades médicas, más si se demuestra que los procesos inflamatorios celulares y los factores derivados de infecciones crónicas, tales como enfermedades periodontales destructivas, contribuyen a la ruptura de la placa.

Varios artículos (35, 36, 37), han puesto en evidencia a las infecciones bucales con un mayor riesgo de complicaciones ateroscleróticas, por ejemplo, se encontró que una mala condición bucal se asocia a infarto al miocardio, a obstrucción de la arteria coronaria y a patología cardiovascular. Datos del estudio nacional norteamericano de salud y nutrición que siguió a pacientes durante 17 años, divulgaron que la presencia de periodontitis crónica aumentó el riesgo de enfermedad arterial coronaria en un 25% cuando éstos se comparaban con individuos con enfermedad periodontal menor (34).

Recientemente, se han reportado correlaciones entre el grado de periodontitis y progresión aterosclerótica subclínica, asociación que siguió siendo significativa después de corregir tradicionales factores de riesgo ateroscleróticos, incluyendo fumar (37, 38). Aunque se han propuesto varios mecanismos para explicar la asociación entre las complicaciones ateroscleróticas y la enfermedad periodontal destructiva, se ha señalado que la periodontitis crónica de moderada a severa

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/proteina_c_reactiva_relacion_enfermedad_periodontal_aterosclerosis.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

puede precipitar una respuesta de fase aguda presentando mecanismos particularmente intrigantes en la unión de estos dos procesos patológicos aparentemente distintos (34).

Mecanismos propuestos en la asociación de la enfermedad periodontal y aterosclerosis.

La periodontitis y aterosclerosis tienen muchos mecanismos en común, ambas enfermedades tienen causas complejas, predisposición genética, procesos inflamatorios y factores de riesgo, siendo el más significativo el tabaquismo (35). Dentro de los mecanismos se involucran dos aspectos fundamentales:

- a. las bacterias provenientes del periodonto pueden entrar en la circulación y contribuir directamente en la formación del proceso ateromatoso.
- b. los factores sistémicos alteran los procesos inmunoinflamatorios que envuelven tanto a la enfermedad periodontal como a la enfermedad cardiovascular.

En cuanto al primer mecanismo, se tiene a las bacterias periodontales como el *Streptococcus sanguis*, comensal bucal perteneciente a la familia de los *viridans*. Éste al ingresar en el torrente sanguíneo, se transforma en un potente agente trombogénico por tener la capacidad de inducir la adhesión y agregación plaquetaria a través de una reacción cruzada, por mimetismo de los sitios de unión del colágeno tipo I y III (36). Otro microorganismo que podría estar implicado es el *Streptococcus mutans*, el cual adquiere actividad proteasa al interactuar con la molécula de plasminógeno, lo cual podría incrementar su actividad invasiva, debido a que podría permitir la degradación de sustancias de la matriz extracelular favoreciendo su paso al torrente sanguíneo (39).

Porphyromonas gingivalis es otro microorganismo periodontopatógeno, gram negativo, anaerobio que posee fimbrias en su superficie que le permiten adherirse e invadir las células epiteliales y endoteliales, multiplicándose dentro de ellas, evadiendo la respuesta inmune y alterando su función normal. Sintetiza LPSs capaces de pasar al torrente sanguíneo a través del epitelio del saco periodontal, se une a una LBP de alta afinidad, permitiendo su traslado en el plasma. Este complejo LPS-LBP, se une a los receptores CD14 presentes en células endoteliales, monocitos y macrófagos provocando una activación celular; esto genera un aumento de las moléculas de adhesión seguido por la liberación de citocinas y quimiocinas (40).

El LPS induce una mayor respuesta vascular y liberación de interleucina-1 β (IL-1 β), TNF- y tromboxanoA2 (TxA2). Estas citocinas favorecen el infiltrado de células inflamatorias, la adhesión y agregación plaquetaria, la formación de células en espuma y el depósito de colesterol en la íntima, los cuales no pueden ser inhibidos por los antioxidantes. En ausencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol, los macrófagos activados por el LPS son estimulados a acumular triglicéridos en su interior, transformándose en células espumosas que, junto con el aumento en la proliferación de las células de músculo liso, predisponen a la formación de placas de ateroma (41).

Con respecto al segundo mecanismo, la periodontitis puede provocar alteraciones hemostáticas, como el aumento del fibrinógeno plasmático, del recuento de glóbulos blancos, de la PCR y de la viscosidad de la sangre. Además se ha encontrado una relación del factor von Willebrand, o factor VIII (glicoproteína sintetizada por las células del endotelio vascular y megacariocitos), con el LPS y la IL-1, quienes inducen la liberación de este factor desde las células endoteliales, generando la agregación de plaquetas y focos inflamatorios que posteriormente pueden generar un trombo (42, 43).

Así mismo, se ha descrito que variaciones en los genes que regulan la respuesta de la IL-1 han sido asociados a ambas patologías. Se sabe que polimorfismos genéticos de IL-1 caracterizados por los marcadores IL-1 (+4845) y IL-1? (+3954) están asociados con periodontitis pero no en cierta medida con la aterosclerosis (44). A su vez, otros polimorfismos de IL-1 caracterizados por los marcadores IL-1? (-511) y IL-1RN (+2018) están relacionados con la formación de placas de ateroma pero no con la periodontitis (45). La infección periodontal puede resultar en bacteremias que estimulan que el hospedador produzca TNF- y IL-6 que a la vez estimulan al hígado a producir PCR, todos estos factores hacen que el ateroma sea más inestable.

El Síndrome Periodontitis-aterosclerosis (PAS)

Recientemente se ha descrito el síndrome periodontitis-aterosclerosis (PAS), propuesto como un nuevo término de diagnóstico para describir esta condición en pacientes con ambas enfermedades (46). Parece ser que la periodontitis es un factor de riesgo como los lípidos en sangre, el índice de masa corporal y la presión sanguínea para la enfermedad cardiovascular.

Sólo la historia familiar es un factor de riesgo determinante; la importancia de historia familiar para el riesgo podría sugerir que hay genes de susceptibilidad que se heredan y ponen a ciertos individuos al riesgo para ataque cardíaco. Al igual que la periodontitis, un individuo PAS de alto riesgo cardiovascular en relación a magnitud periodontal sería el que tuviera niveles de pérdida de inserción de más de 3 mm en más del 60% de los dientes (47).

Conceptualmente, esto es soportado por una carga microbiana mayor que aumentaría el riesgo cardiovascular. Por sí sola, la

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/proteina_c_reactiva_relacion_enfermedad_periodontal_aterosclerosis.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

placa bacteriana no confiere riesgo para los PAS, pero si la periodontitis no está controlada el riesgo aumenta con más cantidad de placa. Estos hallazgos sugieren que la condición periodontal crearía una herida anatómica por la que los organismos bucales y los productos inflamatorios pudieran ocasionar problemas sistémicos. Así, el periodonto parece representar una barrera que impide que los efectos injuriosos de la microbiota bucal causen daño cardiovascular (46).

Patógenos periodontales juegan un papel directo en la aterosclerosis.

Existen un grupo limitado de bacterias anaeróbicas asociadas a la periodontitis (tabla 1); las cuales se han utilizado para realizar estudios experimentales que sustentan la relación entre las infecciones en la cavidad bucal y la aterosclerosis; involucrando a *P. gingivalis* y *S. sanguis* (48) los cuales incrementaron la agregación plaquetaria con bloqueo de vasos coronarios al ser inyectados en animales experimentales (conejos) simulando una bacteriemia transitoria (49). Este efecto dependió de una proteína bacteriana capaz de incrementar el anclaje de la bacteria al endotelio sano (49). Otro estudio llevado a cabo en pacientes sometidos a endarterectomía le suministra apoyo experimental al anterior, ya que demostró la presencia de este patógeno (*S. sanguis*) en 19 de 27 pacientes sometidos a este procedimiento (50).

En un trabajo de mayor envergadura, Haraszthy y cols (51) analizaron 50 ateromas carotídeos obtenidos igualmente por endarterectomía para la presencia de ADN ribosómico 16S mediante reacción de polimerasa en cadena. Quince (30%) de las muestras fueron positivas para *B. forsythus*, trece (26%) fueron positivas para *P. gingivalis*, nueve (18%) fueron positivas para *A. actinomycetemcomitans* y 7 (14%) fueron positivas para *P. intermedia*. Además de este hallazgo, el ADN de *C. pneumoniae* se detectó en 9 (18%) de los ateromas.

Estos estudios sugieren que pueden estar presentes patógenos periodontales en placas ateroscleróticas donde otros patógenos como la *C. pneumoniae* pueden jugar un papel importante en el inicio y la progresión de la aterosclerosis. Por ejemplo, en dos estudios recientes se ha comprobado que la *P. gingivalis* es capaz de invadir el endotelio coronario y carotídeo bajo condiciones de cultivo celular (52, 53, 54).

Proteína C reactiva, enfermedad periodontal y aterosclerosis

Las infecciones periodontales pueden contribuir directamente a la patogénesis de la aterosclerosis, ya que proveen cambios vasculares sistémicos con los LPS de anaerobios, citocinas inflamatorias, y las bacterias mismas. Se ha descrito que la periodontitis puede producir cambios vasculares para asignar una respuesta de fase aguda suficiente para elevar los niveles de proteína C reactiva (55). De acuerdo a Ridcker y cols (56) muestran como la inflamación puede ser un factor causal con relación a las enfermedades cardiovasculares. En un estudio de casos y controles en 14000 hombres aparentemente sanos, con una concentración moderadamente elevada de PCR, fueron asociados con un mayor riesgo de futuros infartos al miocardio y síntomas de enfermedades arteriales periféricas; sugiriendo que las infecciones periodontales puede ser un importante estímulo para elevar los niveles de PCR.

Loos y cols (57), valoraron la presencia de ciertos marcadores de la inflamación en la circulación periférica de pacientes con periodontitis y aterosclerosis entre los que se encontraban la PCR, el fibrinógeno, la IL-1, IL-6 y el TNF, en donde sus propiedades proinflamatorias podrían incrementar la actividad inflamatoria en las lesiones coronarias y así predisponer a la patología cardiovascular (58); tanto el PCR como la IL-6 pueden encontrarse mas elevados en pacientes fumadores que en los no fumadores y aunque Loos y cols (57), no encontraron ninguna diferencia entre ambos grupos, sin embargo, describieron que la IL-6 induce la formación hepática de PCR. En relación al estudio realizado por Wu y cols., (59) se observo una relación estadísticamente significativa entre la salud periodontal, la PCR y el fibrinógeno. Esto puede deberse a que en los casos de pacientes con infecciones crónicas aumentan los niveles de fibrinógeno en el plasma (57), lo cual incrementa la viscosidad sanguínea (59).

Así mismo, se sugiere que la enfermedad periodontal está relacionada con marcadores de la disfunción endotelial y dislipidemia tal es el caso de la PCR, el cual puede potencialmente mediar la asociación entre enfermedad periodontal y cardiovascular. Por otro lado se han realizado estudios donde se ha señalado que la periodontitis puede estar relacionada con la carga inflamatoria del individuo y puede resultar en niveles elevados de riesgo vascular debido a las determinaciones de las concentraciones de la PCR; sugiriendo que estas resultados podrían ser corroborados por pruebas definitivas o con estudios a gran escala (60).

Importancia del estudio de la proteína C reactiva en la enfermedad periodontal y aterosclerosis.

Es interesante resaltar que la Asociación Americana del Corazón (AHA), en un documento denominado la "V Conferencia de Prevención" en aterosclerosis, preconiza la necesidad de realizar mas estudios en relación a los marcadores séricos para la aterosclerosis y que la PCR pudiera, en un futuro, ser recomendada junto con los marcadores lipídicos para la evaluación del riesgo de sufrir esta enfermedad (61).

La inflamación juega un papel muy importante en la aterosclerosis por lo tanto la medición de marcadores inflamatorios como la PCR se ha instaurado como nuevo método para detectar individuos con alto riesgo de ruptura de la placa. En prevención primaria, la utilidad de la PCR ha sido apoyada en varios estudios prospectivos epidemiológicos (57, 5, 6, 19) realizados entre

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/proteina_c_reactiva_relacion_enfermedad_periodontal_aterosclerosis.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular a quienes se les midió PCR y se encontró que este fue un predictor fuerte de futuros eventos cardiovasculares. Este valor predictivo ha mostrado ser independiente de la edad, estado de fumador, obesidad, Hipertensión, historia familiar y Diabetes (62).

Por otra parte, se ha sugerido que la terapia periodontal disminuye la inflamación sistémica y mejora la función endotelial. Este hecho está basado en estudios realizados donde señalan la asociación de enfermedad periodontal e incremento de los niveles de PCR, en relación a datos preliminares usando tratamiento periodontal y con drogas antiinflamatorias no esteroideas, indicando que ciertos tratamientos pueden potencialmente disminuir los niveles de PCR (63).

Repercusión Periodontal

Realmente sería muy alentador poder determinar con certeza que la periodontitis, como infección crónica es un factor de riesgo en la aterosclerosis, sobre todo porque se trata de una enfermedad que es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Con el simple hecho de diagnosticar una periodontitis en un paciente con edad avanzada, que además presenta otros factores predisponentes como la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la diabetes o la hipertensión arterial, se podrá determinar con mayor seguridad que dicho paciente tendrá un alto riesgo a sufrir aterosclerosis (64).

Tanto la periodontitis, la pérdida de dientes y las enfermedades cardiovasculares pueden prevenirse con modificaciones de la conducta y ciertos hábitos (65). Por lo tanto, es necesario mejorar la salud buco dental de los pacientes para disminuir significativamente la incidencia de patologías coronarias (66); por esto el tratamiento periodontal no solo debería ir dirigido a controlar la periodontitis en sí y modificar los hábitos de higiene bucal sino que además sería una terapia preventiva en estos tipos de pacientes.

Existen estudios en los que se han administrado antibióticos, como los macrólidos de segunda generación (roxitromicina o azitromicina), para tratar las infecciones crónicas por *C pneumoniae*, observando la disminución de accidentes cerebrovasculares en estos pacientes, pero seguramente más debido a su efecto antiinflamatorio que por su acción antibiótica (67). Esta respuesta frente al tratamiento farmacológico podría emplearse igualmente en los casos de periodontitis, donde al aplicar antibióticos como la penicilina o la tetraciclina, antiinflamatorios y antisépticos que disminuyen el índice de la placa, se podría conseguir disminuir el riesgo de aterosclerosis, en el caso de que realmente existiera esta relación entre ambas patologías.

CONCLUSIONES

Son muchas las hipótesis que tratan de encontrar una relación con la periodontitis y el incremento de riesgo de aparición de enfermedad aterosclerótica, debido a que ambas patologías presentan algunas características comunes como la edad, el sexo y el hábito de fumar entre otras.

Existen muchas similitudes entre la patología vascular inducida por bacterias y la historia natural de la aterosclerosis. El principal mecanismo de acción entre la periodontitis y la aterosclerosis radica en el efecto que las bacterias y sus endotoxinas producen sobre las reacciones inflamatorias, los procesos hemostáticos y las alteraciones en el metabolismo de los lípidos. La interrelación fisiopatológica entre ambas enfermedades, despierta un gran interés en controlar la periodontitis como un nuevo integrante en la lista de factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular.

Finalmente, cabe mencionar que existen evidencias clínicas y experimentales que indican que el marcador de inflamación como la proteína C reactiva se encuentra en niveles elevados tanto en pacientes con periodontitis y enfermedad aterosclerótica, debido al proceso de inflamación que tienen en común, sugiriendo de esta manera la relación que existe con la presencia de la proteína C reactiva.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias al apoyo otorgado por el CDCHT en los proyectos 0-097-04-07-B, 0-123-05-07-A, ZD-CIO-0-95 y al FONACIT a través de los proyectos S1- 2000000475 y F2001001203.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. DeStefano, F.; Anda, R.; Kahn, H.; Williamson, D.; Russell, C.: Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*. (1993); 306:688-691.
2. Beck, J.; Garcia, R.; Heiss, G.; Vokonas, P.; Offenbacher, S.: Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. (1996);67:1123-1137.

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/proteina_c_reactiva_relacion_enfermedad_periodontal_aterosclerosis.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

3. Amar, S.; Gokce, N.; Morgan, S.; Loukideli, M.; Van Dyke, T.; Vita, J.: Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vas Biol.* (2003); 23:1245.
4. Bermudez, V.; Leal, E.; Bermudez, F.; Cano, C.; Cabrera, M.; Ambard, M.; Fagundez, A.; Toledo, A.; Leal, N.; Cano, R.; Lemus, M.: Enfermedad periodontal como factor de riesgo para la aterosclerosis: AVFT. (2003); 22(2): 1152-1154.
5. Llorca, J.; Gonzalez, M., Sampedro, I.; Garcia, M.; Berrazueta, J.: Reproducibilidad de los análisis de proteína C reactiva. *Rev Esp Cardiol.* (2002); 55: 1101-1104.
6. Hashimoto, H.; Kitagawa, K.; Hougaku, H.; Hori, M.: C-reactive protein predicts carotid atherosclerosis progression in mild to moderate risk and middle-aged patients. *Clin Invest Med.* (2006); 29(2): 77-82.
7. Morley, J.; Kushner, I.: Serum C -reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci.* (1982), 389:406-418.
8. Gonzalez-Gay, M.; Gonzalez-Juanatey, C.; Piniero, A.; Garcia-Porrúa, C.; Testa, A.; Llorca, A.: High-grade C-reactive protein elevation correlatos with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* (2005); 32(7):1219-1223.
9. Cermak, J.; Key, N.; Bach, R.; Balla, J.; Jacb, H.; Vercellotti, G.: C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* (1993); 82: 513-520.
10. Torzewski, J.; Torzewski, M.; Bowyer, D.; Frohlich, M.; Koenig, W.; Waltenberger.: C reactive protein frequently colocalizes with terminal complement in the intima of early atherosclerotic lesions of human corona arterias. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (1998). 18:1386-1392.
11. Verma, S.; Li, S-H.; Badiwala, M.; Weisel, R.; Fedak, P.; Li, R-H.: Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effect of c-reactive protein. *Circulation.* (2002); 105:1890-1896.
12. Torzewski, M.; Rist, C., Mortensen, R.; Zwaka, T.; Bienek, M.; Waltenberger.: C reactive protein in the arterial intima role of c-reactive protein receptor dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2000); 20:2094-2099.
13. Zwaka, T.; Hombach, V.; Torzewski, J.: C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* (2001); 103:1194-1197.
14. Bhakdis, S.; Torzewski, M.; Klouche, M.; Hemmes, M.: Complement and atherogenesis: bibding of PCR to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (1999); 19:2348-2354.
15. Pasceri, V.; Chang, J.; Willerson, J.; Yeh, E.: Modulation of C-reactive protein mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drug. *Circulation.* (2001); 103:2531-2534.
16. Devaraj, S.; Xu, D.; Jialal, I.: C-reactive protein increases plasminogeno activator inhibitor expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Circulation.* (2003); 28: 398-404.
17. Beck, J.; Offenbacher, S.: Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* (2005); 76(11):2089-20100.
18. Rahman, A.; Rashid, S.; Noon, R.; Samuel, Z.; Lu, B.; Borgnakke, W.; Williams, R.: Prospective evaluation of the systemic inflammatory marker C-reactive protein in patients with end-stage periodontitis getting teeth replaced with dental implants: a pilot investigation. *Clin Oral Implants*

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/proteina_c_reactiva_relacion_enfermedad_periodontal_aterosclerosis.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

- Res. (2005); 16(1):128-131.
19. Noack, B.; Genco, R.; Trevisan, M.; Grossi, S.; Zambon, J.; De Nardin, E.: Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol.* (2001); 72(9):1221-1227.
 20. Feng, Z.; Weinberg, A.: Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol* 2000. (2006); 40:50-76.
 21. Clark, W.; Loe, H.: Mechanisms of irritation and progression of periodontal diseases. *Periodontology.* (2000); 1193(2): 72.
 22. Bárbara, E.; Alberto, S.; Carmen, S.: El estrés oxidativo en los efectos sistémicos de la enfermedad periodontal inflamatoria. *Rev Cubana Invest Biomed.* (2002);21(3): 194-6.
 23. Hajishengallis, G.; Sharma, A.; Russell, M.; Genco, R. Interactions of oral pathogens with toll-like receptors: possible role in atherosclerosis. *Ann Periodontol.* (2002); 7(1): 72-8.
 24. Meurman, H.; Sanz, M.; Janket, S.: Oral Health, Atherosclerosis, And Cardiovascular Disease. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* (2004); 15(6): 403 - 413.
 25. Davidson, J.; and Rotondo, D.: Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins: lipid metabolism, eicosanoids, peroxisome proliferators activated receptor and the atherogenic process. *Curr Opin Lipidol.* (2006);17(4):489-491.
 26. Eriksson, E.: Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* (2006). 17(3):369-371.
 27. Brandy, H.; and Newell, D.: Estrategias preventivas y tratamiento de sostén. *Periodontology.* (2001); (2): 15-20.
 28. Schett, G.; Metzler, B.; Kleindienst, R.: Salivary anti-hsp65 antibodies as a diagnostic marker for gingivitis and a possible link to atherosclerosis. *Int Arch Allergy Immunol.* (1997); 114: 246-50.
 29. Tobias, P.; Gegner, J.; Tapping, R.; Gegner, J.: Lipopolysaccharide-dependent cellular activation. *J Periodont Res.* (1997); 32: 99-103.
 30. Graves, D.; Delima, A.; Assuma, R.; Amar, S.; Oates, T.; Cochran, D.: Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis. *J Periodontol.* (1998); 69: 1419-1425.
 31. Offenbacher, S.; Heasman, P.; Collins, J.: Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J. Periodontol.* (1993); 64: 432-444.
 32. Salvi, G.; Brown, C.; Fujihashi, K.: Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. *J Periodontol Res.* (1998); 4: 212-225.
 33. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
 34. Graing.: Enfermedad periodontal puede afectar potencialmente a la salud del corazón. *Centro Saval.* (2004); 70(5):22-23.
 35. Eliécer, A.: Lesiones isquémicas cardiacas y su relación con las enfermedades periodontales. Antecedentes bibliográficos actuales. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile.* (2002); 13(2). 117-127.
 36. Lopez, R.; Oyarzun M.; Naranjo, C.: Asociación entre periodontitis y enfermedad cardiovascular.

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/proteina_c_reactiva_relacion_enfermedad_periodontal_aterosclerosis.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

- Rev Med Chile. (2000). 128(11). 1156-1159.
37. Meurman, J.; Sanz, J.; Janket, S.: Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Cit Rev Oral Biol Med.* (2004); 15(6):403-413.
 38. Andriankaja, O.; Genco, R.; Dorn, J.; Dmochowski, J.; Hovey, K.; Falkner, K.; Scannapieco, F.; Trevisan, M.: The use of different measurements and definitions of periodontal disease in the study of the association between periodontal disease and risk of myocardial infarction. *J Periodontol.* (2006); 77(6):1067-1073.
 39. Urdaneta, L.; Vanegas, G.; Premoli, G.; Avilan, L.: Plasminogen interaction and activation on *Streptococcus mutans* surface. *Oral Microbiol Immunol.* (2004); 19: 257-261.
 40. Miyakawa, H.; Honma, K.; Oi, M.; Kuramitsu, K.: Interaction of *Porphyromonas gingivalis* with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. *J Periodontal Res.* (2004). 39(1):1-9.
 41. Mattila, K.: Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med.* (1989); 225: 293-296.
 42. Emingil, G.; Buduneli, E.; Alivev, A.; Akilli, A.; Atilla, G.: Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol.* (2000); 71(12):1882-1886.
 43. Mattila, K.; Rasi, V.; Nieminen, M.; Valtonen, V.; Kesäniemi, A.; Syrjälä, S.: Von Willebrand´s factor antigen and dental infection. *Trombosis Res* (1989); 56: 325-329.
 44. Kinane, D.: Periodontal diseases. Contributions to cardiovascular disease: An overview of potential mechanisms. *Ann Periodontol.* (1998); 3 (1): 142-50.
 45. Gaudio, E.; Carpino, G.; Grassi, M.; Musca, A.: Morphological aspects of atherosclerotic lesion: past and present: *Clin Ter.* (2006); 157(2):135-142.
 46. Tejerina, J.; Cuesta, S.; Menendez, M.; Sicilia, A.: ¿Existe relación entre enfermedad cardiovascular y periodontitis?. *Avances en Periodoncia.* (2003); 15(3). 1167-1169.
 47. Offenbacher S. Periodontitis - atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodont Res* (1999); 34: 346-52.
 48. Hertzberg, M.; MacFarlane, G.; Liu, P.: The platelet as an inflammatory cell in periodontal diseases: interactions with *Porphyromonas gingivalis*. In: Genco R, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S, eds. *Molecular pathogenesis of periodontal disease.* Washington, DC: American Society of Microbiology Press, (1994); 247-55.
 49. Herzberg, M.; MacFarlane, G.; Gong, K.: The platelet interactivity phenotype of *Streptococcus sanguis* influences the course of experimental endocarditis. *Infect Immunol.* (1992); 60: 4809-18.
 50. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis.*(1995); 20(3): 588-92.
 51. Haraszthy, V.; Zambon, J.; Trevisan, M.; Shah, R.; Zeid, M.; Genco, R.: Identification of pathogens in atheromatous plaques. *J Dent Res* (1998); 77: 666.
 52. Danesh, J.: Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J.* (1999); 138: 434-437.
 53. Kinlay, S.; Selwyn, A.; Libby, P.; Ganz, P.: Inflammation, the endothelium, and the acute

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/proteina_c_reactiva_relacion_enfermedad_periodontal_aterosclerosis.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

- coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol.* (1998); 32(3): 62S-626.
54. Gupta, S.; Leatham, E.; Carrington, D.: Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation.* (1997); 96: 404-7.
 55. Padilla, C.; Lobos, O.; Hubert, E.; Gonzalez, C.; Matus, S.; Perieira, M.; Hasbun, S.; Descouvieres, C.: Periodontal pathogens in plaque isolated from patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res.* (2006); 41(4):350-353.
 56. Ridker, P.; Cushman, M.; Stampfer, M.; Tracy, R.; Hennekens, C.: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular in apparently healthy men. *N Engl J Med.* (1997); 336:973-979.
 57. Loos, B.; Craandijk, J.; Hoek, F.; Wertheim-Van, P.; Van der, U.: Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol.* (2000); 71:1528-1534.
 58. Lowe, G.: Etiopathogenesis of cardiovascular disease: hemostasis, thrombosis, and vascular medicine. *Ann Periodontol.* (1998);3:121-126.
 59. Wu, T.; Trevisan, M.; Genco, R.; Falkner, K.; Dorn, J.; Tempos, C.: Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol.* (2000);151:273-282.
 60. D'Áiuto, F.; Ready, D.; Tonetti, M.: Periodontal disease and C-reactive protein -associated cardiovascular risk. *J Periodontal Res.* (2004); 39(4):236-241.
 61. Writing Group III. Prevention conference V. *Circulation.* (2000); 101: e16-e22.
 62. Hashimoto, H.; Kitagawa, K.; Hougaku, H.; Hori, M.: C-reactive protein predicts carotid atherosclerosis progression in mild to moderate risk and middle-aged patients. *Clin Invest Med.* (2006); 29(2):77-82.
 63. Offenbacher, S.; Beck, J.; Hill, C.: A perspective on the potential cardioprotective benefits of periodontal therapy. *American Heart Journal.* (2005); 149(6): 950-954.
 64. Delgado, O.; Echeverria, J.; Berini, L.; Escoda, C.: La periodontitis como factor de riesgo en los pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Oral.* (2004); 9:125-137.
 65. Joshipura, K.; Rimm, E.; Douglass, C.; Trichopoulos, D.; Ascherio, A.; Willet, W.: Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res.* (1996);75:1631-1636.
 66. Seymour, R.: Heart of the matter. *Br Dent J.* (2001);190:106.
 67. Amitage, G.: Periodontal infections and cardiovascular disease-how strong is this association?. *Oral Disease.* (2000);6:335-350.
 68. Guilarte, C.: Patógenos periodontales. *Acta Odont Ven.* (2001); 39(3).

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/proteina_c_reactiva_relacion_enfermedad_periodontal_aterosclerosis.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela