

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Odontología**

**Departamento de Estomatología III**



**Efectos del Tratamiento Periodontal en los Marcadores de Inflamación  
Sistémicos y Locales de Pacientes con Síndrome Metabólico: Un ensayo  
clínico controlado**

**Ahmad Haidar Wehbe**

**Bajo la dirección del tutor: Prof. Dr. David Herrera González**

**Master en Ciencias Odontológicas 2015-2016**

**Trabajo Fin de Master**



## Índice

1. Resumen
2. Introducción
3. Justificación, hipótesis y objetivos
4. Materiales y métodos
5. Resultados
6. Discusión
7. Tablas
8. Figuras
9. Bibliografía



# Resumen

## Objetivos.

El objetivo principal del estudio fue evaluar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre los marcadores inflamatorios sistémicos en pacientes con SMet, analizando los niveles de CRP, Alfa-1 antitripsina y fibrinógeno en plasma. Los objetivos secundarios fueron determinar el impacto del tratamiento periodontal sobre el metabolismo de los lípidos y carbohidratos, mediante el análisis de los cambios en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en plasma, los triglicéridos, el colesterol sérico total, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL).

## Material y Métodos.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, con doble ciego y una duración de 6 meses a pacientes con periodontitis y síndrome metabólico. Los participantes fueron seleccionados de manera aleatoria para su inclusión en el grupo tratamiento (n= 7), al que se le realizó un tratamiento periodontal intensiva (IPT) o en el grupo control (n= 9), donde se llevó a cabo un tratamiento periodontal mínimo (MPT).

## Resultados.

Se realizó examen periodontal a 151 pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico. De los cuales un total de 20 llegaron a ser objeto de aleatorización y 16 de ellos asistieron a todas las visitas del estudio. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos a nivel basal en proteína C reactiva, alfa-1 antitripsina y fibrinógeno ( $p \leq 0.05$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los valores de proteína C reactiva, alfa-1 antitripsina y fibrinógeno, no obstante, la diferencia en la disminución de la proteína C reactiva mostró un valor cercano a la significación estadística ( $p = 0.698$ )

## Conclusión

La disminución de los valores de marcadores inflamatorios sistémicos (proteína C reactiva, alfa-1 antitripsina y fibrinógeno) en el suero no se pudo demostrar debido al reducido tamaño de la muestra.

## Introducción

El síndrome metabólico (SMet) también se ha denominado como síndrome de Reaven, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X o el cuarteto mortal. El SMet consiste en un conjunto de anormalidades clínicas y biológicas asociadas a la resistencia a la insulina y que incrementan la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares. De hecho, los sujetos con síndrome metabólico presentan el doble de riesgo de padecer estas enfermedades (Benguigui et al. 2010). Los principales componentes del SMet son: alteración en la regulación de la glucosa, obesidad, hipertensión y dislipidemia (triglicéridos elevados o bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad).

Aunque existe consenso sobre las características del SMet, las definiciones varían, reflejando diferentes visiones sobre sus mecanismos de patogenicidad. Varias definiciones para el SMet han sido propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Alberti & Zimmet 1998), la Federación Internacional de Diabetes (FID) (Alberti et al. 2006) y el Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina (GERI) (Balkau et al. 2002).

La definición de la Fundación Internacional para la Diabetes (IDF) (Alberti et al 2009) ha sido la recomendada principalmente con fines investigadores y para identificar individuos con un alto riesgo de desarrollar diabetes o enfermedades cardiovasculares. Esta definición requiere que se cumplan dos o más de los siguientes criterios: hiperglicemia (plasma en glucosa  $\geq 6.1$  mmol/L ( $\geq 100$  mg/dL); hipertensión (presión sanguínea sistólica  $\geq 130$  mm de Hg/ presión diastólica  $\geq 85$  mm Hg o tratamiento para la hipertensión), dislipidemia (triglicéridos  $> 1.7$  mmol/L o lipoproteínas de baja densidad (HDL)  $< 1.0$  mmol/L en hombres o  $< 1.3$  mmol/L en mujeres; o tratamiento para la dislipidemia); y obesidad (circunferencia de la cintura  $\geq 102$  cm en los hombres y  $\geq 88$  cm en las mujeres).

La periodontitis es una enfermedad crónica inflamatoria de origen infeccioso que se manifiesta por la destrucción de los tejidos de soporte del diente, así como por un cierto grado de inflamación sistémica que se ha asociado a incrementos en los niveles de proteína C-reactiva (CRP), y a un incremento en el riesgo de aterogénesis e

hiperglicemia.

El concepto actual de periodontitis reconoce varios factores de riesgo, que son capaces de modificar la respuesta del huésped, cambiando la expresión de la enfermedad. En este modelo, los mecanismos inmunes e inflamatorios del huésped, son desencadenados por las bacterias y sus productos. Citoquinas, prostaglandinas y metaloproteinasas de la matriz son expresadas como resultado de la respuesta del huésped y pueden aumentar la destrucción del tejido conectivo periodontal, además, estas citoquinas median en mecanismos inflamatorios.

Los neutrófilos, monocitos y otros tipos celulares producen citoquinas como la interleuquina (IL) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en localizaciones con enfermedad periodontal.

La microbiota subgingival y sus productos, como los lipopolisacáridos (LPS), inducen la secreción de citoquinas por parte de los macrófagos (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , y TNF-  $\alpha$ ).

Las bacterias periodontales y sus productos nocivos, son capaces de acceder a los tejidos periodontales y a la circulación sistémica a través del epitelio ulcerado de la bolsa periodontal. En un paciente con periodontitis avanzada, la superficie de epitelio de la bolsa ulcerado mediría entre 15 cm<sup>2</sup> y 20 cm<sup>2</sup>, en equivalencia, sería el tamaño de la palma de la mano de un adulto (Loos et al. 2005). Este dato podría ilustrar la capacidad de la periodontitis para producir septicemia y diseminación de citoquinas al torrente sanguíneo.

Dado que tanto el SMet como la periodontitis se han asociado a un incremento en la inflamación sistémica y a la resistencia a la insulina, se ha propuesto que pudieran compartir una ruta fisiopatológica común (D'Aiuto et al. 2010). Estudios recientes han sugerido una asociación potencial entre la periodontitis y el SMet.

En un estudio transversal (Shimazaki et al. 2007), con una muestra de 584 mujeres, se comprueba que los sujetos con síndrome metabólico, presentan un mayor nivel de inserción y una profundidad de sondaje mayor, por lo que, el síndrome metabólico, aumentaría el riesgo de padecer periodontitis.

Nibali et al. (2007), observan 302 pacientes con periodontitis avanzada y 183 sin periodontitis, y mide en aquellos pacientes que presentaban periodontitis unos menores niveles de lipoproteínas de alta densidad, y mayores niveles de alta densidad,

En el estudio de Morita et al. (2009) con una muestra de 2478 sujetos con una media de edad de 43.3 años, relacionando significativamente ( $p < 0.05$ ) la presencia de profundidades de sondaje  $\geq 4$  mm con un mayor índice de masa corporal, tensión arterial, niveles de triglicéridos y hemoglobina glicosilada.

El tratamiento periodontal básico, mostró una mejora en términos de marcadores inflamatorios expresados en SMet.

Varios estudios longitudinales así lo prueban. Shimada et al. (2010), investigaron los resultados del tratamiento en pacientes con periodontitis crónica. La muestra consistía de 18 pacientes, con un estado periodontal sano. En ellas se evaluaban los niveles de leptina, TNF- $\alpha$ , Il-6 y proteína C reactiva antes y después del tratamiento. El raspado y alisado radicular produjo un descenso significativo en suero de leptina, Il-6 y proteína C reactiva.

Acharya et al. (2010) midieron el efecto del raspado y alisado radicular en pacientes con periodontitis y SMet, y otro grupo de individuos sistémicamente sanos. El diseño del estudio consistía de 31 sujetos con periodontitis crónica generalizada. En el grupo con SMet se produjo una mejoría significativa en los valores de proteína C reactiva, recuento total de leucocitos y parámetros del metabolismo de lípidos.

Sun et al. (2011) observaron una reducción significativa en el suero de los niveles de proteína C reactiva, TNF- $\alpha$ , Il-6, hemoglobina glicosilada, insulina triglicéridos en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratado, en comparación con el grupo no tratado ( $p < 0.01$  o  $p < 0.05$ ).

En el estudio de López et al. (2011) de un año de duración, en pacientes con síndrome metabólico y periodontitis. El grupo test ( $n = 82$ ) recibió raspado y alisado radicular más terapia antimicrobiana (amoxicilina 500 mg y metronidazol 250 mg) y el grupo control ( $n = 83$ ) recibió sólo tartrectomía supragingival y un placebo. Los parámetros

periodontales y marcadores del suero fueron evaluados a los 3, 6, 9 y 12 meses después de la terapia. Los niveles de reducción de la proteína C reactiva fueron significativos a los 9 ( $p = 0.024$ ) y 12 meses ( $p = 0.001$ ), en ambos grupos. Los niveles de fibrinógeno, disminuyeron significativamente en el grupo test, pero no así en el grupo control. De esta manera, se podía inferir que la eliminación de la inflamación periodontal mediante raspado y alisado radicular y terapia antimicrobiano tiene un efecto sanatorio en los niveles de proteína C reactiva en pacientes con SMet.

## **Justificación**

Estudios recientes han evaluado el impacto del tratamiento periodontal en pacientes con SMet, demostrando un efecto significativo en los marcadores sistémicos de inflamación, como proteína C reactiva, fibrinógeno y metabolitos reactivos de oxígeno (D'Aiuto et al. 2010, López et al. 2011), y por tanto, disminuyendo el riesgo cardiovascular en estos pacientes. No obstante, son necesarios estudios de tratamiento a gran escala para corroborar la eficacia de la terapia periodontal de cara a producir mejoras en pacientes con síndrome metabólico.

## **Hipótesis**

El tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con síndrome metabólico y periodontitis crónica avanzada pudiera tener un efecto positivo sobre los marcadores inflamatorios sistémicos que actúan como factores de riesgo cardiovasculares.

La hipótesis nula manejada, es que no existirán diferencias en los cambios en los marcadores de inflamación sistémica tras la realización de un tratamiento periodontal intensivo (raspado y alisado radicular y antimicrobiano sistémico coadyuvante) frente a un tratamiento periodontal mínimo (profilaxis supragingival y placebo).

## **Objetivos**

El objetivo principal del estudio fue evaluar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre los marcadores inflamatorios sistémicos en pacientes con SMet, analizando los niveles de CRP, Alfa-1 antitripsina y fibrinógeno en plasma. Los objetivos secundarios fueron determinar el impacto del tratamiento periodontal sobre el metabolismo de los lípidos y carbohidratos, mediante el análisis de los cambios en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en plasma, los triglicéridos, el colesterol sérico total, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL).



# Material y métodos

## Diseño experimental

El estudio realizado fue un ensayo clínico controlado y aleatorizado, con un diseño paralelo y doble ciego.

## Población de estudio

Se reclutaron pacientes con síndrome metabólico diagnosticados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Fuenlabrada que se encontraran en tratamiento para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

## Criterios de inclusión

Se utilizaron los criterios diagnósticos de Fundación Internacional de Diabetes (IDF), a modo de criterios de inclusión para *SMet*: Tener entre 35 y 65 años y presentar al menos tres de los siguientes determinantes de riesgo:

- Obesidad (definida como perímetro de cintura abdominal  $\geq 102$  cm en hombres o  $\geq 88$  cm en mujeres) o índice de masa corporal (IMC)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>
- Dislipidemia (triglicéridos plasmáticos  $> 150$  mg/dL)
- HDL  $< 40$  mg/dL en hombres o  $< 50$  mg/dL en mujeres
- Tensión arterial  $\geq 130/85$  mm Hg,
- glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dL.

Además de los anteriormente mencionados en los relativo a la evaluación médica, se tuvieron en consideración otros criterios adicionales de inclusión relativos al estado periodontal: los sujetos debían presentar 16 dientes o más en su cavidad bucal, y además, 2 o más localizaciones interproximales con un nivel de inserción clínica (NIC)  $\geq 6$  mm (no en el mismo diente) y más de 1 localización con profundidad de sondaje (PS)  $\geq 5$  mm (Page y Eke 2007).

Otros criterios de inclusión también empleados fueron los siguientes:

- Pacientes que se encontraran controlados para los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares al principio del estudio. Por motivos éticos, la inclusión del paciente se postergó 3 meses cuando comenzaran un tratamiento farmacológico.
- Ausencia de historia de enfermedad renal  $Cr > 1.2$ ,  $CKD-EPI < 70$  mL/min, o proteinuria  $> 300$  mg/24 horas o  $0.3$  mg/gr Cr en muestras aisladas.
- Ausencia de historia de enfermedad pulmonar crónica o aguda durante los 3 meses previos
- Ausencia de historia de infarto (de miocardio o cerebral) durante los 3 meses previos, o historia reciente de *angor pectoris*.
- Ausencia de historia de enfermedad arterial periférica o patología cardíaca crónica.
- No haber recibido tratamiento quirúrgico durante los 3 meses previos.
- Ausencia de uso de antibióticos durante los 3 meses previos.
- No haber recibido tratamiento periodontal no quirúrgico durante los 6 meses previos o quirúrgico durante los 12 meses previos.

### **Criterios de exclusión**

Se consideró que los pacientes no podían permanecer en el estudio si el paciente comenzaba a tomar antibióticos durante el estudio por enfermedad; en el caso de que su periodontitis comenzara a mostrar una rápida progresión; o en el caso de que su situación de salud sistémica empeorase notablemente y estuviera contraindicada su continuidad en el estudio.

**Visitas y fases del estudio** Se seleccionó a los pacientes mediante evaluación de registros médicos y examen dental y periodontal. A continuación, se les entregó información oral y escrita sobre el estudio y se les ofreció participar en el mismo. en la Facultad de Odontología de la UCM (Clínica Dental de Postgrado), de tal manera que se organizaron las visitas y fases del siguiente modo:

- *Vista basal 1 (Hospital)* se procedió a realizar la extracción de sangre para su análisis.
- *Visita basal 2 (Clínica Dental)* en la que se realizó una evaluación oral y periodontal completa:
  - Se exploraron 6 localizaciones/diente, excepto terceros molares, con sonda UNC-15;
  - Se realizaron series radiográficas periapicales y/o radiografías panorámicas;
  - Se procedió a la toma de muestras microbiológicas y de fluido crevicular gingival.
  - Se categorizó a los pacientes según el nivel de consumo tabáquico.
  - Además se anotó las lesiones cariosas y restauraciones protésicas.
- *Visitas de tratamiento* (clínica dental). Para ello, se hizo una asignación aleatoria a 2 grupos de tratamiento (test y control), de 30 pacientes cada uno (mediante una secuencia generada por un programa informático), manteniendo el ciego del examinador. Todos los pacientes recibieron instrucciones de higiene oral y se procedió a la extracción de los dientes con pronóstico imposible.

En el grupo test (“Tratamiento Periodontal Intensivo=IPT”) se realizó raspado y alisado radicular en 2 sesiones separadas una semana, con ultrasonidos e instrumentos manuales, bajo anestesia local, prescribiendo antisépticos locales (colutorio con clorhexidina 2 veces/día, 10 días) y antibióticos sistémicos (tras la última sesión, azitromicina 500 mg cada 24 horas, 3 días).

En el grupo control (“Tratamiento Periodontal Mínimo=MPT”) se realizó tartrectomía supragingival con ultrasonidos en 2 sesiones separadas una semana, prescribiendo los

mismos antisépticos locales pero placebo en lugar de antibióticos sistémicos. Este grupo recibió IPT al concluir el estudio, o antes si el investigador lo considera necesario por rápida progresión de la enfermedad periodontal.

A los 6 meses, se realizó una visita de seguimiento tanto en la clínica dental, como en el hospital. En el primer caso, se volvió a registrar todas las variables tomadas en la visita basal. De manera análoga, en el hospital se volvió a extraer sangre para su análisis y obtención de las variables de *SMet*.

## **Variables Respuesta**

- a) *Clínicas Periodontales (1 examinador calibrado)*: Profundidad de Sondaje (PS), Nivel de Inserción Clínica (NIC), Sangrado al Sondaje (SS), Índice gingival (IG- Løe y Silness 1963) y Índice de placa (IP- Silness y Løe 1964).
- b) *Sangre periférica*: En las muestras tomadas en el hospital se analizó las siguientes variables: HbA1C, insulina, triglicéridos, colesterol (total, HDL, LDL), PCR, alfa-1 antitripsina y fibrinógeno.
- c) *SMet*: Obesidad central y BMI, triglicéridos plasmáticos, HDL, tensión arterial, insulina y glucosa en ayunas.

## **Análisis estadístico**

Se calculó un tamaño muestral de 60 (80% de potencia y error alfa de 0.05, basándose en una diferencia media de 0,60 esperada en la reducción de PCR entre los grupos según López et al. 2011). El paciente fue la unidad de estudio. Se calcularon medias, desviaciones estándar e intervalos de confianza del 95%. Se empleó el test t de Student para muestras pareadas para las comparaciones intragrupo e intergrupo.



## **RESULTADOS**

Desde Febrero de 2013 hasta Junio de 2015 se le realizó el examen periodontal a 151 pacientes con diagnóstico de Síndrome Metabólico en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Fuenlabrada. 27 de estos pacientes cumplieron los criterios de inclusión relativos a su estado periodontal. De estos 27 pacientes, 25 satisfacían el resto de los criterios de inclusión, pero 5 declinaron participar. Un total de 20 pacientes fueron objeto de aleatorización, de los que 16 asistieron a todas las visitas de estudio (9 en el grupo control y 7 en el grupo test).

En este trabajo se presentan los datos correspondientes a estos 16 primeros pacientes en finalizar el estudio.

### **Características de los Pacientes**

Las características basales de los pacientes en ambos grupos de tratamiento se encuentran descritas en la Tabla 1. De los 16 pacientes, 13 eran hombres (81,25%; 8 en el grupo control y 5 en el grupo test) y 3 mujeres (18,75%; 1 en el grupo control y 2 en el grupo test). 5 pacientes eran fumadores, 7 habían cesado el hábito tabáquico más de un año antes de su inclusión en el estudio y 2 pacientes no eran fumadores.

Para comprobar si existían diferencias significativas entre dichos parámetros, primero se comprobó la normalidad de la distribución mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Posteriormente, y dado que se cumplió el supuesto de verificación de la homogeneidad de las variancias mediante la Prueba de Levene, se aplicó la prueba t de Student para las diferencias inter e intragrupo.

Respecto a los parámetros sistémicos basales; los valores de glucemia, HbA1C triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ), mientras que para la proteína C reactiva, la alfa-1 antitripsina y el fibrinógeno se encontraron diferencias significativas ( $p \leq 0.05$ ).

## **Variables Respuesta Periodontales**

Las variables clínicas periodontales de los pacientes incluidos en el estudio, se encuentran en la Tabla 2. En la visita basal no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento para ninguna de las variables clínicas periodontales.

En el grupo test se encontraron diferencias intragrupo al realizar la prueba t de Student en todas las variables clínicas al comparar la visita basal y la visita a los 6 meses. Mientras, en el grupo control, se detectaron diferencias intragrupo estadísticamente significativas sólo para IP e IG ( $p=0.0004$ ;  $p=0.0002$ )

No se detectaron diferencias significativas intergrupo en la comparación entre la visita basal y la visita a los 6 meses para ninguna de las variables clínicas periodontales a excepción del sangrado al sondaje (SAS) en el grupo test, que experimentó una reducción estadísticamente significativa (poner los valores del parámetro y el valor de p). En el caso de la profundidad de sondaje (PS) y el nivel de inserción clínica (NIC) se detectó una tendencia a la significación ( $p= 0.104$ ;  $p= 0.13$ ; respectivamente) en el grupo test.

En cuanto a la distribución de frecuencias de profundidad de sondaje, no se encuentran diferencias intergrupo basales, las diferencias intragrupo Basal-6Meses se observan en ambos grupos en las categorías 1-3 mm, y 4-6 mm. Solo se observaron diferencias intergrupo para el grupo test en la categoría de bolsas  $\geq 7$  mm. No hay diferencias significativas para el cambio entre grupos. Si hay tendencia a la significación para una mayor reducción en el porcentaje de bolsas de 7 mm o más en la prueba t pareada.

## **Variables Sistémicas**

Las variables sistémicas obtenidas de los análisis de sangre aparecen en la Tabla 3. No existen diferencias intragrupo ni intergrupo estadísticamente significativas para la prueba t de Student pareada en las variables sistémicas.

En cuanto a la proteína C reactiva, se observó un aumento en el grupo control de 0.1 y una disminución en el grupo Test de 0.23, cercano a la significación estadística ( $p = 0,698$ ) para la prueba t de Student pareada. En las gráficas 1, 2 y 3 se puede observar que la disminución en valores absolutos de proteína C reactiva, alfa-1 antitripsina y fibrinógeno es de mayor magnitud en el grupo test aunque las diferencias no fueran estadísticamente significativas (probablemente debido al pequeño tamaño muestral de este análisis previo).

## Discusión

Los resultados de este estudio muestran una reducción en los niveles de CRP en el grupo de tratamiento periodontal intensivo en pacientes afectados por síndrome metabólico.

En los datos basales, encontramos también diferencias significativas entre los dos grupos en los valores de proteína C reactiva, alfa-1 antitripsina y fibrinógeno, que pueden estar debidos al reducido tamaño muestral.

En las variables respuesta periodontales, a nivel basal no encontramos diferencias intergrupo, lo que indica que, en ese aspecto, ambos grupos son comparables, debido a los criterios de inclusión establecidos. Sí aparecen diferencias, principalmente intragrupo, en el transcurso del estudio, produciéndose una mejoría significativa en todos los parámetros periodontales en el grupo test, tal y como cabe esperar, dado que se aplica un tratamiento intensivo, no ocurriendo del mismo modo en el grupo control, donde se produce una mejoría significativa únicamente en IP e IG. En cuanto a las diferencias intergrupo, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este apartado en el sangrado al sondaje, produciéndose una mayor disminución en el grupo test que en el control. Pese a que la reducción en la profundidad de sondaje es mayor en el grupo test, la diferencia no alcanza significación estadística. Estos resultados pueden ser justificados debido, de nuevo al reducido tamaño muestral.

Al observar la distribución de frecuencias de profundidad de sondaje, sólo encontramos diferencias intergrupo en las bolsas mayores de 7 mm, lo que indica, que en estas, se produce una mayor reducción tras el raspado y alisado radicular.

El objetivo principal buscaba evaluar la variación en los marcadores de inflamación sistémica, incluyendo la proteína C reactiva, la alfa-1 antitripsina y el fibrinógeno. La disminución de los valores de proteína C reactiva en el grupo test a lo largo de 6 meses muestra un valor cercano a la significación estadística ( $p=0.698$ ). Esto es debido al reducido tamaño de la muestra y aumentándola, se podría alcanzar significación estadística, de la misma manera que ocurre en los estudios de D'Aiuto et al. (2005) y López et al. (2011). No obstante, existe otro ejemplo en el artículo de Koromantzou et

al. (2012) en el que se obtiene una disminución de los valores de la proteína C reactiva sin alcanzar significación estadística al comparar diferencias intragrupo ( $p= 0.06$ ).

Las diferencias entre los datos anteriormente referidos procedentes de otros trabajos de investigación podrían deberse a varios motivos. En primer lugar, el reducido tamaño de la muestra condiciona que para esta variable no exista una diferencia entre grupos significativa. A la hora de comparar con otros estudios, existen discrepancias que pueden explicar los resultados; en el caso de D'Aiuto et al. (2005), el tiempo de observación es de 2 meses, por lo que el efecto de disminución de los marcadores inflamatorios sistémicos pudo resultar más notorio que al observarlo a los 6 meses como en el caso del presente estudio. En cuanto a los estudios de Koromantzios et al. (2012) y López et al. (2012), podemos considerarlos más comparables con éste, debido a que su duración es de 6 y 12 meses, respectivamente; pero su tamaño muestral es significativamente más alto (60 y 165 respectivamente). En el estudio de Koromantzios et al. (2011), existe un grupo control, y otro de tratamiento, en el que no se administra antibiótico, y por esa razón, es posible que no se disminuyan de la misma manera la cantidad de marcadores inflamatorios, probablemente, a causa de una menor reducción de la carga infecciosa a nivel local. En el caso del estudio de López et al. (2011) sí que se alcanza significación estadística, y estas diferencias pueden ser debidas a varias razones, como son su mayor tamaño muestral y tiempo de seguimiento y, por otro lado, a la administración de antibióticos por vía sistémica.



## **Conclusiones**

1. No se puede afirmar que el tratamiento periodontal disminuya los niveles de marcadores inflamatorios sistémicos con un tamaño muestral tan reducido.
2. Se produce una reducción cercana a la significación estadística en la proteína C reactiva.
3. No se produce un empeoramiento de los marcadores sistémicos en los pacientes con síndrome metabólico por realizar terapia periodontal básica, lo que indicaría en cualquier caso realizar a pacientes con síndrome metabólico y periodontitis el tratamiento necesario.
4. Es necesario continuar con el estudio para obtener significación estadística para las diferencias de valores en las diferentes variables sistémicas.

## Tablas y Gráficos

Tabla 1. Situación basal de los pacientes.

CARACTERÍSTICA	GRUPO CONTROL (n=9)	GRUPO TEST (n = 7)
<i>Edad (años)</i>	58.77 ± 5.04	52.14 ± 9.11
<i>Sexo masculino n° (%)</i>	8 (81.2)	5 (71.4)
<i>Consumo de tabaco n° (%)</i>		
<i>Fumadores</i>	2 (25)	3 (50)
<i>Exfumadores</i>	5 (62.5)	2 (33.3)
<i>No fumadores</i>	1 (12.5)	1 (16.7)
<i>Glucemia mg/dL</i>	132.77 ± 52.43	110.71 ± 22.00
<i>HbA1C %</i>	5.6 ± (0.35)	5.58 ± 0.47
<i>Triglicéridos mg/dL</i>	186.33 ± 137.09	135.28 ± 56.02
<i>Colesterol mg/dL</i>	209.89 ± 93.18	193.71 ± 36.93
<i>Colesterol HDL mg/dL</i>	45.33 ± 15.41	36.75 ± 5.79
<i>Colesterol LDL mg/dL</i>	120.33 ± 87.57	137.75 ± 35.5
<i>Proteína C reactiva mg/dL</i>	0.31 ± 0.18	0.75 ± 0.42
<i>Alfa-1-antitripsina mg/dL</i>	139.25 ± 23.52	164.86 ± 18.83
<i>Fibrinógeno mg/dL</i>	364 ± 55.61	466.71 ± 110.51

Tabla 2. Variables respuesta periodontales. Valores medios y desviación estándar

BASAL	CONTROL			TEST			
	Media + DE	I.C. (95%)		Media + DE	I.C.		
IP	1.91 ± 0.43	1.59	2.25	1.79 ± 0.44	1.38	2.20	
IG	1.85 ± 0.28	1.64	2.07	1.65 ± 0.58	1.11	2.18	
REC	1.12 ± 1.13	2.49	1.99	0.62 ± 0.48	0.18	1.06	
NIC	4.59 ± 0.61	4.11	5.06	4.47 ± 0.82	3.70	5.23	
PS	3.46 ± 1.21	2.53	4.4	3.85 ± 0.67	3.22	4.47	
1-3 MM	0.38 ± 0.17	0.24	0.52	0.43 ± 0.18	0.26	0.61	
4-6 MM	0.59 ± 0.18	0.46	0.73	0.53 ± 0.16	0.39	0.68	
≥ 7 MM	0.02 ± 0.02	0.00	0.04	0.02 ± 0.04	0.00	0.02	
SS	0.63 ± 0.22	0.46	0.80	0.57 ± 0.18	0.40	0.74	
6 MESES							<b>t-test♣</b>
IP	0.97 ± 0.54 <sup>+</sup>	0.55	2.25	0.86 ± 0.34 <sup>+</sup>	0.55	1.18	0.523
IG	1.01 ± 0.47 <sup>+</sup>	0.65	1.38	0.45 ± 0.22 <sup>+</sup>	0.24	0.66	0.106
REC	1.09 ± 0.67	0.58	1.61	0.98 ± 0.23	0.77	1.20	0.762
NIC	4.22 ± 0.86	3.55	4.89	3.72 ± 0.33 <sup>+</sup>	3.41	4.03	0.132
PS	3.13 ± 0.55	2.70	3.56	2.73 ± 0.21 <sup>+</sup>	2.53	2.93	0.104
1-3 MM	0.84 ± 0.07	0.78	0.90	0.87 ± 0.11	0.76	0.77	0.366
4-6 MM	0.15 ± 0.08	0.09	0.21	0.13 ± 0.11	0.23	0.27	0.705
≥ 7 MM	0.006 ± 0.01	0.00	0.02	0.0 ± 0.0 <sup>+</sup>	0	0	0.19
SS	0.53 ± 0.17	0.40	0.67	0.23 ± 0.17 <sup>+</sup> *	0.65	0.39	0.02

<sup>+</sup>: existen diferencias intragrupo para la prueba T pareada con una p=0.05

<sup>\*</sup>: existen diferencias intergrupo para la prueba T pareada con una p=0.05

♣: Prueba T para diferencia mayor del grupo test. Valor de p.

I.C.: Intervalo de confianza

DE: Desviación Estándar

Tabla 3. Variables respuesta sistémicas. Valores medios y desviación estándar

BASAL	<i>Control</i>			<i>test</i>			
	Media + DE	I.C. (95%)		Media + DE	I.C. (95%)		
HbA1C	5.6 ± 0.35	5.23	5.97	5.58 ± 0.47	5.09	6.08	
Triglicéridos	186.33 ± 137.09	80.96	291.71	135.28 ± 56.02	83.47	187.10	
Colesterol total	209.88 ± 93.18	138.26	220.87	193.71±36.93	159.55	227.87	
Colesterol HDL	45.33±±15.41	29.16	61.51	36.75±5.79	27.53	45.97	
Colesterol LDL	120.33±87.57	28.42	212.24	137.75±35.50	81.26	194.23	
Proteína C reactiva	0.31±0.18	0.16	0.47	0.75±0.42	0.36	1.13	
Alfa-1 Antitripsina	139.25±23.52	119.58	158.92	164.85±18.83	147.44	182.28	
Fibrinógeno	364±55.61	317.51	410.49	466.71±110.51	364.51	568.92	
6 MESES							<b>t-test♣</b>
HbA1C	6.05 ± 0.90	5.36	6.74	5.61 ± 0.97	4.60	6.63	0.13
Triglicéridos	209.33 ± 221.60	38.99	379.68	152.28 ± 38.69	117.43	187.14	0.46
Colesterol total	178.22 ± 55.47	135.58	220.86	202±38.69	166.22	237.78	0.97
Colesterol HDL	47.5± 15.37	34.65	60.35	42.6±6.69328	34.29	50.91	0.91
Colesterol LDL	99.12±39.93	65.74	132.50	136.8±12.54	121.23	152.37	0.89
Proteína C reactiva	0.63 ± 0.22	0.20	0.44	0.57 ± 0.18	0.25	0.79	0.0698
Alfa-1 Antitripsina	136.22±27.01	115.46	156.98	153.43±18.88	135.96	170.89	0.35
Fibrinógeno	354.87±84.65	284.10	425.65	432±70.27	367.01	496.99	0.43

+ : existen diferencias intragrupo para la prueba T pareada con una p=0.05

\*: existen diferencias intergrupo para la prueba T pareada con una p=0.05

♣: Prueba T para diferencia mayor del grupo test. Valor de p.

I.C.: Intervalo de confianza

DE: Desviación Estándar



# Efectos del Tratamiento Periodontal en los Marcadores de Inflamación Sistémicos y Locales de Pacientes con Síndrome Metabólico: Un ensayo clínico controlado

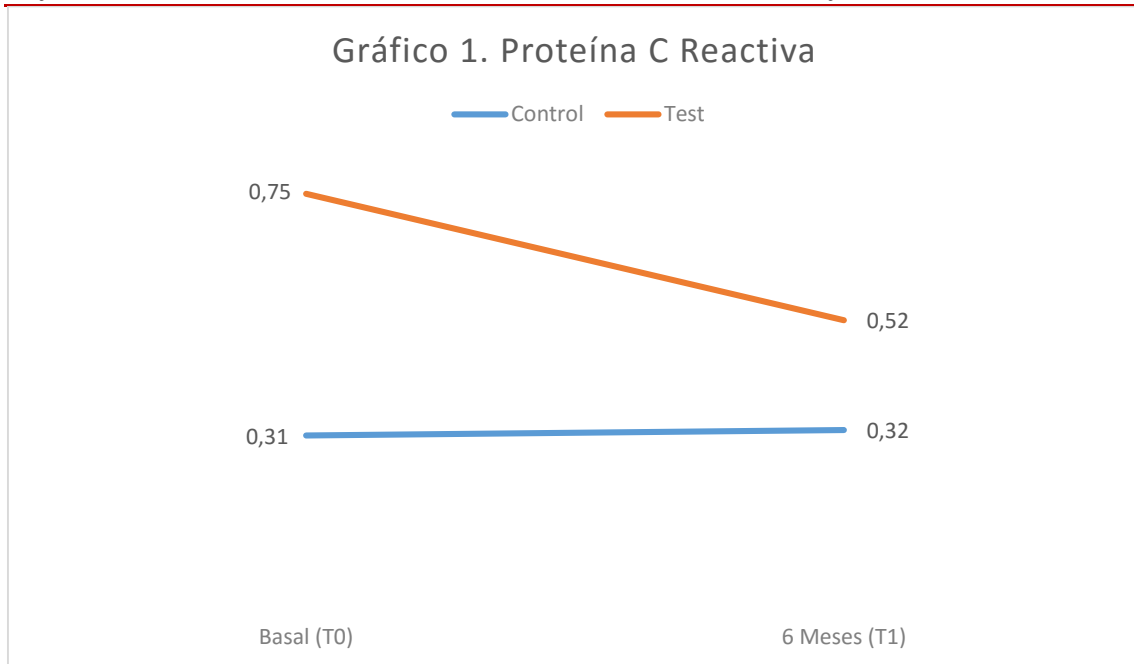


Gráfico 2. Alfa-1 Antitripsina

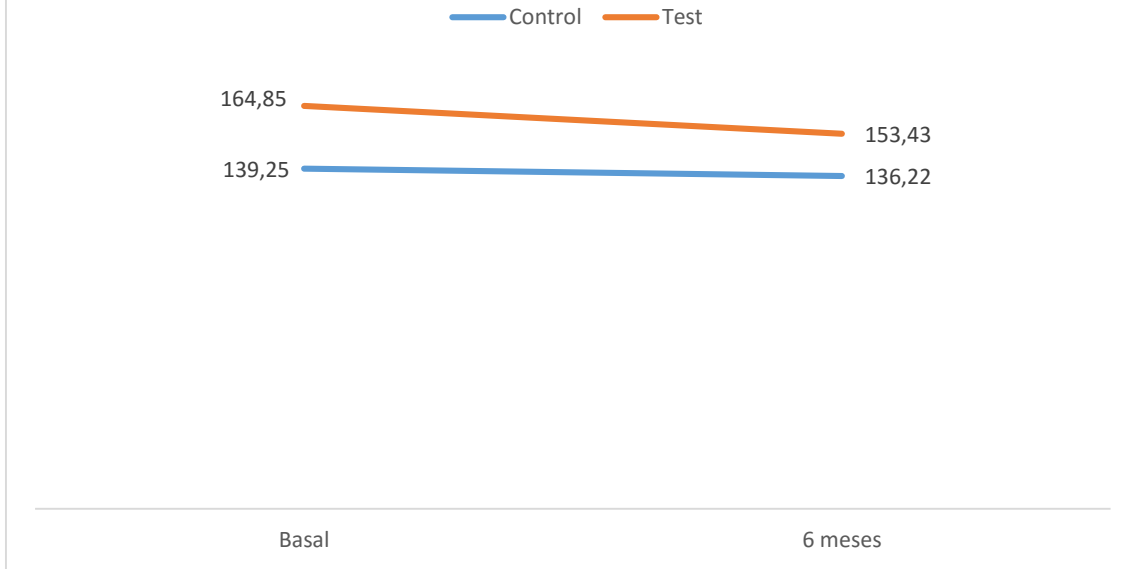
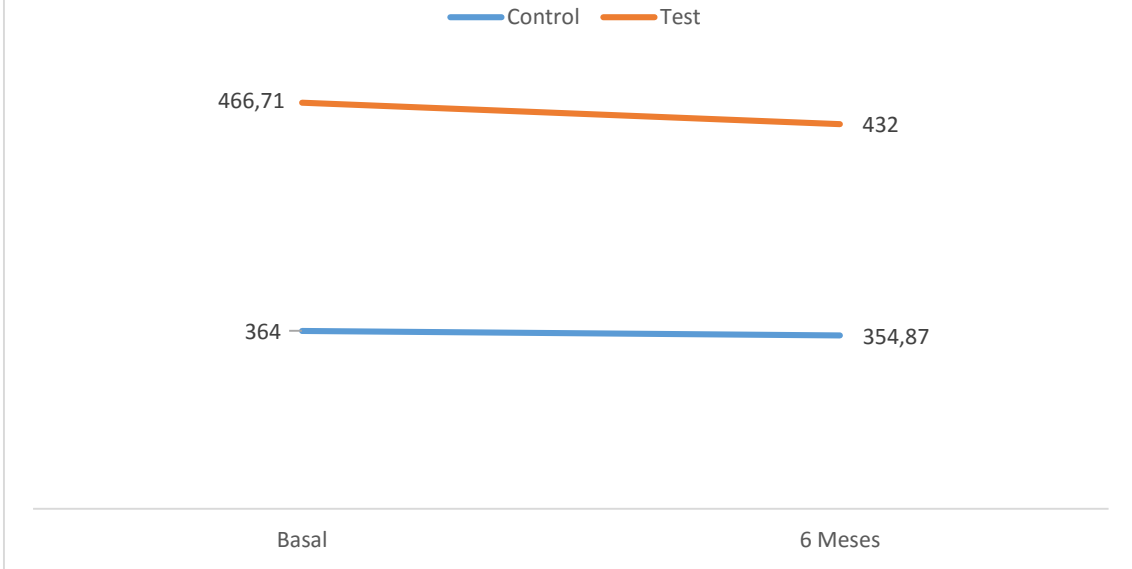


Gráfico 3. Valores de fibrinógeno





## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Alberti, K.G., Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., Cleeman, J.I., Donato, K.A., Fruchart, J.C., James, W.P., Loria, C.M., Smith, S.C., Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society & International Association for the Study of Obesity 2009, "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity", *Circulation*, vol. 120, no. 16, pp. 1640-1645.
2. Alberti, K.G., Zimmet, P. & Shaw, J. 2006, "Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation", *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, vol. 23, no. 5, pp. 469-480
3. Alberti, K.G. & Zimmet, P.Z. 1998, "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation", *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, vol. 15, no. 7, pp. 539-553.
4. Acharya, A., Bhavsar, N., Jadav, B. & Parikh, H. 2010, "Cardioprotective effect of periodontal therapy in metabolic syndrome: a pilot study in Indian subjects", *Metabolic syndrome and related disorders*, vol. 8, no. 4, pp. 335-341.
5. Balkau, B., Charles, M.A., Drivsholm, T., Borch-Johnsen, K., Wareham, N., Yudkin, J.S., Morris, R., Zavaroni, I., van Dam, R., Feskens, E., Gabriel, R., Diet, M., Nilsson, P., Hedblad, B. & European Group For The Study Of Insulin

- Resistance (EGIR) 2002, "Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome", *Diabetes & metabolism*, vol. 28, no. 5, pp. 364-376.
6. Benguigui, C., Bongard, V., Ruidavets, J.B., Chamontin, B., Sixou, M., Ferrieres, J. & Amar, J. 2010, "Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population", *Journal of clinical periodontology*, vol. 37, no. 7, pp. 601-608.
  7. D'Aiuto, F., Nibali, L., Parkar, M., Suvan, J. & Tonetti, M.S. 2005, "Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol", *Journal of dental research*, vol. 84, no. 3, pp. 269-273.
  8. D'Aiuto, F., Sabbah, W., Netuveli, G., Donos, N., Hingorani, A.D., Deanfield, J. & Tsakos, G. 2008, "Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 93, no. 10, pp. 3989-3994.
  9. D'Aiuto, F., Nibali, L., Parkar, M., Patel, K., Suvan, J. & Donos, N. 2010, "Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis", *Journal of dental research*, vol. 89, no. 11, pp. 1241-1246.
  10. Loos BG. "Systemic markers of inflammation in periodontitis". *J Periodontol* 2005;76 Suppl 11:2106-15
  11. Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J., Smith, S.C., Jr, Spertus, J.A. & Fernando, C. 2005, "Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary", *Critical pathways in cardiology*, vol. 4, no. 4, pp. 198-203.

12. Kaye, E.K., Chen, N., Cabral, H.J., Vokonas, P. & Garcia, R.I. 2016, "Metabolic Syndrome and Periodontal Disease Progression in Men", *Journal of dental research*, vol. 95, no. 7, pp. 822-828.
13. Koromantzos, P.A., Makrilakis, K., Dereka, X., Offenbacher, S., Katsilambros, N., Vrotsos, I.A. & Madianos, P.N. 2012, "Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study", *Journal of periodontology*, vol. 83, no. 1, pp. 3-10.
14. Kumar, N., Bhardwaj, A., Negi, P.C., Jhingta, P.K., Sharma, D. & Bhardwaj, V.K. 2016, "Association of chronic periodontitis with metabolic syndrome: A cross-sectional study", *Journal of Indian Society of Periodontology*, vol. 20, no. 3, pp. 324-329.
15. Li, P., He, L., Sha, Y.Q. & Luan, Q.X. 2009, "Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis", *Journal of periodontology*, vol. 80, no. 4, pp. 541-549.
16. Lopez, N.J., Quintero, A., Casanova, P.A., Ibieta, C.I., Baelum, V. & Lopez, R. 2012, "Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial", *Journal of periodontology*, vol. 83, no. 3, pp. 267-278.
17. Nibali, L., D'Aiuto, F., Griffiths, G., Patel, K., Suvan, J. & Tonetti, M.S. 2007, "Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study", *Journal of clinical periodontology*, vol. 34, no. 11, pp. 931-937.

18. Morita, T., Yamazaki, Y., Mita, A., Takada, K., Seto, M., Nishinoue, N., Sasaki, Y., Motohashi, M. & Maeno, M. 2010, "A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome", *Journal of periodontology*, vol. 81, no. 4, pp. 512-519.
  
19. Page, R.C. & Eke, P.I. 2007, "Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis", *Journal of periodontology*, vol. 78, no. 7 Suppl, pp. 1387-1399.
  
20. Shimada, Y., Komatsu, Y., Ikezawa-Suzuki, I., Tai, H., Sugita, N. & Yoshie, H. 2010, "The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein", *Journal of periodontology*, vol. 81, no. 8, pp. 1118-1123.
  
21. Sun, W.L., Chen, L.L., Zhang, S.Z., Wu, Y.M., Ren, Y.Z. & Qin, G.M. 2011, "Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis", *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, vol. 50, no. 15, pp. 1569-1574.
  
22. Qvarnstrom, M., Janket, S.J., Jones, J.A., Jethwani, K., Nuutinen, P., Garcia, R.I., Baird, A.E., Van Dyke, T.E. & Meurman, J.H. 2010, "Association of salivary lysozyme and C-reactive protein with metabolic syndrome", *Journal of clinical periodontology*, vol. 37, no. 9, pp. 805-811.