

Evaluación de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal

Evaluation of plasmatic fibrinogen in patients with periodontal disease

Daniela Milla-Torres^{1,a}, Sixto García-Linares^{1,b,c}

RESUMEN

Objetivo: Comprobar si la presencia de enfermedad periodontal aumenta los niveles de fibrinógeno, para sumar evidencia en la relación de causalidad entre las enfermedades periodontal y cardiovascular. **Material y métodos:** Se evaluaron un total de 40 individuos, divididos en 4 grupos: control (n=10), enfermedad periodontal localizada (n=15) y enfermedad periodontal generalizada (n=15). **Resultados:** Los pacientes con enfermedad periodontal presentan niveles de fibrinógeno significativamente mayor en comparación con los pacientes sanos (VP = 333.3 mg/dL \pm 41.8) (P < 0.05). **Conclusiones:** La presencia de enfermedad periodontal aumenta la concentración de fibrinógeno plasmático, y se puede reafirmar la premisa que la enfermedad periodontal es un indicador de riesgo independiente para desarrollo de eventos cardiovasculares.

PALABRAS CLAVE: Fibrinógeno, enfermedades periodontales, inflamación, factores de riesgo, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis. (DeCS, BIREME)

¹ Facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^a Cirujano Dentista.

^b Especialista en Periodoncia.

^c Magister en Estomatología.

SUMMARY

Objective: Evaluates if the presence of periodontal disease increases fibrinogen's level, to add evidence on the causal relationship between periodontal and cardiovascular diseases. **Methods:** A total of 40 individuals were evaluated divided in 4 groups: control ($n = 10$), localized periodontal disease ($n = 15$) and generalized periodontal disease ($n = 15$). **Results:** The patients with periodontal disease have significantly higher fibrinogen levels compared to healthy patients ($VP = 333.3 \text{ mg / dL} \pm 41.8$) ($P < 0.05$). **Conclusions:** The presence of periodontal disease increases the concentration of plasma fibrinogen, and can affirm the premise that periodontal disease is an independent risk indicator for the development of cardiovascular events.

KEYWORDS: Fibrinogen, periodontal diseases, inflammation, risk factors, cardiovascular diseases, atherosclerosis. (MeSH, NLM)

INTRODUCCION

La relación entre las bacterias presentes en la enfermedad periodontal y sus subproductos con los mecanismos de respuesta inmune del huésped son la base del mecanismo inmunopatológico del daño tisular (1,2).

El fibrinógeno es una proteína de fase aguda sintetizado en el hígado como respuesta a la IL-6 y se encuentra aumentada en las infecciones crónicas, considerándose un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares (3). Muchos estudios han demostrado que el fibrinógeno es un importante factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria (4) y es frecuentemente usado como un marcador de inflamación (5,6). El incremento de su concentración está relacionado con el desarrollo de enfermedades coronarias mediante cambios en el mecanismo de agregación plaquetaria (7) aumentando la cantidad de fibrina formada y acumulada, lo que está relacionado con la evolución de la placa aterosclerótica; y, con un incremento de la viscosidad sanguínea relacionada con el riesgo de trombosis (8).

Desde hace más de 2 décadas, la enfermedad periodontal es considerada un factor e indicador de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (9,10,11). Muchos investigadores han tratado de explicar esta correlación (12), de manera indirecta, mediante la presencia de marcadores de la inflamación en ambas enfermedades (12,13,14,15). La mayoría de los trabajos de investigación realizados

en este campo van dirigidos a la medición de proteína C reactiva (16,17,18) dejando de lado el papel que el fibrinógeno aumentado podría representar para esta correlación (19,20,21,22,23). Aunque, datos preliminares disponibles de pacientes sugieren que las intervenciones periodontales pueden aumentar los marcadores biológicos séricos indirectos (24,25) y las respuestas vasculares asociadas a enfermedad cardiovascular (26), actualmente se desconoce el efecto de estas intervenciones.

En esta investigación se buscó comprobar si la presencia de enfermedad periodontal aumenta el nivel sistémico de fibrinógeno, lo que podría sumar evidencia para la relación de causalidad entre la enfermedad periodontal y la enfermedad cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, reclutando a personas que deseaban participar en el estudio voluntariamente. Se evaluaron 40 pacientes que acudieron al departamento de Periodoncia del Servicio de Estomatología del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara "CMST", que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: sujetos de 30 a 60 años de edad, con un mínimo de 06 piezas dentarias, con enfermedad periodontal moderada a severa según periodontograma, sin antecedentes de ninguna otra condición sistémica. Los criterios de exclusión fueron: pacientes obesos, fumadores, mujeres embarazadas o que estén dando de lactar, con antecedente de trauma

o extracción dentaria reciente y con tratamiento con alguna medicación conocida que altere los niveles séricos de los marcadores de la inflamación sistémica (27).

Después de la aceptación del estudio por la Comisión de Ética del Centro Médico Naval, este fue llevado a cabo según los parámetros planteados por esta institución. Luego de firmar el consentimiento informado por parte de los pacientes seleccionados, se realizó la evaluación periodontal que fue realizada a todos los integrantes de la muestra por un único odontólogo (investigador) previamente calibrado ($\kappa = 0.791$) con un gold estándar para este estudio, un docente especialista en periodoncia, con 16 años de experiencia, para optimizar la reproducibilidad de las mediciones. La severidad de la enfermedad fue evaluada según los criterios clínicos emitidos por la Asociación de Periodoncia Americana, que fueron: presencia o ausencia de sangrado al sondaje, profundidad al sondaje, recesión gingival, pérdida de inserción clínica y presencia de compromiso de furcación. La evaluación incluyó todas las piezas dentarias presentes a excepción de los terceros molares. Cada una de las piezas fue estudiada en seis sitios (mesiovestibular, mediovestibular, distovestibular, mesiopalatino o mesiolingual, mediopalatino o mediolingual y distopalatino o distolingual) y registrados en la ficha de periodontograma. Las mediciones fueron efectuadas mediante una sonda periodontal North Carolina con escala de medición en milímetros. Según estos criterios, los pacientes se agruparon en tres grupos: pacientes con enfermedad periodontal crónica localizada, pacientes con enfermedad periodontal crónica generalizada y pacientes sin enfermedad periodontal (gingivitis).

Los grupos fueron:

Grupo con periodontitis crónica localizada: estuvo formado por 15 sujetos, hombres y mujeres, con enfermedad periodontal con menos de un 30% de superficies afectadas, registradas en la ficha de periodontograma, sin antecedentes de alguna otra condición sistémica.

Grupo con periodontitis crónica generalizada: formado también por 15 sujetos, hombres y mujeres, con enfermedad periodontal con más del 30% de superficies afectadas registradas en la ficha de

periodontograma, sin antecedentes de alguna otra condición sistémica.

Grupo control (periodontalmente sanos o con gingivitis): formado por 10 sujetos, hombres y mujeres sin evidencia clínica de enfermedad periodontal, sin profundidad, ni sangrado al sondaje, sin antecedentes de alguna otra condición sistémica.

Se recolectó muestras de sangre sólo de los pacientes correctamente diagnosticados para cada grupo, estas fueron admitidas en el Servicio de Patología Clínica del Centro Médico Naval para su evaluación bioquímica. El nivel de fibrinógeno plasmático se determinó mediante el tiempo de coagulación de la trombina medida de acuerdo con el método de Clauss (28). Los datos recolectados fueron registrados en una ficha de recolección de datos. Estos fueron codificados para un mejor procesamiento, se utilizó el programa SPSS 17.0 para su estudio estadístico. Se formularon los cruces de las variables correspondientes requeridos para responder a los objetivos planteados en el estudio. Se analizaron los resultados con la prueba ANOVA y medidas de tendencia central. Se elaboraron las tablas de distribución, frecuencia y de contingencia.

RESULTADOS

La muestra estuvo formado por un total de 30 pacientes evaluados en el servicio de Periodoncia del CMN "CMST" con diagnóstico periodontal; es decir, pacientes con: enfermedad periodontal localizada

Tabla 1. Nivel de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal localizada y generalizada.

Nivel de fibrinógeno	Nº	%
0-200	1	10.0
201-350	9	90.0
> 350	0	0.0
Total	10	100.0

Tabla 2. Nivel promedio de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal localizada y generalizada.

Nivel de fibrinógeno plasmático	Nº	Media	D.S.	Mínimo	Máximo
	30	333.3	41.8	233.0	393.0

(15) y enfermedad periodontal generalizada (15). En la mayoría de los casos (60%), el valor de fibrinógeno plasmático estuvo en el rango de 201 a 350 mg/dL (Tabla 1).

Del total de 30 pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad periodontal (localizada o generalizada), observamos que la media en los valores de fibrinógeno fue de: 333.3 mg/dL, con una D.S de 41.8, encontrándose el valor mínimo de 233 mg/dL y máximo de 393 mg/dL (Tabla 2).

Del total de 10 pacientes, hombres y mujeres, con diagnóstico clínico de gingivitis leve a moderada (periodontalmente sanos), luego de evaluar el nivel de fibrinógeno plasmático, se encontró: el 10% de los casos presentó nivel de fibrinógeno plasmático menor de 200mg/dL, y el 90% presentó valores entre 201 mg/dL y 350 mg/dL. No se encontraron valores superiores a 350 mg/dL (Tabla 3).

Al comparar los niveles de fibrinógeno entre los diferentes grupos periodontales, se encontró: la media mayor estuvo presente en el grupo con enfermedad periodontal generalizada y la desviación estándar mayor también se encontró en este grupo (Tabla 4).

Los pacientes que presentaron enfermedad periodontal localizada o generalizada tuvieron niveles de fibrinógeno plasmático más alto que aquellos

periodontalmente sanos, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($P < 0.05$) (Tabla N°5).

Según los diferentes diagnósticos periodontales, se encontró que los valores de fibrinógeno mayores a 350 mg/dL se encontraron en los grupos: enfermedad periodontal localizada (n=5) y enfermedad periodontal generalizada (n=7). Valores entre 201-350 mg/dL fueron hallados principalmente en el grupo de enfermedad periodontal localizada (n=10) (Tabla 6).

DISCUSIÓN

El fibrinógeno es una proteína de la fase aguda de la enfermedad periodontal, considerada un factor independiente de riesgo cardiovascular. La tendencia de relacionar la enfermedad periodontal en la etiología de eventos cardiovasculares (29), exige el estudio y análisis de los diferentes mediadores inflamatorios vinculados en ambas enfermedades para poder establecer una relación causal o direccional para su prevención y tratamiento.

Los valores normales de esta proteína oscilan entre 200 y 400 mg/dL según la literatura (17). En el presente estudio se buscó establecer si existían diferencias significativas entre los valores de pacientes periodontalmente sanos con aquellos que presentaban algún compromiso periodontal.

Los valores plasmáticos de fibrinógeno cuantificados para el presente estudio en los diferentes grupos son similares a los encontrados por Ge y col. (27), quienes encontraron en el grupo control sano un valor promedio de fibrinógeno de: 2.36+/-0.37 y para los grupos periodontales un valor promedio de fibrinógeno de: 3.63+/-0.73.

Tabla 3. Nivel de fibrinógeno plasmático en pacientes periodontalmente sanos (gingivitis).

Nivel de fibrinógeno	N°	%
0-200	0	0
201-350	18	60.0
> 350	12	40.0
Total	30	100.0

Tabla 4. Comparación de los niveles de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal crónica localizada, generalizada y controles sanos.

Enfermedad periodontal	N°	Media	D.S.	E.S.	Mediana	Mínimo	Máximo
Gingivitis (sanos)	10	276.80	41.29	13.06	283	199	333
Localizada	15	330.53	35.99	9.29	339	269	379
Generalizada	15	336.07	49.30	12.73	335	233	393
Total	40	319.18	48.48	7.67	327	199	393

Prueba F (ANOVA) = 6.62 P = 0.0035, diferencias significativas.

Tabla 5. Comparación múltiple entre los grupos.

Grupo	Localizada	Generalizada
Sanos	P = 0.012	P = 0.005

Tabla 6. Valores de fibrinógeno según diagnóstico periodontal.

Nivel de fibrinógeno	Diagnóstico de enfermedad periodontal			Total
	Gingivitis	Enf. perio localizada	Enf. perio generalizada	
0-200	1	0	0	1
201-350	9	10	8	27
> 350	0	5	7	12
Total n°	10	15	15	40

Pearson $\chi^2(4) = 8.6420$ Pr = 0.071

De los resultados encontrados, se puede observar que existió diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y los grupos periodontales; mas no entre los grupos con enfermedad periodontal localizada y generalizada. Con lo que podemos afirmar que el incremento del nivel de fibrinógeno no depende del número de piezas o superficies afectadas. En presencia de enfermedad periodontal generalizada y localizada se pueden encontrar niveles de fibrinógeno significativamente elevados con respecto al grupo periodontalmente sano (gingivitis).

Luego de analizar los resultados, se puede decir que la hipótesis fue comprobada: la enfermedad periodontal localizada y generalizada produce elevación del nivel de fibrinógeno plasmático. Este factor inflamatorio elevado puede aumentar la actividad inflamatoria en las lesiones ateroscleróticas y aumentar potencialmente el riesgo de eventos cardiovasculares, por lo que reafirmamos la premisa: que la enfermedad periodontal es un indicador independiente de riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares. Así, Chen y col. (30) comprobaron que la presencia de enfermedad periodontal eleva también otros mediadores proinflamatorios como el Factor Activador de Plaquetas; de la misma manera Thakare y col. (16), Malali y col. (19), Pejic y col. (20), Chopra y col. (21) y Kalburgi y col. (22) evaluaron Proteína C Reactiva hallándose este valor elevado en presencia de enfermedad periodontal; y Anitha y col. (7) que evaluaron polimorfonucleares (PMN), con resultados igualmente similares.

Se concluye, que la enfermedad periodontal ya sea localizada o generalizada, en los niveles de moderada a severa, se asocia con mayores niveles de fibrinógeno en adultos sanos; lo que sugiere la necesidad de mayores investigaciones a fin de evaluar las consecuencias que este factor inflamatorio elevado puede causar en pacientes que presentan esta afección bucal.

Correspondencia:

Daniela Milla-Torres
Pasaje Ideal 122, Jesús María. Lima, Perú.
Correo electrónico: sgarcial@unmsm.edu.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Verma RK, Bhattacharyya I, Sevilla A, Lieberman I, Pola S, Nair M, et al. Virulence of major periodontal pathogens and lack of humoral immune protection in a rat model of periodontal disease. *Oral Dis.* 2010; 16(7):686-95.
- Molano WB, Puin SRU, Munevar JC, Lafaurie G. Papel de la enfermedad periodontal en el desarrollo de entidades inflamatorias de etiología autoinmune: implicaciones clínicas y desafíos terapéuticos. *Rev Colomb Reumatol.* 2012; 19(2):84-91.
- Canseco-Ávila LM, Jerjes-Sanchez C, Ortiz-Lopez R, Rojas-Martinez A, Guzmán-Ramirez D. Fibrinógeno. ¿Factor o indicador de riesgo cardiovascular? *Arch Cardiol Mex.* 2006; 76(4):158-72.
- Papageorgiou N, Tousoulis D, Siasos G, Stefanadis C. Is fibrinogen a marker of inflammation in coronary artery disease? *Hellenic J Cardiol.* 2010; 51(1):1-9.
- Salomaa V, Rasi V, Kulathinal S, Vahtera E, Jauhiainen M, Ehnholm C, et al. Hemostatic factors as predictors of coronary events and total mortality: The FINRISK '92 Hemostasis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(2):353-8.
- De Luca G, Verdoia M, Cassetti E, Schaffer A, Cavallino C, Bolzani V. et al. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31(4):458-63.
- Anitha G, Nagaraj M, Jayashree A. Comparative evaluation of levels of C-reactive protein and PMN in periodontitis patients related to cardiovascular disease. *J Indian Soc Periodontol.* 2013; 17(3):330-2.
- Lima LM, Carvalho MG, Sousa MO. Plasminogen and fibrinogen plasma levels in coronary artery disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012; 34(4):298-301.
- Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart

- disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008; 23(12):2079-86.
10. Castro LJ, Ibero SI, Bascones MA. ¿Es la enfermedad periodontal un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares? (II). *Modelo Biológico. Av Periodon Implantol.* 2001; 13(3):33-44.
 11. Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodontal Res.* 1999; 34(7): 346-52.
 12. Dhadse P, Gattani D, Mishra R. The link between periodontal disease and cardiovascular disease: how far we have come in last two decades? *J Indian Soc Periodontol.* 2010; 14(3):148-54.
 13. Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MCP, de Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol.* 2009; 80(4):594-602.
 14. Machado ACP, Vadenal R, Cortelli JR. Doença periodontal e doença cardíaca: uma revisão dos mecanismos. *Rev Biociên Taubaté.* 2004; 10(3):153-9.
 15. Karnoutsos K, Papastergiou P, Stefanidis S, Vakaloudi A. Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease: The role of antiphosphorylcholine and anti-cardiolipin antibodies. *Hippokratia* 2008; 12(3):144-9.
 16. Thakare KS, Deo V, Bhongade ML. Evaluation of the C-reactive protein serum levels in periodontitis patients with or without atherosclerosis. *Indian J Dent Res.* 2010; 21(3):326-9.
 17. Sakakibara H, Fujii C, Naito M. Plasma fibrinogen and its association with cardiovascular risk factors in apparently healthy Japanese subjects. *Heart Vessels.* 2004; 19:144-8.
 18. Gani D, Lakshmi D, Krishnan R, Emmadi P. Evaluation of C-reactive protein and interleukin-6 in the peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2009; 13(2):69-74.
 19. Malali E, Basar I, Emekli-Alturfan E, Elemek E, Oktay S, Ayan F et al. Levels of C-reactive protein and protein C in periodontitis patients with and without cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2010; 37(1):49-54.
 20. Pejcic A, Kesic LJ, Milasin J. C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30(3):407-14.
 21. Chopra R, Patil SR, Mathur S. Comparison of cardiovascular disease risk in two main forms of periodontitis. *Dent Res J (Isfahan).* 2012; 9(1):74-9.
 22. Kalburgi V, Sravya L, Warad S, Vijayalaxmi K, Sejal P, Hazeil Dj. Role of systemic markers in periodontal diseases: a possible inflammatory burden and risk factor for cardiovascular diseases? *Ann Med Health Sci Res.* 2014; 4(3):388-92.
 23. Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiol* 2010; 198(1):1-13.
 24. De Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation and risk of cardiovascular disease: Results from Scottish Health Survey. *BMJ* 2010; 340: c2451.
 25. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol.* 1997; 107(2):347-52.
 26. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res.* 2004; 83(2):156-60.
 27. Ge S, Wu YF, Liu TJ, Meng S, Zhao L. Study of the correlation between moderately and severely chronic periodontitis and coronary heart disease. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2008; 26(3):262-6.
 28. Clauss A. Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen. *Acta Haematol.* 1957; 17(4):237-46.
 29. Calle CM, Ángel MP, Duque A, Giraldo A. Enfermedad periodontal y su relación con las enfermedades cardiovasculares. *Rev CES Odont.* 2012; 25(1):82-91.
 30. Chen H, Zheng P, Zhu H, Zhu J, Zhao L, El Mokhtari NE et al. Platelet-activating factor levels of serum and gingival crevicular fluid in nonsmoking patients with periodontitis and/or coronary heart disease. *Clin Oral Investig.* 2010; 14(6):629-36.

<p>Recibido: 26/01/2014 Aceptado: 19/06/2014</p>
--