

CLINICAL RESEARCH

DOI: 10.15517/IJDS.2021.45383

Recibido:
1-X-2020

¿Es la proteína C reactiva un indicador de riesgo periodontal?

Aceptado:
2-XII-2020

Is C Reactive Protein a Risk Indicator for Periodontal Disease?

Publicado en línea:
12-I-2021

Gisella Rojas González DDS, MSc¹; Sandra Silva de la Fuente MsC²

1. Odontóloga con maestría en Ciencias con especialidad en periodoncia. Profesora Sección de Periodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

<https://orcid.org/0000-0002-2782-323X>

2. Microbióloga con maestría en Fisiología Celular. Profesora de la Facultad de Microbiología. Investigadora del Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular (CIBCM), Universidad de Costa Rica, Costa Rica. <https://orcid.org/0000-0001-9301-9234>

Autor para correspondencia: Dra. Gisella Rojas González - gisella.rojas@ucr.ac.cr

RESUMEN: La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica, multifactorial, causada por microorganismos y caracterizada por la destrucción progresiva del tejido de soporte dental. En los últimos años se han realizado estudios que señalan cierta similitud y asociación entre la periodontitis y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Esta relación se ha establecido por tener ciertos factores de riesgo en común y por producir incremento plasmático de la proteína C reactiva (P-CR). A esta proteína se le atribuyen características favorables como marcador inflamatorio. Este estudio busca establecer si existe algún tipo de relación, entre la periodontitis y los valores de la P-CR antes de iniciar el tratamiento periodontal, en un grupo de pacientes de la Facultad de Odontología de la Universidad de Costa Rica. Se hicieron exámenes periodontales a 30 pacientes y se obtuvo una muestra de sangre de cada uno para determinar la concentración de P-CR. Con respecto al valor de la P-CR, se encontró que el promedio fue de 3.72mg/L (IC95%: 2.06-5.38), lo que constituye un marcador de riesgo de moderado a severo. El 54% de los pacientes presentó enfermedad periodontal crónica generalizada, sin que se encontrara diferencia estadísticamente significativa por sexo ($p=0.416$), ni edad ($p=0.477$). El 43% de los pacientes padecía de enfermedad periodontal crónica localizada y el 3% de los pacientes presentaron gingivitis. Se observó que el género femenino mostró relativamente, un mayor riesgo cardiovascular respecto al género opuesto ($p=0.640$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el valor de P-CR por sexo, edad o la presencia de otras enfermedades, aunque esta cifra fue mayor en los que presentaron enfermedades metabólicas (5.5mg/L) con respecto a quienes no las padecían (2.7mg/L).

PALABRAS CLAVE: Periodontitis; Proteína C reactiva; Enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT: Periodontitis is an inflammatory multifactorial chronic disease, caused by microorganisms that destroys periodontal tissues. In the last years, several studies have described an association between periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. This relationship has been made since both diseases share the same risk factors and they both increase C reactive proteins levels. C-reactive protein (C-RP) is a well-known inflammatory marker. This study was designed to try to establish the relationship between C-RP levels and periodontitis in a group of patients that need periodontal treatment at Odontology Faculty in Universidad de Costa Rica. Periodontal examinations were done to 30 patients and blood samples were taken. The mean value of C-RP found was 3.72mg/L (IC95%: 2.06-5.38) which represents a medium-high risk level. 54% of the patients had generalized chronic periodontitis, without statistical difference when compared gender ($p=0.416$) or age ($p=0.477$). 43% had chronic localized periodontitis and 3% gingivitis. Females showed a higher risk for cardiovascular disease ($p=0.640$). No statistical differences were found between C-RP values relating gender, age or other comorbidities, even though mean values were always higher in those suffering metabolic diseases (5.5mg/L) compared to those values from patients not suffering the same diseases (2.7mg/L).

KEYWORDS: Periodontitis; C reactive protein; Cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria, crónica, causada por múltiples factores, pero principalmente por el biofilme dental. El mecanismo que produce el daño se da por la producción de células proinflamatorias que dañan la matriz ósea y que se encuentran elevadas a nivel sanguíneo (1,2). Las bacterias son capaces de invadir los tejidos que forman el periodonto, generando una respuesta inmune contra ellas que termina por dañar también al tejido sano (1). Dentro de los factores de riesgo establecidos en la enfermedad periodontal, existen algunos que son modificables y relacionados con el estilo de vida de la persona, como son el fumado, la obesidad, la diabetes tipo II, el estrés y la dieta. Específicamente hablando del sobrepeso y la obesidad, se sabe que actualmente constituyen un problema de salud pública mundial y que ha ido

en aumento en los últimos años. Diversos estudios muestran una mayor prevalencia o severidad de periodontitis en individuos con sobrepeso u obesidad al compararlos con personas sin sobrepeso (3). La razón de esto se debe a varias diferencias en estas poblaciones. Por ejemplo, se han encontrado diferencias en la microbiota oral de personas con obesidad y personas sin obesidad (4). Las investigaciones tratan de encontrar la relación que tienen los individuos con obesidad de tener una respuesta inflamatoria mayor. Se cree que este aumento en los mediadores inflamatorios está siendo producido por el tejido adiposo (5).

Algunos estudios han relacionado algunas manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular (como el infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, angina o muerte súbita), con las alteraciones a nivel inflamatorio que produce la periodontitis (6,7).

El aspecto inflamatorio que presentan estas dos condiciones puede estar justificado por la similitud de rasgos patogénicos, clínicos y fisiopatológicos (8). Ambas están ligadas a los efectos sistémicos de los lipopolisacáridos bacterianos liberados en el sitio de la infección periodontal. Estos viajan por el torrente sanguíneo y se pueden anclar en el subendotelio de la íntima, generando una sobre exposición de moléculas de adherencia por parte de las células endoteliales. Esta unión conduce a la detección de proteínas proinflamatorias como citoquinas proinflamatorias o algunas otras sustancias como la proteína C reactiva que se encuentra en el plasma (9). Esta proteína constituye un marcador preciso en procesos inflamatorios e infecciosos, tanto que la Asociación Americana del Corazón de los Estados Unidos la cataloga como un factor de riesgo cardiovascular.

La proteína C reactiva es una proteína plasmática involucrada en la respuesta de fase aguda, fenómeno que involucra cambios bioquímicos inespecíficos en respuesta a procesos inflamatorios e infecciosos, neoplasias malignas o daños tisulares (10).

El hígado es el sitio de mayor síntesis y secreción de esta proteína. Su producción se ve aumentada cuando hay un estímulo de interleucinas (11).

En la mayoría de los países la prevalencia de la periodontitis se estima que es mayor a un 50% (12). En un estudio realizado en Costa Rica se determinó que la prevalencia de la enfermedad periodontal es de 35%, donde el grupo de edad entre los 20-45 años presentó una prevalencia del 59,10% y 40,64% en el grupo de 64 años en adelante (13).

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo y en Costa Rica las cifras son muy similares. Según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), de las

once mil muertes registradas en el primer semestre del 2020, 573 correspondieron a infarto agudo al miocardio y más de mil doscientas a enfermedades relacionadas al corazón y cerebrovasculares.

Dada la alta incidencia de pacientes que sufren ambas enfermedades y a la relación que se ha logrado establecer entre las mismas se decide realizar este estudio con la finalidad de conocer la concentración de la proteína C reactiva en un grupo de pacientes que acuden por tratamiento periodontal a la Preclínica de Periodoncia de la Universidad de Costa Rica. El conocimiento de estos valores va a relacionar los hallazgos sanguíneos con la extensión de la enfermedad periodontal y si existen otras enfermedades inflamatorias que puedan estar asociadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó con 30 pacientes que acudieron a la Facultad de Odontología de la Universidad de Costa Rica a recibir tratamiento periodontal. Los participantes firmaron la fórmula de consentimiento informado la cual fue aprobada por el Comité Ético Científico de la Universidad de Costa Rica en la sesión No.260 del 9 de octubre del 2013. Los participantes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Individuos mayores de 18 años.
- Diagnóstico clínico de periodontitis crónica.
- Tener como mínimo 20 dientes en la boca.

CRITERIO DE EXCLUSIÓN

- Haber iniciado tratamiento periodontal en los últimos 6 meses.
- Haber recibido terapia antibiótica 6 meses antes de iniciar tratamiento.
- Mujeres en estado de gestación o lactancia.

A todos los pacientes se les realizó un cuestionario de salud, se les preguntó si padecían de enfermedades crónicas como diabetes o hipertensión. Se les realizó un examen con radiografías periapicales con técnica paralela, se realizó el sondaje periodontal en seis sitios por pieza, se estableció el grado de movilidad y los índices de sangrado y placa dental. Todo esto fue realizado en la Preclínica de Periodoncia y revisado y avalado por los instructores de la sección. Con la información obtenida se realizó el diagnóstico periodontal de cada paciente.

Antes de iniciar el tratamiento se obtuvo una muestra de sangre de cada participante. Las muestras de sangre obtenidas fueron analizadas por medio de un test de laboratorio para la determinación cuantitativa de la P-CR (hs-CRP, proteína C reactiva de alta sensibilidad) en suero en los sistemas Roche/Hitachi cobas c111. Las mediciones de las concentraciones de la P-CR se realizaron en el Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular de la UCR (CIBCM).

RESULTADOS

Se analizó la condición médica, dental y periodontal de 30 pacientes. Se procedió a establecer una codificación por conveniencia para cada variable, categorizando el género en cero para hombres y uno para mujeres; el diagnóstico periodontal en cero para gingivitis, uno para periodontitis crónica localizada y dos para periodontitis crónica generalizada; las enfermedades metabólicas asociadas en 0 para aquellos sin compromiso sistémico, uno para diabetes mellitus, dos para hipertensión arterial, tres para artritis reumatoide y cuatro para otras patologías; además, se incluyó la edad en años cumplidos de cada uno de los pacientes y el valor de P-CR (mg/L) reportado en el

examen de laboratorio. En la Tabla 1 se presenta un resumen de los hallazgos encontrados.

La edad promedio fue de 42.7 años (IC95%: 38.2-42.7), de los cuales, 40% son mujeres. A pesar de no encontrarse diferencia estadísticamente significativa en la edad promedio de las mujeres con respecto a los hombres, se observó que el género femenino tuvo un valor de concentración de P-CR mayor que el del género masculino.

En la Tabla 2 se resumen los resultados de los grupos por edades con mayor riesgo cardiovascular según los niveles de P-CR. El rango con mayor riesgo cardiovascular, osciló entre los 40-49 años.

La Figura 1 presenta la distribución porcentual de los padecimientos metabólicos de los participantes. El 36% de los pacientes, presentaron enfermedades metabólicas crónicas, como Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial o artritis reumatoidea.

Con respecto a los padecimientos periodontales, el 3% de los pacientes presentó gingivitis, el 43% enfermedad periodontal crónica localizada y el 54% enfermedad periodontal crónica generalizada, sin que se presentara diferencia estadísticamente significativa por sexo ($p=0.416$) ni edad ($p=0.477$).

Con respecto al valor de la P-CR, se encontró que el promedio fue de 3.72mg/L (IC95%: 2.06-5.38) (RIESGO MODERADO A ALTO). Aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de P-CR por sexo, edad o la presencia de otras enfermedades metabólicas, el promedio fue mayor para los que presentaban enfermedad (5.5mg/L) con respecto a quienes no la padecen (2.7mg/L). Estos datos se muestran representados en la Figura 2.

A pesar de que no se encuentra diferencia estadísticamente significativa por el diagnóstico periodontal, ni por sexo ni por edad, ni por la presencia de otras comorbilidades, los que refirieron presentar enfermedades crónicas, obtuvieron valores más altos de P-CR.

De la totalidad de los pacientes, el 26% mostró niveles bajos (menor a 1mg/L), un 37% presentó niveles medios (1-3mg/L) y el otro 37% niveles mayores a 3mg/L. Estos valores se relacionan con pacientes que no refirieron padecer de ninguna condición metabólica.

Tabla 1. Datos codificados de los sujetos participantes en el estudio según, género, edad, diagnóstico periodontal, valor de la proteína C reactiva (P-CR) y presencia de enfermedades metabólicas asociadas (UCR, J. Castillo).

No.	Género	Edad (Años)	Diagnóstico periodontal	Valor P-CR (mg/L)	Enfermedades asociadas
1	0	43	1	7.81	0
2	1	57	2	5.35	1
3	1	47	2	12.55	4
4	0	55	1	20.35	4
5	1	39	2	5.33	0
6	1	51	2	3.63	0
7	1	66	1	5.2	3
8	1	58	1	1.18	2
9	0	42	2	2.07	0
10	0	63	2	0.84	0
11	0	33	2	0.57	0
12	0	34	1	1.89	0
13	0	47	2	0.95	0
14	0	40	2	0.71	4
15	0	21	2	0.43	0
16	1	32	0	0.60	0
17	1	31	1	1.28	0
18	0	23	1	0.51	0
19	0	35	2	1.05	0
20	0	59	2	1.49	4
21	0	29	1	2.1	0
22	1	42	2	2.02	0
23	0	54	2	0.63	0
24	1	23	1	1.25	0
25	1	55	2	2.37	4
26	0	51	1	1.05	4
27	0	40	2	9.50	0
28	0	37	1	9.25	0
29	1	27	1	4.29	4
30	0	46	1	5.42	4

Tabla 2. Pacientes según grupos decenales de edad por riesgo de enfermedad cardiovascular (UCR, J. Castillo).

Grupos decenales de edad (años)	Riesgo Bajo		Riesgo Medio		Riesgo Alto	
	#	%	#	%	#	%
20-29	2	40 %	2	40 %	1	20 %
30-39	2	28.5 %	3	42.8 %	2	28.5 %
40-49	2	25 %	2	25 %	4	50 %
50-59	1	12.5 %	4	50 %	3	37.5 %
60 y más	1	50 %	0	0%	1	50 %

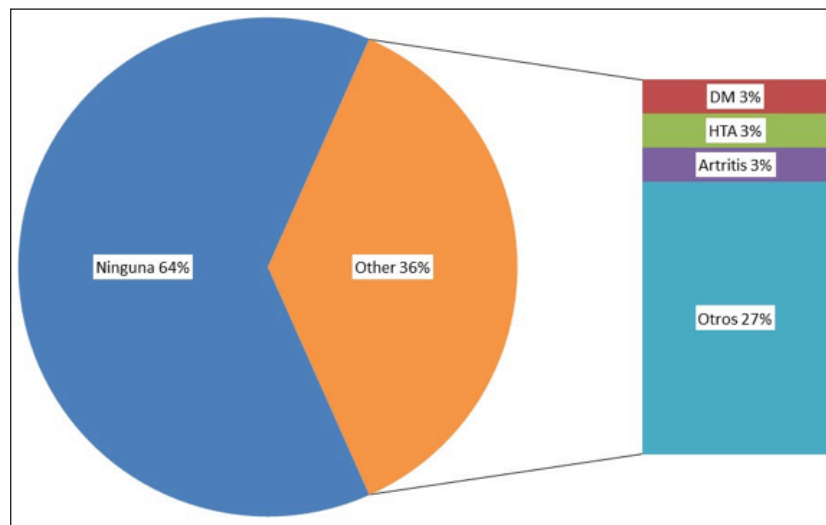
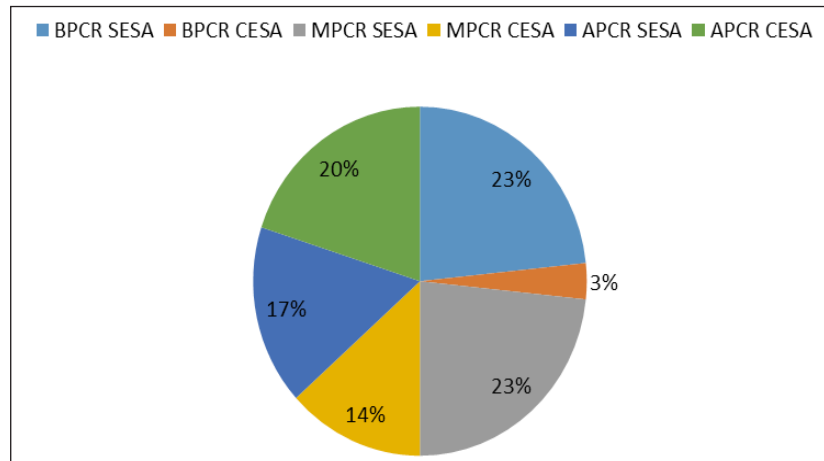


Figura 1. Distribución de pacientes según, prevalencia de enfermedades (UCR J. Castillo).



BPCR SESA=Bajo contenido de P-CR (<de 1mg/L) y sin existencia de enfermedad sistémica asociada.

BPCR CESA=Bajo contenido de P-CR (<de 1mg/L) y con existencia de enfermedad sistémica asociada.

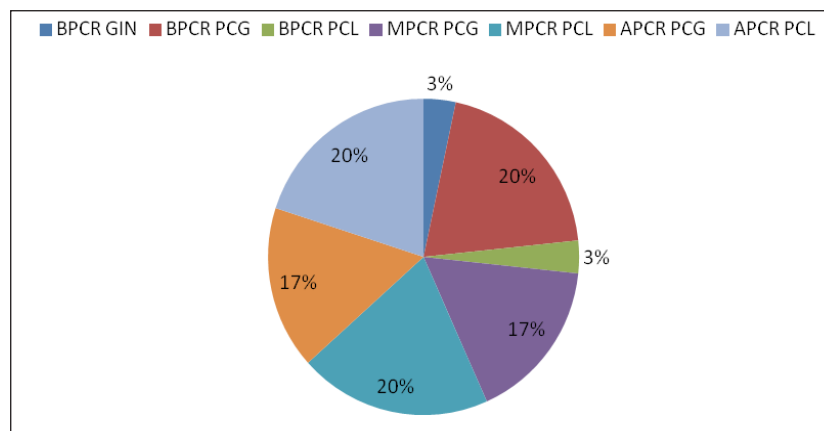
MPCR SESA=Medio contenido de P-CR (de 1 a 3mg/L) y sin existencia de enfermedad sistémica asociada.

MPCR CESA=Medio contenido de P-CR (de 1 a 3mg/L) y con existencia de enfermedad sistémica asociada.

APCR SESA=Alto contenido de P-CR (\geq de 3 mg/L) y sin existencia de enfermedad sistémica asociada.

APCR CESA=Alto contenido de P-CR (\geq de 3mg/L) y con existencia de enfermedad sistémica asociada.

Figura 2. Distribución porcentual de los pacientes según, el contenido de P-CR y la existencia de enfermedades sistémicas asociadas (UCR, J. Castillo).



BPCR GIN=Bajos niveles de P-CR (< de 1mg/L) y gingivitis.

BPCR PCG=Bajos niveles de P-CR (< de 1mg/L).

BPCR PCL=Bajo contenido de P-CR (< de 1mg/L) y periodontitis crónica localizada.

MPCR PCG=Medio contenido de P-CR (de 1 a 3mg/L) y periodontitis crónica generalizada.

MPCR PCL=Medio contenido de P-CR (de 1 a 3mg/L) y periodontitis crónica localizada.

APCR PCG=Alto contenido de P-CR (\geq de 3 mg/L) y periodontitis crónica generalizada.

APCR PCL=Alto contenido de P-CR (\geq de 3 mg/L) y periodontitis crónica localizada.

Figura 3. Distribución porcentual de los pacientes según, el contenido de P-CR y el diagnóstico periodontal (UCR, J. Castillo).

DISCUSIÓN

Las diferencias relacionadas a género y edad no fueron significativas. Según las investigaciones se han detectado niveles séricos discretamente, más elevados en mujeres que en varones, datos que concuerdan con los resultados obtenidos en el presente estudio (10).

El rango de edad que presentó mayor riesgo cardiovascular fue el que incluyó a los sujetos con edades entre 40-49 años. Se observa un comportamiento lineal con respecto al rango de edad y el riesgo cardiovascular según los valores obtenidos de la P-CR. Algunos estudios han demostrado que la concentración media de la P-CR en donantes de sangre sanos es de 0.8mg/L, pero, ante algún estímulo ésta puede incrementar su producción más de diez mil veces (10). Los mismos investigadores, concluyeron que los niveles séricos de P-CR tienden a aumentar con la edad y esto lo relacionan con un incremento en la frecuencia de procesos inflamatorios subclínicos y con la cantidad de fenómenos apoptóticos.

Con respecto a la condición sistémica y el género, este estudio no mostró diferencias relevantes. Esto puede estar también afectado por el tamaño de la muestra que fue pequeña. A pesar de lo anterior, en los resultados obtenidos se observó que el 50% del total de sujetos del género femenino, padecían enfermedades sistémicas asociadas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, artritis reumatoide o asma. Mientras del total de sujetos del género masculino el porcentaje de pacientes con enfermedades sistémicas asociadas fue menor (33%) en comparación con el género opuesto.

En el caso de la enfermedad cardiovascular, en especial, la aterosclerótica, impacta diferente según el sexo, sin importar si los individuos tienen la misma prevalencia de factores de riesgo coronario (14). El efecto nocivo se manifiesta en las mujeres

en forma más tardía como se observa en el infarto agudo al miocardio, cuya edad promedio de presentación es 10 años más tarde que en los varones. Por lo tanto, el género masculino el más propenso a presentar alteraciones cardiovasculares y a manifestarlas a menor edad en comparación con el género femenino. Esta característica la comparten la enfermedad cerebro-vascular (ECV) y la enfermedad periodontal.

Con respecto a los niveles de P-CR, se obtuvo una media de 3.72mg/L, valor que se encuentra dentro del rango de alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Según las fuentes consultadas, la P-CR de alta sensibilidad (hs-CRP) se cita como un marcador inflamatorio aceptado como predictor del riesgo cardiovascular (15). Los mismos autores sugieren que con base en la publicación de la Asociación Americana del Corazón y el Centro para Control de las Enfermedades, (EEUU, desde el 2003), las concentraciones plasmáticas de hs-CRP por debajo de 1mg/L son consideradas de bajo riesgo de ECV, mientras que, las concentraciones fluctuantes entre 1-3mg/L se consideran de mediano riesgo. Por otra parte, concentraciones mayores a 3mg/L se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares y valores por encima de dicho valor sirven para definir individuos de alto riesgo cardiovascular.

Los valores encontrados de P-CR no mostraron relevancia con respecto a la edad, al sexo, ni al diagnóstico periodontal. No obstante, el comportamiento de la P-CR en relación con la presencia de compromiso sistémico, muestra que los niveles de dicha proteína aumentan más en estos pacientes particularmente.

Según, la Figura 2 sobre la distribución porcentual como nivel de P-CR y la existencia de enfermedades asociadas, las diferencias entre los grupos de alto, mediano y bajo riesgo, como ya se mencionó no fueron significativas.

De acuerdo a la misma figura, de la totalidad de la muestra, tanto para los de niveles bajos como para los que presentaron niveles medios de P-CR, el porcentaje mayor de la muestra fue representado por los pacientes sin enfermedades sistémicas asociadas. Situación que varió en el grupo con niveles altos de P-CR, donde del total de 37%, se observó un porcentaje mayor de pacientes con niveles elevados de P-CR (superiores a 3mg/L) y enfermedades sistémicas asociadas (20%), esto respecto al grupo correspondiente a los pacientes con niveles elevados de P-CR sin enfermedades sistémicas asociadas.

Estos resultados obtenidos son comparables con los que lograron otros investigadores (17). En ellos observaron que algunos individuos con enfermedad periodontal presentaban niveles de P-CR alterados pero no en todos los que padecían de periodontitis. Esto sucedió de manera similar en este estudio, donde seis de los 16 sujetos diagnosticados con periodontitis crónica generalizada (37.5%), presentaron valores considerados de bajo riesgo cardiovascular, al estar por debajo de 1mg/L de P-CR en sangre. Los mismos autores citan que Beck y Offenbacher, justifican este comportamiento con base en evidencia genética, ya algunas personas presentan un fenotipo hiperinflamatorio, respondiendo de manera exagerada ante un estímulo inflamatorio, como puede ser la enfermedad periodontal.

Tanto la periodontitis como cualquier otra enfermedad es capaz de promover un cuadro inflamatorio (18), lo que ocasiona un aumento en los niveles de P-CR (19).

Como resultado de la correlación entre niveles altos de P-CR y el padecimiento de enfermedad periodontal, el estudio no reflejó relación significativa.

CONCLUSIÓN

Los resultados de los niveles de P-CR mostraron un valor medio de 3.72mg/L, equivalente a un riesgo alto de padecer enfermedad cardiovascular.

No hubo relación estadísticamente significativa entre los valores de P-CR y el sexo, la edad, las enfermedades metabólicas y la condición periodontal.

Los valores de PC-R más altos, se encontraron en algunos pacientes, sin ningún antecedente de enfermedades metabólicas.

REFERENCIAS

1. Gasner, N. S., & Schure, R. S. (2020). Periodontal Disease. In NCBI Bookshelf (pp. 1-12). Treasure Island: StatPearls Publishing.
2. Kinane, D., Stathopoulou, P. y Papapanou, P. Periodontal Diseases. Nat Rev Dis Primers. 2017. June 22; 3: 17038/nrdp.2017.
3. Genco R.J., Borgnakke W.S. Risk factor for periodontal disease. Periodontol 2000. 2013 Jun; 62 (1): 59-94.
4. Haffajee A.D., Socransky S.S. Relation of body mass index, periodontitis and tannerella forsythia. J Clin Periodontol 2009Feb; 36 (2): 89-99.
5. Shoelson S., Lee J. y Goldfina, A. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest, 2006 Jul; 116 (7): 1793-801.
6. Premoli, G.; Villareal, J. & González, A. (2008). Proteína C reactiva y su relación con la enfermedad periodontal y la aterosclerosis. Acta Odontológica Venezolana; 46 (1): 92-93.
7. Opolski et al. 2002. Novel biochemical predictors of unfavorable prognosis for

- stable coronary disease. *Medicine* 2018 Sep; 97 (37).
8. Tonetti M.S., Van Dyke T.E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodont* 2013 Apr; 84.
 9. Genco R., Offenbacher S., Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *J Am Dent Assoc.* 2002 Jun; 133.
 10. Amezcua L.; Springall, R. & Bojalil, R. (2007). Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch Cardiol Mex*; 77 (1): 58-66.
 11. Offenbacher S., Beck J.D. A perspective on the potential cardioprotective benefits of periodontal therapy. *Am Heart J.* 2005.
 12. Slots J. Focal infection of periodontal origin. *Periodontol* 2000. 2019 Feb; 79 (1): 233-235.
 13. Lao, W., & Araya, H. (2018). Periodontal disease in Costa Rica year 2017. *Odontología Vital*, 29, 59-68.
 14. Tajer, D. & Charask, A. (2013). Género y enfermedad cardiovascular. *Rev Argentina de Cardiología*; 81 (4): 295.
 15. De Freitas, C.; Luz de Aquino, A.; Costa de Lima K.; da Fonte, A. (2009). Proteína C reactiva ultrasensible en pacientes con y sin periodontitis crónica severa generalizada. *Av Periodon Implantol.*, 21 (3): 145-155.
 16. Czerniuk M. et al. C-reactive protein in patients with coexistent periodontal disease and acute coronary syndromes. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 415-420.
 17. Freitas C. y otros. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci*, October, 2010.
 18. Ebersole J.L. Systemic acute-phase reactants, C reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 347-52.
 19. Slade G.D. et al. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US populatio. *J Dent Res* 2000; 79: 49-57.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.