

# PROTEÍNA C REACTIVA COMO BIOMARCADOR DE RIESGO EN PACIENTES GESTANTES CON PERIODONTITIS

MARÍA ROSENDA BRITOS

Bioquímica, magíster en investigación en Ciencias de la Salud, profesora adjunta del área disciplinar Microbiología e Inmunología de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional del Nordeste, Argentina.

## RESUMEN

La periodontitis es una enfermedad infecciosa de etiología multibacteriana caracterizada por la pérdida de los tejidos de soporte dentario. Se relaciona a una microbiota disbiótica y a una respuesta inmuno-inflamatoria crónica del huésped. Este proceso, localizado en la cavidad oral, repercutiría negativamente a nivel sistémico, ocasionando resultados desfavorables en la gestación y consecuencias graves en la persona recién nacida. La Proteína C-reactiva es un marcador sistémico de inflamación, se ha observado su incremento en sangre periférica en pacientes con periodontitis. Se efectuó una revisión de la literatura en bases de datos Medline, Pub Med, SciELO, LILACS y Latindex. La selección de información actualizada y clásica se basó en revisiones de literatura, estudios in vitro en inglés y en español a texto completo, con el objetivo de analizar el estado actual del conocimiento sobre la utilidad de la Proteína C-reactiva como marcador biológico y pronóstico en pacientes gestantes con enfermedad periodontal. El dosaje Proteína C-reactiva podría ser útil en el seguimiento de estados inflamatorios crónicos de bajo grado, como la periodontitis, y como indicador pronóstico en la prevención de posibles complicaciones durante el embarazo.

**Palabras claves:** periodontitis; embarazo; Proteína C-reactiva; mediadores de inflamación (fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

Periodontitis is an infectious disease of multibacterial etiology, characterized by the loss of dental support tissues. It is related to a dysbiotic microbiota, and a chronic inflammatory immune response of the host. This process located in the oral cavity would have negative repercussions at a systemic level, causing unfavorable results in pregnancy and serious consequences in the newborn. C-reactive protein is a systemic marker of inflammation and its increase in peripheral blood has been observed in patients with periodontitis. A review of the literature was carried out in Medline, Pub Med, SciELO, LILACS and Latindex databases. The selection of updated and classic information was based on literature reviews, full-text in vitro studies in English and Spanish with the aim of analyzing the current state of knowledge on the usefulness of C-reactive protein as a biological and prognostic marker in patients. pregnant women with periodontal disease. The C-reactive protein dosage could be useful in the monitoring of low-grade chronic inflammatory states such as periodontitis and as a prognostic indicator in the prevention of possible complications during pregnancy.

**Keywords:** periodontitis; pregnancy; C-reactive protein; inflammatory mediators (source: DeCS BIREME).

## INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad infecciosa de etiología multibacteriana, caracterizada por la pérdida de los tejidos de soporte dentario: ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar (1). Clínicamente, se caracteriza por la pérdida de in-

serción clínica y la formación de bolsas periodontales. Se relaciona con una microbiota disbiótica y una respuesta inmunoinflamatoria crónica del huésped. El estado inflamatorio favorece, a su vez, la colonización y el establecimiento de bacterias periodonto patógenas Gram (-) anaerobias estrictas como *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter*

*actinomycescomitans* y *Tannerella forsythia*, colonizadores tardíos organizadas en la biopelícula subgingival (2).

Estos microorganismos, y sus factores de virulencia estructurales y no estructurales, como lipopolisacáridos (LPS), metabolitos, toxinas y enzimas, inician y sostienen en el tiempo la respuesta inmunológica del huésped, la cual –ante la imposibilidad de resolver la infección– se vuelve crónica y destructiva, liberándose gran cantidad de mediadores proinflamatorios y causando la pérdida de tejido conectivo y hueso alveolar (3).

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión de la bibliografía mediante una exploración electrónica de la literatura científica detallada en bases de datos Medline, Pubmed, SciELO, LILACS y Latindex. La selección de información actualizada y clásica se basó en revisiones de literatura, estudios in vitro en idioma inglés y español a texto completo. Su objetivo fue analizar el estado actual del conocimiento sobre la utilidad de la Proteína C-reactiva como marcador biológico y pronóstico en pacientes gestantes con enfermedad periodontal. Las palabras claves utilizadas en la búsqueda fueron «periodontitis», «embarazo», «Proteína C-reactiva», «mediadores de inflamación».

## **DESARROLLO**

### ***Periodontitis y gestación***

La lesión clínica característica de la periodontitis es la bolsa periodontal, donde el epitelio inflamado pierde su integridad y aumenta su vascularización. Esto permitiría que las bacterias y sus productos alcancen la circulación sistémica, desencadenando episodios de bacteriemias transitorias de origen oral (4, 5). Mediadores inmunológicos, como interleucinas y citocinas, son liberados por las células de la inmunidad en respuesta a la agresión bacteriana, y, consecuentemente, se produciría un aumento de la concentración de IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 e IL-8 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), proteínas reactantes de la fase aguda Proteína C-reactiva, y fibrinógeno en sangre periférica (6).

Este proceso inflamatorio crónico localizado en la cavidad oral repercutiría negativamente a nivel sistémico, ocasionando resultados desfavorables en estados fisiológicos, como la gestación con posibles consecuencias graves para la persona recién nacida (7, 8, 9). Entre los resultados adversos del embarazo

podemos mencionar parto prematuro (PP), cuando el nacimiento sucede antes de completarse la semana 37 de gestación; hipertensión materna o preeclampsia (PE), que es una alteración multisistémica caracterizada por proteinuria después de la semana 20 de gestación; y bajo peso al nacer (BPN) (peso < 2500gr).

La periodontitis materna representaría a una fuente de microorganismos, los cuales también pueden, en determinadas condiciones, ingresar a la circulación sistémica con la posibilidad de influir de forma directa y negativamente en la salud materno-fetal (10).

Uno de los primeros autores en advertir que «la enfermedad periodontal proporciona un desafío infeccioso microbiano suficiente para generar efectos perjudiciales en la gestante y en el feto» fue Galloway (11). Por otro lado, Offenbacher y col. (12) propuso que las bacterias que participan en la enfermedad periodontal estimulan la liberación de prostaglandinas E1 (PGE1), E2(PGE2) y estas, a su vez, constituyen un factor de riesgo del PP, PE y BPN.

Autores como Tanneru y col. (13) y Bobetsis y col. (14) constataron que la flora periodontal puede localizarse en la cavidad uterina y afectar, tanto al feto como a la madre, ya que los patógenos periodontales pueden trasladarse a la unidad feto placentaria e iniciar una infección metastásica. La presencia de bacterias orales en la placenta de mujeres en gestación muestra la relación en torno a esta problemática.

Es necesario además destacar que, durante el embarazo, la mujer sufre una serie de cambios fisiológicos, como las alteraciones hormonales. Ellas contribuyen a que el tejido gingival sea más susceptible frente a la presencia microbiana. Las manifestaciones orales como edema, sagrao, eritema y el incremento del fluido crevicular gingival están presentes en la mayoría de la población de mujeres gestantes y se vinculan con el incremento de los niveles de estrógenos y progesterona con un aumento de la vascularización y permeabilidad de los tejidos gingivales (15). Además, si todos estos cambios se asocian a una higiene oral deficiente, existe mayor predisposición para la instalación de la biopelícula bacteriana que se considera un factor indispensable para la aparición de enfermedades periodontales (15, 16).

En el mecanismo y desarrollo de un parto pretérmino, los mediadores proinflamatorios desempeñan un rol crucial. Sin embargo, aún existen pocos estudios que vinculen la Proteína C-reactiva como indicador en la periodontitis en pacientes gestantes.

### **Proteína C-reactiva**

Existen moléculas en circulación sistémica que pueden emplearse como marcadores biológicos de inflamación. La Proteína C-reactiva pertenece a la familia de las pentraxinas. Esta familia está conformada por moléculas involucradas en el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) en la respuesta inmunológica innata y es considerada una proteína de fase aguda. Cuando hablamos de «fase aguda» referenciamos a los efectos locales y sistémicos que caracterizan a la respuesta inflamatoria, como la vasodilatación, la agregación plaquetaria y la liberación de enzimas lisosomales de las células de la inmunidad. (17)

Las proteínas de fase aguda se definen como aquellas proteínas cuyas concentraciones séricas aumentan o disminuyen en al menos un 25% durante estados inflamatorios.

Los cambios en los niveles de reactantes de fase aguda reflejan en gran medida la secreción de los hepatocitos, como respuesta principalmente a las citocinas producidas durante el proceso inflamatorio por macrófagos, monocitos y una variedad de otras células. La interleucina (IL) -6 es el principal inductor de la mayoría de los reactantes de fase aguda, asimismo la IL-1 beta, factor de necrosis tumoral (TNF) -alfa e interferón gamma (18, 19, 20).

La Proteína C-reactiva constituye un marcador de la inflamación por excelencia porque responde rápidamente al proceso inflamatorio en el reconocimiento de organismos microbianos como inmunomodulador en el huésped y también participa en el reconocimiento de los tejidos necróticos.

Su vida media en circulación es de 19 horas, que consiste en un valor normal. Cuando se presenta un cuadro inflamatorio agudo o infeccioso, esta concentración tiende a elevarse hasta 10.000 veces con un máximo entre las 24 a 72 horas. Finalizado el estímulo, sus valores se regulan a los 7 días, normalmente (21, 22).

Cuando el proceso inflamatorio se resuelve, las concentraciones de esta proteína declinan hasta los valores normales. En personas sanas, el valor normal de proteína C-reactiva, generalmente, es inferior a 2 mg/L, aunque pueden observarse algunas variaciones con la edad, sexo y raza.

Su función principal es unirse a la fosfocolina, para permitir el reconocimiento tanto de patógenos como de los componentes fosfolípidos en células que su-

frieron daño. Sin embargo, también se le han reconocido algunas acciones antiinflamatorias, por lo que la Proteína C-reactiva actúa como un promotor y regulador de la inflamación. Es sintetizada por el hígado y se vierte en el plasma, un subgrupo de los linfocitos también la produce en pequeñas cantidades, pero, en este caso, permanece unida a la superficie celular. Sus funciones esenciales son iniciar la opsonización, la fagocitosis y la activación del complemento (23).

### **Proteína C-reactiva y periodontitis**

Se ha observado su incremento de los niveles circulantes de Proteína C-reactiva en sangre periférica en pacientes con enfermedad periodontal, ya que la periodontitis constituye una infección bacteriana crónica con elevación de citoquinas proinflamatorias y prostaglandinas (24, 25). Se ha observado, también, un aumento de los niveles de proteína C-reactiva asociado a inmunoglobulina G específica para bacterias periodontopatógenas (26).

La producción de mediadores proinflamatorios, como interleucinas (IL), IL-1 $\beta$ , IL-6, prostaglandinas (PG), PGE<sub>2</sub>, factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$ , ligando de receptor activador para el factor nuclear NF $\kappa$ B (RANKL), Proteína C-reactiva y metaloproteinasas de la matriz (MMP), como la MMP-8, MMP-9 y MMP-13, citocinas, participan regulando la respuesta celular de linfocitos T, IL-12, IL-18 y quimiocinas. También hay respuesta inmunitaria celular local en la periodontitis, con la migración de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y células efectoras de la inmunidad innata. Esta respuesta inflamatoria puede ser tanto protectora, como perjudicial en algunas situaciones.

Los niveles elevados de Proteína C-reactiva en la circulación sanguínea se asocia también con infección intrauterina, que se puede dar por dos mecanismos: la vía directa, donde las bacterias desde las bolsas periodontales pasan a través de la circulación a la unidad feto placentaria, estas bacterias se elevan sobre el tracto urogenital al feto; y la vía indirecta, donde aumentan la Proteína C-reactiva y los mediadores de la inflamación en el hígado y luego pasan a través de la circulación y se difunde en la unidad feto placentaria (27, 28).

En la actualidad, la sensibilidad y especificidad de las pruebas cuantitativas estandarizadas en suero han permitido una reconsideración del dosaje de la proteína C-reactiva como un reactante para diagnóstico y pronóstico. Aunque existen diversos estudios que proponen la existencia de una posible relación entre

la inflamación crónica inducida por la periodontitis, con la elevación de los niveles séricos de la proteína C-reativa; aún no es clara la función que ella tendría durante la manifestación de estos procesos. Autores como Pecij y col. (29) evidenciaron que existe una relación directamente proporcional entre la manifestación de la periodontitis y los valores séricos elevados de proteína C-reativa. Resultados similares reportaron Gomes-Filho y col. (30), en un estudio de caso y control donde pacientes con periodontitis presentaron niveles mayores de esta proteína que el grupo control periodontalmente sano. Asimismo, Pesantes Sangay y col. (31), e Hilario Campos (32) hallaron que los niveles de proteína C-reativa tienden a elevarse en las pacientes gestantes con enfermedad periodontal exacerbada por la edad.

## CONCLUSIONES

Está muy bien fundamentado que la patogenia de la enfermedad periodontal tiene un mecanismo complejo, donde la agresión microbiana y la inflamación juegan un rol sumamente importante. Estos procesos estimulan la secreción de diversos mediadores inflamatorios entre los que se encuentra el de la Proteína C-reativa. Esta proteína no solamente debe ser considerada un biomarcador de inflamación, porque tiene además una participación activa en el mecanismo de la inflamación e interviene en la inmunomodulación de la respuesta inmunológica innata. Por todo lo expuesto podemos concluir que el dosaje proteína C-reativa podría ser útil en el seguimiento de estados inflamatorios crónicos de bajo grado, como la periodontitis y como indicador pronóstico en la prevención de posibles complicaciones durante el embarazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Listgarten MA. Patogenia de la periodontitis. *Revista de periodoncia clínica*. 1986; 13(5):418-425.
- Sojod B, Périer JM, Zalberg A, y col. *Enfermedad periodontal y salud general*. EMC-Tratado de Medicina. 2022.
- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identificación de patógenos periodontales en placas de ateroma. *Revista de periodoncia*. 2000;71(10):1554-1560. <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1902/jop.2000.71.10.1554>
- Britos MR, Sin CS, Ortega SM. Enfermedad periodontal y su implicancia en la diabetes mellitus: revisión de la literatura. *Rev. Ateneo Argent. Odontología*. 2019;33-40. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/09/1119529/articulo4.pdf>
- Castillo Romero Y. Evaluación de los cambios en la expresión de mediadores inflamatorios inducidos por vesículas de membrana externa de *Porphyromonas gingivalis* en macrófagos humanos. Instituto de Biotecnología (IBUN). 2018. <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/63787/YormarisCastilloRome-ro.2017.pdf?sequence=1>
- Martínez RA. Estudio sobre la relación entre la enfermedad periodontal y los niveles de marcadores inflamatorios y prooxidantes (Tesis doctoral, Universidade da Coruña). 2022. [https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/30853/AndreuMartinez\\_Ricardo\\_TD\\_2022.pdf?sequence=2](https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/30853/AndreuMartinez_Ricardo_TD_2022.pdf?sequence=2)
- Figuro E, Han YW, Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: mechanisms. *Periodontology* 2000. 2020;83(1):175-188.
- Chopra A, Radhakrishnan R, Sharma M. *Porphyromonas gingivalis* y resultados adversos del embarazo: una revisión sobre sus intrincados mecanismos patogénicos. *Revisiones críticas en microbiología*. 2020;46(2):213-236.
- De Moraes Santos MP, Barbosa LM da Fonseca ELG, de Lima CHR da Silva TCL, dos Santos Souza TG, Laureano Filho JR. Presença de patógenos periodontais em placentas de mulheres com pré-eclâmpsia: Revisão de literatura. *Research, Society and Development*. 2020;9(9):e556997707-e556997707. <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7707/6747>
- Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontology* 2000. 2020;83(1):7-13. <https://www.vertuo-sante.com/wp-content/uploads/2020/08/philosophie-de-traitement.pdf>
- Galloway CE. Infección focal. *The American Journal of Surgery*. 1931;14(3):643-645.
- Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Progressive Periodontal and Risk of Very Preterm Delivery. *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 29-36. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.627.7868&rep=rep1&type=pdf>
- Tanneru S, Mahendra J, Vali M. Evaluación de la microflora (viral y bacteriana) en muestras subgingivales y placentarias de mujeres embarazadas con preeclampsia con y sin enfermedad periodontal: un estudio transversal. [Online]. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32670905/>
- Bobetsis Y, Graziani F, Gürsoy M, Madianos P. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. [Online]. 2020. [Acceso 01 de 09 de 2022]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/prd.12294>
- Curiel Álvarez A, Dorta D. Abordaje clínico odontológico de la mujer embarazada. Revisión de la literatura. 2019. <https://biblat.unam.mx/hevila/ODOUScientifica/2019/vol20/no1/6.pdf>
- Hernández MHR, Campillo MR, y col. Modelos de auto reportes para detección de enfermedades periodontales: revisión sistemática. *UVserva. Una mirada desde los observatorios*. 2021;(12):169-185.

- 17- Santana DD, Kac G, dos Santos PPT, da Silva TC, Benaim C, Cocate PG, et al. Association between Pre-Pregnancy BMI and Inflammatory Profile Trajectories during Pregnancy and Postpartum in Brazilian Women with Periodontitis: The IMPROVE Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):2705.
- 18- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54.
- 19- Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res*. 2000;79(1):49-57.
- 20- Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol*. 2001;72(9):1221-7.
- 21- Aguilar V, Carillo B, Guzmán E, Puerto M, Bermeo J. Proteína C reactiva como marcador inflamatorio en la enfermedad periodontal. *Nova scientia*. 2017. doi.org/10.21640/ns.v9i19.911
- 22- Pesantes S, Millones P. Proteína C-reactiva asociada a la condición periodontal de gestantes. *Horizonte Médico (Lima)*. 2020. doi:10.24265/horizmed.2020.v20n2.07
- 23- Chacolli MLA. LA PROTEINA C REACTIVA COMO MARCADOR DE LA INFLAMACIÓN. *Revista Médica Hospital Hipólito Unanue de Tacna*. 2018; 11.
- 24- Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res*. 1991;26(3 Pt 2):230-42.
- 25- Pesantes Sangay SJ, Millones Gómez PA. Proteína C-reactiva asociada a la condición periodontal de gestantes. *Horiz. méd. (Impresa)*. 2020;20(2).
- 26- Craig RG, Yip JK, So MK, Boylan RJ, Socransky SS, Haffajee AD. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol*. 2003;74(6):1007-16.
- 27- Vecchié A, Bonaventura A, Carbone F, Maggi D, Ferraiolo A, Carloni B, et al. C-Reactive Protein Levels at the Mid-pregnancy Can Predict Gestational Complications. *BioMed Res Int*. 2018; 2018: 1070151. [https://www.scienceopen.com/document\\_file/7ad6a962-2144-45ef-a932-9779acb773f8/PubMedCentral/7ad6a962-2144-45ef-a932-9779acb773f8.pdf](https://www.scienceopen.com/document_file/7ad6a962-2144-45ef-a932-9779acb773f8/PubMedCentral/7ad6a962-2144-45ef-a932-9779acb773f8.pdf)
- 28- Skarżyńska E, Zborowska H, Jakimiuk J, Karlińska M, Lisowska B. Variations in serum concentrations of C-reactive protein, ceruloplasmin, lactoferrin and myeloperoxidase and their interactions during normal human pregnancy and postpartum period. *J Trace Elem Med Biol*. 2018; 46: 83-87. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X17309136?via%3Dihub>
- 29- Pejčić A, Kesic LJ, Milasin J. C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis. *European Journal of Clinical Microbiological & Infection Disease*. 2011; 30: 407-414.
- 30- Gomes-Filho IS, Freitas J, Seixas S. Chronic Periodontitis and C-Reactive Protein Levels. *Journal of Periodontology*. 2011; 82: 969-978.
- 31- Pesantes Sangay SJ, Millones Gómez PA. Proteína C-reactiva asociada a la condición periodontal de gestantes. *Horiz. méd. (Impresa)*. 2020;e1158.
- 32- Hilario Campos I. Relación entre la enfermedad periodontal y el índice de proteína C-reactiva en gestantes que acuden al Centro de Salud Perú-Corea, Huánuco 2018.

**Contacto de María Rosenda Britos**

**Dirección postal: San Martín 435. Corrientes**

**Código postal: 3400**

**Teléfono fijo: 379 4424230**

**Teléfono móvil: 379 4336215**

**Correo electrónico: mariarosendab@gmail.com**