



UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ

**MEDIADORES INFLAMATORIOS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL
EN LOS PARTOS PREMATUROS.**

Urb. Yuma II, calle N° 3. Municipio San Diego

Teléfono: (0241) 8714240 (master) – Fax: (0241) 8712394



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



**MEDIADORES INFLAMATORIOS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL
EN LOS PARTOS PREMATUROS.**

**Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar al título de
Odontólogo.**

Autores:

Cervantes Amanda

CI: 27.278.900

Salas Manuel

CI: 27.023.944

Tutor académico: Arehana Herrera

CI: 21.485.039

San Diego, mayo 2022



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**



**MEDIADORES INFLAMATORIOS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL
EN LOS PARTOS PREMATUROS.**

ESTUDIANTE

Cédula de Identidad N° Nombres y apellidos

V- 27.278.900

Br. Amanda Cervantes

V- 27.023.944

Br. Manuel Salas

Tutor Propuesto: Od. Arehana Herrera

Firma:

Cédula de Identidad N° V- 21.485.039

COORDINACIÓN DE PASANTÍA Y TRABAJO DE GRADO

Firma

Sello

Fecha



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**



CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Mediante la presente hago constar que he leído el Trabajo de Grado, elaborado por los ciudadanos **Amanda Cervantes** y **Manuel Salas**, titulares de la cédula de identidad N° **V-27.278.900** y **V-27.023.944**, para optar al grado académico de Odontólogo, cuyo título es **MEDIADORES INFLAMATORIOS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN LOS PARTOS PREMATUROS**, adscrito a la línea de investigación: **Patología oral**, y declaro que acepto la tutoría del mencionado Proyecto y de Trabajo de Grado durante su etapa de desarrollo hasta su presentación y evaluación por el jurado evaluador que se designe; según las condiciones del Reglamento de Estudios de la Universidad José Antonio Páez.

En San Diego, a los 15 días del mes de abril del año dos mil veintidos .

(Firma autógrafa del tutor)
Od. Arehana Herrera
C.I: V- 21.485.039



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**



**CONSTANCIA DE APROBACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN
PÚBLICA DEL TRABAJO DE GRADO.**

Quien suscribe, **Arehana Herrera**, portador(a) de la cédula de identidad N° **21.485.039**, en mi carácter de tutor académico del trabajo de grado presentado por los ciudadanos **Amanda Michell Cervantes Villamil** y **Manuel Edgardo Salas Mirabal**, portadores de la cédula de identidad N° **27.278.900** y **27.023.944** respectivamente, titulado **MEDIADORES INFLAMATORIOS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN LOS PARTOS PREMATUROS**, presentado como requisito parcial para optar al título de: **ODONTOLOGO** considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe.

En San Diego, a los 15 días del mes de abril del año dos mil veintidós.

Arehana Herrera.

21.485.039.



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



ACTA DE APROBACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO

El jurado designado por la Facultad de Ciencias de la Salud, para la evaluación del trabajo de grado titulado "MEDIADORES INFLAMATORIOS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN LOS PARTOS PREMATUROS", realizado por los ciudadanos Amanda Cervantes y Manuel Salas, titulares de la cédula de identidad V-27.278.900 y V-27.023.944. Cursantes de la carrera Odontología, hace constar después de analizar su contenido y oída la exposición oral, considera que reúne los méritos suficientes para su aprobación.

Jurado
Nombre: Karina Santos
C.I.: 12775302

Jurado
Nombre: Rodolfo
C.I.: 13309740

Tutor Académico:
Nombre: Archana Herrera
C.I.: V-21.485.039

Fecha 12/01/2022



Dedicatoria

Esta tesis se la dedicamos primeramente a Dios, por ser nuestro guía, iluminándonos el camino y dándonos la capacidad de entendimiento y comprensión para realizar este trabajo de investigación.

Con mucho cariño a nuestros padres, por dar todo su apoyo incondicional a nosotros, y siempre creer en nuestro potencial, guiarnos por el camino del bien, dando todo de ellos permitiéndonos estar acá logrando nuestro sueño de ser odontólogos, siendo testigos de todo el esfuerzo puesto para llegar a donde estamos.

A nuestros hermanos y abuelos por todo su amor, cariño y apoyo moral en todo momento que necesitamos de ellos.

A nuestros profesores, Od. Arehana Herrera, por haber sido una parte fundamental y ser nuestra tutora, guiándonos en nuestro camino. La Od Vanessa Gómez por todo su amor y cariño en nuestros momentos de crisis en las clínicas, y a la Od Blasmir Jiménez por siempre ayudarnos incondicionalmente en todas nuestras situaciones de caos en las clínicas.

Por último, a la Universidad José Antonio Páez por ser nuestra casa de estudio y formarnos como futuros profesionales.

Agradecimientos

Agradecemos primeramente a Dios por permitirnos cumplir nuestro sueño.

A nuestros padres Martha Villamil, Armando Cervantes, Milagros Mirabal y Edgardo Salas por dar todo su apoyo incondicional y siempre creer en nuestro potencial, por guiarnos, dando todo de ellos permitiéndonos estar acá logrando nuestro sueño de ser odontólogos.

A nuestros hermanos Lía Febres, Marlyn Paredes, Ángel Flores, María Velazquez y Mayra Salas, por todo su amor, cariño y apoyo moral en todo momento que necesitamos de ellos, estando ahí cuando todo se puso difícil.

A los profesores y pacientes que creyeron en nosotros para devolverles una sonrisa. A nuestros tutores metodológicos y académicos por guiarnos hacia un trabajo exitoso. A la Universidad José Antonio Páez y a todo su personal, por ser nuestra casa en estos 4 años.



REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



MEDIADORES INFLAMATORIOS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL EN LOS PARTOS PREMATUROS

Autor(es):

Cervantes Amanda

Salas Manuel

Tutor académico: Arehana Herrera

Línea de investigación: Biología periodontal.

Mayo 2022

Resumen

Estudios recientes han demostrado que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para el parto prematuro, habiéndose hallado un riesgo relativo mayor para las embarazadas. Los partos prematuros son aquellos nacimientos que ocurren antes de cumplirse las 37 semanas de gestación, siendo muy prematuro si se produce antes de las 32 semanas, e inmaduro si es antes de 28 semanas. Con frecuencia, los niños nacidos bajo estas circunstancias arrastran secuelas de diversa gravedad, pudiendo incluso acontecer la muerte durante los primeros meses de vida. El propósito de este trabajo es analizar el rol de los mediadores inflamatorios de la enfermedad periodontal en el desarrollo de los partos prematuros. La metodología estuvo basada en una tipología documental, con un nivel de profundidad descriptivo, bajo un diseño de revisión bibliográfica. Como resultado se obtuvo que el incremento de mediadores inflamatorios, provocada por una infección local como la enfermedad periodontal durante la gestación, puede contribuir a la ruptura prematura de las membranas y a contracciones uterinas.

Palabras Claves: Partos prematuros, enfermedad periodontal, mediadores inflamatorios.



REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



INFLAMMATORY MEDIATORS OF PERIODONTAL DISEASE WITH TO PRETERM BIRTHS.

Authors:

Cervantes Amanda

Salas Manuel

Content Tutor: Arehana Herrera

Research Line: Periodontal biology.

May 2022

Abstract

Recent studies have shown that periodontal disease is a risk factor for preterm birth, with a higher relative risk found for pregnant women. Preterm birth is defined as one that occurs before 37 weeks of gestation, being very premature if it occurs before 32 weeks, and immature if it occurs before 28 weeks. Frequently, children born under these circumstances have sequelae of varying severity, and death may even occur during the first months of life. The purpose of this work is to analyze the role of inflammatory mediators of periodontal disease in the development of premature births. the methodology was based on a documentary typology, with a descriptive level of depth, under a design of bibliographic review. As a result, it was obtained that the increase in inflammatory mediators, caused by a local infection such as periodontal disease during pregnancy, can contribute to premature rupture of the membranes and uterine contractions.

Keywords: Premature births, periodontal disease, inflammatory mediators.

INDICE GENERAL

Dedicatoria	VII
Agradecimientos	VIII
Resumen	IX
Abstract	X
Introducción	1
CAPÍTULO I. EL PROBLEMA	3
1.1. Planteamiento del problema	3
1.2. Formulación del Problema	5
1.2.1 Objetivo General.....	5
1.2.2 Objetivos Específicos	5
1.3. Justificación de la Investigación.....	6
1.4. Alcances y limitaciones	7
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	9
2.1 Antecedentes de la Investigación	9
2.2 Bases Teóricas.....	12
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	23
3.1. Tipo de Investigación	23
3.2. Nivel de Profundidad de la Investigación	23
3.3. Diseño de investigación.....	23
3.4. Métodos de recolección de información.....	23
3.4.1. Estrategia de búsqueda de información.	23
3.4.2. Criterios de selección de la información para los objetivos específicos....	25
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	26
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

Introducción

La Sociedad Española de Periodoncia (SEPA) considera la enfermedad periodontal (EP) como un factor de riesgo con repercusiones a nivel sistémico y en colaboración con las sociedades científicas de cardiología, diabetes, ginecología y obstetricia, han hecho un llamado a los profesionales de la salud sobre la importancia que tiene la enfermedad periodontal; en particular, a nivel obstétrico, la enfermedad periodontal está adquiriendo un protagonismo importante en el control del embarazo, al constatarse su implicación en los parto pretérmino y el bajo peso al nacer ¹.

Una higiene oral deficiente en las embarazadas lleva a una mayor acumulación de placa bacteriana, haciendo que las encías se tornen inflamadas y sangrantes. Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos que no suponen un riesgo por sí mismos, pero en este periodo, pueden producirse infecciones de diversa índole, que ponen en riesgo a la gestante, e incluso compromete la salud del neonato ¹. Entre las complicaciones durante el embarazo se encuentran: parto prematuro, bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional, muerte fetal y preeclampsia. En conjunto, las complicaciones que pueden surgir durante el embarazo afectan a más del 20 % de los recién nacidos en todo el mundo cada año ².

La prematuridad se ha convertido en un verdadero problema de salud pública. A partir de los datos aportados por la OMS en el año 2011, con las tasas actuales, cerca de 14.000.000 partos pretérminos al año ocurren en el mundo. La importancia clínica radica en su influencia sobre la morbi-mortalidad perinatal e infantil. En este grupo de nacidos se concentra el 69% de la mortalidad perinatal. Además, es la primera causa de muerte infantil tras el primer mes de vida ³.

Con este trabajo investigativo de revisión bibliográfica, se profundizó los conocimientos sobre los mediadores inflamatorios de la enfermedad periodontal y su influencia en las gestantes, así como también las complicaciones neonatales como los

partos pretérminos relacionadas a enfermedad periodontal durante la gestación, que convierten a ésta en un posible factor de riesgo materno-infantil.

Para el logro de los objetivos planteados el estudio se estructura en cinco capítulos a saber:

Capítulo I, donde se aborda la enfermedad periodontal como un problema mundial, se establece los objetivos del trabajo sobre los hallazgos y relación de los mediadores inflamatorios de la enfermedad periodontal y partos prematuros.

Capítulo II, toca el marco teórico, en donde se definen diversos términos a base de algunos autores entre los cuales podemos destacar enfermedad periodontal, gestación, partos pretérminos, mediadores inflamatorios entre otros. También desglosan diversos antecedentes donde se evidencia la relación e influencia de la enfermedad periodontal y los partos prematuros.

Capítulo III, plantea el marco metodológico donde se indica que el trabajo está centrado en una investigación de tipo documental que es un proceso sistemático de indagación, recolección, organización, análisis e interpretación de información o datos en torno a un determinado tema.

Capítulo IV, se abordan los resultados, en los que se demuestra la relación que existe entre la enfermedad periodontal, los mediadores inflamatorios y los partos pretérminos y el capítulo V conclusiones de la investigación y recomendaciones sobre la enfermedad periodontal y la prevención en gestantes.

CAPÍTULO I.

EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

Para la Asociación Dental de California en el año 2013, las enfermedades periodontales constituyen la principal causa de pérdida de dientes en los adultos a partir de los 35 años. Se hace énfasis en que estas enfermedades habitualmente inician con infecciones de la encía que trascienden a huesos y ligamentos. En este sentido, la enfermedad periodontal puede pasar desapercibida en algunos casos, sin causar dolor, lo que ocasiona los daños irreversibles para la salud bucal⁴.

Según estudios realizados en El Hospital Clínica Benidorm en el año 2017 sostienen que la enfermedad periodontal afecta los tejidos de soporte, pero también puede afectar diversos órganos del cuerpo, ya que las infecciones se conducen desde la boca empleando como medio la saliva y la sangre, llegando a diferentes órganos del cuerpo⁵.

La enfermedad periodontal es una patología infecciosa originada predominantemente por las bacterias Gram negativas. Los estudios basados en métodos tradicionales en cultivos y PCR identificaron un número limitado de bacterias anaerobias gram negativas como patógenos periodontales claves, en particular, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia*².

La enfermedad periodontal en el embarazo es causada por el desbalance hormonal que puede presentar la madre, causando una permeabilización vascular de los tejidos periodontales, y de esta forma permite el fácil ingreso de bacterias bucales patológicas al torrente sanguíneo⁶.

La infección generalizada de los tejidos orales no solamente causa un problema periodontal, sino que puede poner en riesgo el bienestar del feto. Los estudios realizados por la OMS desde el año 1992, muestran que la incidencia de bajo peso y talla es alta en todo el planeta, principalmente en los países en vías de desarrollo. El cuidado de la gestante es fundamental, dirigido a una atención prenatal adecuada para evitar problemas en el neonato. Dentro de éstos cuidados debe estar presente la atención dental, debido a que una mala higiene oral y sus resultados en los tejidos bucales pueden afectar al recién nacido ⁷.

Kevin Yu realizó un estudio en el año 2021 donde inoculó ovejas maternas con *Staphylococcus aureus* marcado genéticamente mediante tres vías: intravenosa, oral e intravaginal. Los resultados demostraron que los componentes de las bacterias que se introdujeron en la boca materna se detectaron en el cerebro fetal y que estimularon cambios en la expresión génica, concluyendo que una vía oral de transmisión es relevante para la transferencia de componentes celulares bacterianos al feto ⁸.

Por su parte, Moliterno, Figueredo y Fischer en el año 2005 afirman que la razón sistémica por la cual ocurren los partos prematuros con niños de bajo peso/talla al nacer son las infecciones que puede contraer la madre ⁹. Dichas infecciones pueden provocar una labor pre-término por la ruptura anticipada de las membranas de líquido amniótico. De esta forma, los lipopolisacáridos bacterianos y los mediadores inflamatorios participan y pueden acelerar la labor de parto ¹⁰.

Carmen Moliner, José Iranzo, y Teresa Almerich en el año 2020 mediante un estudio de revisión sistemática y metanálisis llegan a la conclusión que, de cada 100 gestantes, 36 padecen de gingivitis; el riesgo de sufrir un parto prematuro es 1,67 veces mayor en mujeres con periodontitis y el riesgo de un recién nacido con bajo peso al nacer es 1,42 veces mayor. Los cambios fisiológicos inducidos durante el embarazo pueden alterar la respuesta inflamatoria, amplificando la inflamación gingival ¹¹.

La relación entre periodontitis y parto prematuro y/o bajo peso al nacer es dada por procesos inflamatorios en la unión fetoplacentaria o inflamación sistémica elevada (situaciones que pueden ser ocasionadas por enfermedad periodontal en la madre gestante) pudiendo producir estos efectos adversos en el parto ¹¹.

Esto puede conducir a la translocación de bacterias periodontopatógenas a la circulación uteroplacentaria. Esta acumulación bacteriana puede provocar una respuesta de la membrana fetal, cuyas funciones pueden verse interrumpidas y, por tanto, predisponer a dicha membrana a la rotura y al parto prematuro ¹¹.

Con base en estos planteamientos expuestos, se propone el siguiente problema de investigación:

1.2 Formulación del Problema

¿Cuál será el papel de los mediadores inflamatorios de la enfermedad periodontal en relación con los partos prematuros?

En este sentido, para dar respuesta al problema de investigación planteado, la siguiente propuesta tiene como objetivo, lo siguiente:

1.2.1 Objetivo General

Analizar el rol de los mediadores inflamatorios producidos en la enfermedad periodontal en el desarrollo de los partos prematuros.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Enumerar los mediadores inflamatorios que están presentes en la enfermedad periodontal.
- Describir el desarrollo de los mediadores inflamatorios durante la enfermedad periodontal.

- Explicar la acción de los mediadores inflamatorios en los partos prematuros.

1.3 Justificación de la Investigación

La destrucción que causa la enfermedad periodontal puede comprometer la cavidad oral y desencadenar múltiples patologías, como alteraciones cardiovasculares, diabetes, artritis reumatoide y en el caso de las gestantes puede inducir un parto de manera prematura. Este problema ha estado ampliamente reconocido, múltiples autores han descrito la influencia y el enlace de la gestación y la enfermedad periodontal. Según estudios realizados por Chidambar en el año 2019, se conoce la prevalencia de enfermedad periodontal en hombres mayores de 35 años y el aumento de los factores de riesgo en mujeres embarazadas ¹².

Los estudios realizados por Tilakaratne en el año 2000 muestran que el embarazo tuvo un efecto solo sobre las encías. Los efectos de los estrógenos y la progesterona podrían dar lugar a una respuesta más agresiva por parte de la placa bacteriana, lo que daría lugar a una gingivitis grave ¹³.

De acuerdo con Teshome en un estudio de revisión sistemática en el año 2016, se ha demostrado que la prevalencia de enfermedad periodontal es alta en madres embarazadas, hasta un 40%, y todas estas madres tienen siete veces más riesgo de tener un bebé prematuro o de bajo peso al nacer. Los cambios hormonales durante el embarazo, promueven la respuesta inflamatoria que facilita la aparición de la enfermedad periodontal ¹⁴.

En general en América Latina no existen estadísticas confiables sobre el parto pretérmino, pero se estima que la frecuencia global supera el 10% del total de nacidos vivos. Esto se explica por las diferencias en el nivel socioeconómico y educacional entre los países desarrollados y los que están en vías de serlo. La amenaza de parto pretérmino constituye un problema de Salud Pública, debido a que representa costos

económicos, emocionales de gran impacto en adolescentes, grupos familiares y sociedad ¹⁵.

Atendiendo el panorama expuesto, el presente estudio es relevante socialmente debido a que, en Venezuela, en líneas generales, las condiciones bucales de las gestantes no son las más aceptadas; el cuidado dental se coloca en un segundo plano, lo que indica que la ciudadanía posee escasa información sobre las consecuencias indirectas de la inadecuada higiene oral y las incidencias sobre la salud en mujeres durante la gestación ¹⁶.

Aunque una importante proporción de profesionales de la salud conoce la existencia de la posible asociación entre los problemas periodontales de las gestantes con complicaciones en la gestación y el parto, se identifican brechas relacionadas con el conocimiento y con la actitud para abordar temas bucodentales en la consulta prenatal y la derivación de las gestantes al servicio odontológico, por lo que es necesario suministrar información actualizada y con base científica ¹⁷.

Desde el punto de vista científico y técnico, el estudio dará un aporte importante para considerar la revisión de los mediadores inflamatorios de la enfermedad periodontal para el diagnóstico de amenaza de partos prematuros, considerándolo un indicador específico de gran importancia, ya que se lograría el asesoramiento, plan de tratamiento y la detección temprana de un posible parto pretérmino.

1.4. Alcances y limitaciones

La presente investigación científica está bajo un diseño documental, tiene el objeto de analizar el papel de los mediadores inflamatorios de la enfermedad periodontal que intervienen en los partos prematuros en los últimos 5 años a través de una revisión literaria.

Por consiguiente, la investigación está dentro de la línea de investigación de Biología periodontal perteneciente al área de Biología bucal y salud perteneciente a la

escuela de Odontología de la UJAP. El estudio presenta como limitación espacial en la Carrera de Odontología de la Universidad José Antonio Páez, y limitación temporal el período del lectivo 2022-1CR.

CAPÍTULO II.

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación

En primer lugar, se hace referencia al estudio Yasiel Chavez en el 2020 presentaron un estudio "Asociación entre enfermedad periodontal y parto pretérmino en un grupo de mujeres puérperas del norte de México". Estudio de tipo observacional, analizando casos y controles. Se utilizó el índice de necesidad de tratamiento periodontal en la comunidad (CPITN, por sus siglas en inglés) basado en la profundidad de sondaje media, el porcentaje de sitios con más de 3 mm de sondaje, el índice de sangrado, el índice de placa. Se consideró embarazo prematuro cuando el parto ocurrió con menos de 37 semanas de embarazo. Se analizaron 323 mujeres, el 62% de ellas siendo 200 tuvieron niveles 3 y 4 CPITN; 35 mujeres siendo el 10.8% tuvieron parto prematuro. Concluyó que existe una relación entre la enfermedad periodontal y los partos prematuros¹⁸.

Esté estudio clínico se vincula con nuestra investigación ya que demuestra la asociación que tiene la enfermedad periodontal y la probabilidad de tener un parto pretérmino por parte de las gestantes que la padecen por medio de la alta tasa en los índices de sangrado, de placa, profundidad de sondaje y el índice de necesidad de tratamiento periodontal entre ambos grupos.

Nayyereh Khadem realizo un estudio en el 2012 "Asociación entre pretérmino y bajo peso al nacer con enfermedad periodontal: un estudio de casos y controles" que tuvo como objetivo determinar la asociación entre parto pretérmino, bajo peso al nacer y enfermedades periodontales para mejorar la salud de las madres y los niños. Este estudio de casos y controles se realizó en 70 mujeres (edad media 25,01 años), 35 mujeres con parto prematuro, edad gestacional <37 semanas y peso al nacer <2500 gr

como grupo de casos y 35 mujeres con parto a término, edad gestacional >37 semanas y peso al nacer > 2500 gr como grupo control referido al Hospital Imam Reza.

La profundidad de sondaje media (MPD), el porcentaje de sitios con más de 3 mm de sondaje, el índice de sangrado (BI), el índice de placa (PI) y el índice de extensión y gravedad (Ext. y Sev.) se midieron usando un espejo y una Sonda periodontal de William. Se encontró diferencia significativa en Profundidad de Sondaje Promedio (MPD), porcentaje de sitios con más de 3 mm en sondaje, BI, PI, Ext. y Sev. Índices en los grupos de casos y controles. No hubo diferencias significativas en el trabajo, la edad, la educación del paciente y el trabajo y la educación del esposo. No se observó diferencia entre los dos grupos en ingresos mensuales y gravidez. Concluyó que la enfermedad periodontal puede ser un factor de riesgo para el parto prematuro¹⁹.

Este estudio se relaciona con la investigación ya que demuestra que la enfermedad periodontal puede ser un factor influyente para desarrollar un parto pretérmino y en el bajo peso al nacer, comparando la profundidad de sondaje, índice de sangrado y el índice de placa, siendo mayor el porcentaje en mujeres con parto prematuro.

Carlos Grandi en un estudio de la relación entre la enfermedad periodontal y partos prematuros en el año 2009 titulado “Enfermedad periodontal materna y partos prematuros: estudio de un caso-control” cincuenta y tres puérperas de embarazo unígeto de la Maternidad Sardá de Buenos Aires menor a 37 semanas de gestación (casos, prematuros) y 79 de término (≥ 37 semanas, controles). Dentro de las 72 horas postparto se evaluaron parámetros clínicos periodontales de toda la dentición. Los casos mostraron una proporción significativamente mayor de sangrado (86,7% vs. 68%, $P= 0,026$) y una mayor profundidad máxima de la bolsa periodontal al sondaje ($3,9 \pm 1,6$ vs. $3,2 \pm 1$ mm, $P= 0,043$). El índice de sangrado y la profundidad de la bolsa periodontal fueron significativos factores de riesgo para el parto prematuro en mujeres gestantes, y el riesgo aumentó con el incremento de la prematurez²⁰.

Esté estudio experimental se relaciona con la presente investigación ya que concluye que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para tener un parto prematuro comparando el índice de sangrado y bolsa periodontal entre mujeres con parto pretérmino y mujeres con parto a término, en un lapso de 72 horas postparto.

Soroye realizó un estudio en el año 2015 por nombre “Asociación entre la enfermedad periodontal y alteraciones del embarazo” desarrollo una investigación en la clínica prenatal en la Universidad de Lagos, Nigeria, para analizar la relación entre enfermedad periodontal con el parto pretérmino y bajo peso al nacer, la muestra estuvo comprendida por 423 mujeres con edades de 18 a 34 años, a quienes se les aplicó el índice de higiene oral y una encuesta con la fecha de parto y peso del bebé. Los resultados reflejaron, que el puntaje medio de higiene oral entre ellas fue de 1,94 (+/- 1,31); la prevalencia de afectaciones periodontales fue de 33,38%; el 12,5% de ellas experimentó parto pretérmino y el 12,1% tuvieron bebés con bajo peso al nacer, concluyendo que la enfermedad periodontal se convierte en un factor de riesgo probable durante el embarazo²¹.

Se vincula con la investigación ya que, por medio de la aplicación del índice de placa y fecha de parto de la población estudiada, se obtuvo alto índice y prevalencia de enfermedad periodontal y partos menores a 37 semanas de gestación. De 423 mujeres, el 33,38 % tuvo afectaciones en el periodonto, concluyendo que existe una relación entre la enfermedad periodontal y partos prematuros.

Reyes en el 2017 realizaron un artículo acerca de la influencia de *Porphyromonas gingivalis* sobre las alteraciones en el embarazo con el nombre de “*Porphyromonas gingivalis* y resultado adverso del embarazo”, donde mencionan que este patógeno contribuye de forma indirecta en las complicaciones durante la gestación debido a que provoca la excreción de endotoxinas y mediadores proinflamatorios al torrente sanguíneo de la madre, los cuales pueden llegar hasta la placenta. La *Porphyromonas gingivalis* puede desencadenar problemas perinatales gracias a la capacidad que tiene

para invadir y lesionar los tejidos del útero y la placenta, interrumpiendo en la correcta irrigación sanguínea e irrumpiendo la remodelación arterial de la placenta ²².

Esta investigación se relaciona con los objetivos de nuestro trabajo ya que demuestra que los patógenos desarrollados en la enfermedad periodontal contribuyen a la formación de mediadores proinflamatorios, los cuales pueden llegar a la membrana placentaria e inducir a un posible parto pretérmino

2.2 Bases Teóricas

Enfermedad periodontal

Se refiere a un conjunto de enfermedades inflamatorias que afectan los tejidos de soporte del diente (encía, cemento radicular, ligamento periodontal y hueso alveolar). Se considera el resultado del desequilibrio entre interacción inmunológica del huésped y flora de la placa dental que coloniza surco gingival ²³.

Placa Bacteriana

Es una acumulación heterogénea de una comunidad microbiana variada, aerobia y anaerobia, rodeada por una matriz intercelular de polímeros de origen salival y microbiano. Estos microorganismos pueden adherirse o depositarse sobre las paredes de las piezas dentarias. La placa microbiana (biofilm) es la causa principal de los diferentes tipos de enfermedad periodontal. La mayor parte de los investigadores, han llegado a la conclusión de que la causa principal de enfermedad periodontal, es la acumulación y maduración de placa bacteriana. Este desequilibrio, se debe a un cambio en el tipo de microorganismos y la disminución de los mecanismos de defensa del huésped, lo que condiciona el desarrollo de cambios patológicos con solo pequeñas cantidades de placa ²⁴.

Gestación

El embarazo o gestación, es el estado de la mujer que comprende desde la fecundación hasta el nacimiento; periodo en el cual sufre varios cambios físicos, metabólicos y hormonales. Los trimestres del embarazo se calculan en semanas completas o días. El primer trimestre comprende desde el primer día de la última menstruación normal hasta las 14 semanas ó 98 días de embarazo. El segundo trimestre de la semana 15 a la semana 28 (196 ó 199 días) y el tercer trimestre de la semana 29 hasta la semana 42 de embarazo (280 ó 294 días). Durante el embarazo se observa un aumento de los niveles plasmáticos de estrógenos y progestágenos. Además, la placenta produce gonadotropina coriónica, somatotropina o lactógeno placentario (HPL), y también estrógenos y progesterona. La gonadotropina coriónica es una hormona específica de la placenta, cuya función es mantener activo al cuerpo lúteo ovárico y estimular la producción de progesterona de la propia placenta ²⁵.

Influencia hormonal gestacional en tejido periodontal

Los efectos de los incrementos hormonales durante el embarazo fueron estudiados por muchos investigadores como Hugoson que, en el año 1970, encontró que los niveles hormonales gestacionales eran factores modificadores de la enfermedad gingival en embarazadas, ya que observó que la intensidad de gingivitis aumentaba conforme se incrementaban los niveles de estrógenos y progesterona y a medida que la gestación avanzaba. Por otro lado, encontró también, que la inflamación gingival en gestantes era significativamente más alta durante el embarazo que después del parto ²⁶.

El aumento de la progesterona durante el embarazo estimula también la producción de prostaglandinas, sobre todo la Prostaglandina E2 (PGE2). La PGE2 es un metabolito del ácido araquidónico, es localmente liberado y tiene muchos efectos pro-inflamatorios en los tejidos periodontales, incluso en la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular a los sitios de inflamación, descarga de colagenasas por las células inflamatorias, activación de osteoclastos y mediación de la reabsorción del hueso alveolar ²⁶.

Alteración vascular en el periodonto

Los niveles altos de estrógeno y progesterona causan un aumento en la permeabilidad vascular durante el periodo de gestación, estos cambios sobre la vascularización gingival aumentan la presencia de edema, fluido gingival crevicular y sangrado de los tejidos gingivales ²⁷. Durante la gestación la existencia de niveles elevados de progesterona causa la producción de mediadores inflamatorios claves, como prostaglandina E2 (PGE2) que aumentan la inflamación gingival en el sitio primario del microtrauma por enfermedad periodontal ²⁷.

Alteración celular en el periodonto

En el período de gestación, las cantidades elevadas de estrógenos producen cambios celulares sobre la queratinización del epitelio gingival, generando un déficit en la efectividad de la barrera epitelial ante una agresión bacteriana, demostrando que el estrógeno produce cambios en los fibroblastos de la encía y en los queratinocitos, que van a alterar la respuesta de la barrera epitelial ante una invasión bacteriana y también modifican reparación del colágeno ²⁸.

Alteración inmunológica en la embarazada

En los timocitos y sus células epiteliales, se han identificado receptores para estrógenos. La producción de estrógenos es continua a la atrofia del timo, por consiguiente, va a disminuir el número de linfocitos TCD4 y TCD8; también se han registrado receptores para estrógeno intracelular en dichos linfocitos, de modo que el estrógeno disminuye la cantidad de linfocitos TCD4 y TCD8 y por otra parte aumenta la actividad de los linfocitos B, así como la producción de Inmunoglobulina M (IgM) e Inmunoglobulina G (IgG) ²⁹. Referente a la acción del estrógeno sobre la actividad de los macrófagos, se demuestra que incrementan la fagocitosis y la producción de interleucina IL-1 e IL-6 desciende, en cambio al analizar el efecto de esta hormona sobre la función de los monocitos, se puede observar que la prostaglandina E2 (PGE2)

se incrementa en presencia de estrógeno y progesterona, entonces la presencia de PGE2 disminuye la producción de interleucina-1 por los monocitos ³⁰.

Flora periodontopatógena

Es la comunidad de microorganismos, principalmente anaerobios, que se encuentran presentes en la cavidad oral. Entre los microorganismos patógenos, se encuentran *Prevotella intermedia* y *Porphyromonas gingivalis*, en conjunto con *Fusobacterium nucleatum* que son las bacterias más comunes en la flora microbiana. En la formación de la placa dental desempeña un papel inicial la asociación de *Streptococcus sanguis* y *Actinomyces viscosus*, colonizando así la película peridentaria y fijándose a ella. Estos microorganismos van a hacer los precursores de las anteriores colonizaciones de otras especies como la *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus*, *Aggregatibacter*, *Treponema denticola*, *Veillonella* o *Fusobacterium*, como de otras especies precursoras, por ejemplo: *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Achromobacter superficialis*, *Neisseria spp.*, *Haemophilus spp.*, entre otros ³¹.

Existen diferentes grupos de patógenos iniciadores de la inflamación gingival. Las especies de *Streptococcus*; *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens*; la *Veillonella parvula* y las especies de *Actinomyces* que se los relaciona con periodonto sano; por otra parte, la *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* estarán relacionados con un incremento en la profundidad de la bolsa periodontal y sangrado durante el sondaje; y el *Fusobacterium*, *Prevotella* y *Campylobacter* se los considera patógenos periodontales principales de enfermedad ³².

Por lo tanto, en la infección gingival, se va a producir un proceso infeccioso polimicrobiano produciendo fenómenos de adherencia a microorganismos secundarios, bacterias ya existentes y colonizadoras de placa dental como la principal que es *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella loescheii*, *Fusobacterium nucleatum* y *Capnocytophaga spp.* Puesto que tienen un papel principal en la coagregación, desarrollo y consolidación de la placa dentaria por sucesivas

adherencias superficiales, reguladas por proteínas ligadoras de azúcares (lectinas) y producidas por las propias bacterias durante la fase activa de la infección ³¹.

Las alteraciones hormonales tendríaa cierta relación con el desarrollo de complejos bacterianos anaerobios gram negativos impulsando el crecimiento de especies como la *Prevotella Intermedia*, *Campylobacter rectus* y *Prevotella nigrescens*. Según el estudio realizado por Garcia, durante el embarazo las bacterias que poseen capacidad invasiva como la *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia* se pueden trasladar por el torrente sanguíneo provocando alteraciones en lugares distantes a la cavidad oral, por ejemplo, la placenta, esto crearía una posible asociación entre la enfermedad periodontal y los resultados adversos en el embarazo como parto pretérmino y/o bajo peso al nacer ³².

Mecanismo patogénico oral en la embarazada

La principal característica se da por la acumulación de bacterias periodontales en forma de biofilm, la cual va a producir irritación, inflamación y destrucción de tejido periodontal. En este período, los cambios hormonales van a incrementar la permeabilidad de los vasos sanguíneos, esto va a facilitar así la entrada de toxinas de microorganismos patógenos como *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum* y mediadores de la inflamación en la circulación sanguínea; como las citoquinas, interleucina-6, interleucina-8, entre otras ³³. Ya en el torrente sanguíneo, los patógenos orales junto a los mediadores de la inflamación pueden diseminarse sistémicamente y producir inflamación e infección de la placenta.

Los cambios en la microbiota oral, son considerados como un mecanismo potencial para el inicio de la enfermedad periodontal durante el estado de gestación, por lo tanto, la enfermedad periodontal se asocia al aumento de bacterias del "complejo rojo", como *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia* ³⁴. La carga de bacterias de *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia*, puede complicar la enfermedad periodontal en el tercer mes de gestación produciendo sangrado en el sondeo gingival

y demostrando que las bacterias, en particular el *Fusobacterium nucleatum* pueden atravesar la barrera placentaria, pudiendo provocar resultados adversos en el período de gestación ³¹.

Mecanismo patogénico placentario

Existen estudios donde se menciona que la placenta se mantiene estéril durante la gestación, pero en la actualidad se ha observado que la placenta en gestantes saludables tiene su propia microbioma residente ³⁵. Los microorganismos causantes de la infección bacteriana, en casi la mitad de gestantes, pertenecen al género y especie presentes principalmente en la cavidad bucal como es el caso de: *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis* ³⁶.

El microbioma placentario es similar al microbioma bucal, identificando específicamente las especies de *Escherichia coli*, *Prevotella tannarae*, *Neisseria* no patógenas como las más abundantes y se asemeja especialmente a la localizada en lengua y amígdalas como son: *Streptococcus*, *Veillonella*, *Prevotella*, y *Pasteurellaceae*. Este microbioma placentario, prepara al sistema inmunitario del feto en la tolerancia a los antígenos microbianos ³⁷. En el período prenatal, las células que presentan los antígenos del feto interactúan con los antígenos de estas bacterias, para luego mostrar la información a los linfocitos T reguladores. De manera que después del alumbramiento, el sistema inmunitario del bebé distinguirá a los microorganismos de la microbiota materna como confiables y seguros. Durante el nacimiento la microbiota del bebé será heredada de su madre en este proceso, aunque se considera que incluso durante el embarazo se puede comenzar a establecer la microbiota sobre todo intestinal ³⁸.

Enfermedad periodontal y embarazo

El embarazo por sí solo puede provocar patologías como la hiperplasia gingival debido al aumento de estrógenos, pero no enfermedad periodontal. El desajuste hormonal característico de esta etapa predispone a que se presenten con severidad este

tipo de patologías en la gestante ³⁹. Por otro lado, el incremento de ácidos producidos por reflujo o vómitos, los hábitos inadecuados como una mala higiene oral, ingesta de alimentos calóricos y no saludables, se convierten en factores de riesgo para desencadenar enfermedad periodontal ⁴⁰. Para que se desarrolle la enfermedad periodontal en el embarazo es importante la presencia de placa bacteriana y los microorganismos de la misma ⁴¹.

La enfermedad periodontal puede funcionar a distancia como el origen de inflamación en el organismo de la madre, provocando así una consecuencia secundaria en la placenta y el feto, o a su vez actúa en el desplazamiento de microorganismos patógenos por el torrente sanguíneo hacia la placenta. Actualmente existen estudios donde se menciona que la periodontitis podría tener repercusiones sistémicas por el paso de bacterias y sus sustancias de manera directa hacia la unidad feto placentaria, así como el incremento de mediadores inflamatorios pertenecientes al huésped, la presencia de citocinas como la proteína C- Reactiva (PCR), prostaglandina E2 (PGE2), interleucina 1 y 6 (IL 1,6), presencia de metaloproteinasas y factor de necrosis tumoral alfa (TNF) ²⁹.

La estimulación y producción de estas sustancias es proporcional a la edad gestacional, de forma que se produce un incremento en las prostaglandinas al término del embarazo a diferencia del primer trimestre. El aumento local de mediadores proinflamatorios podría bloquear este equilibrio; por lo consiguiente, una respuesta inflamatoria provocada por la infección local como es la enfermedad periodontal puede contribuir a la ruptura prematura de las membranas y a una contracción uterina, lo que daría como resultado el parto prematuro, aborto espontáneo y/o niños con bajo peso al nacer ²⁹.

Parto pretérmino

Un parto pretérmino, es aquel que acontece entre las 23^a y 37^a semanas (segundo o tercer trimestre) de embarazo, convirtiéndose en una determinante importante de la

morbimortalidad neonatal. Este síndrome puede ser desencadenado por muchos mecanismos entre ellos podemos citar los siguientes: Infecciones intrauterinas y distantes del útero, inflamación, isquemia, hemorragia útero-placentaria, estrés y procesos inmunológicos ⁴².

Clasificación de los partos pretérminos

Se considera prematuro un bebé nacido vivo antes de que se hayan cumplido 37 semanas de gestación. Los niños prematuros se dividen en subcategorías en función de la edad gestacional:

- Prematuros extremos (menos de 28 semanas)
- Muy prematuros (28 a 32 semanas)
- Prematuros moderados a tardíos (32 a 37 semanas)

El parto inducido y el parto por cesárea no deben planificarse antes de que se hayan cumplido 39 semanas de gestación, salvo que esté indicado por razones médicas ⁴³.

Conceptos claves

Manifestaciones periodontales

Cambios inflamatorios se producen por los mismos factores locales; sólo que la respuesta de los tejidos periodontales, condicionada por la acción hormonal, está exagerada en la gestante ⁴⁴.

Parto prematuro

Se define como parto que se produce antes de 37 semanas de edad gestacional. Mientras que parto a término es la expulsión o extracción de un producto de más de 37 o hasta 42 semanas de gestación ⁴².

Patogénesis

La ocurrencia del parto prematuro se da como resultado de mediación indirecta de infección, principalmente por translocación de productos bacterianos como las endotoxinas (LPS) y por acción de mediadores inflamatorios producidos por la madre³⁰.

Tejidos periodontales que presentan periodontitis

El epitelio de unión ha perdido un número considerable de fibras colágenas, con lo cual, el surco gingival ha ganado profundidad (más de 3 mm) cambiando de nombre al de bolsa periodontal²⁴.

Interleuquinas

Son proteínas solubles de bajo peso molecular de crecimiento celular mediadoras del crecimiento celular, inflamación, inmunidad, diferenciación y reparación. Son producidas por las células del sistema inmune durante la activación de la inmunidad innata o adquirida antes una invasión microbiana⁴⁵.

Prostaglandinas

Son un conjunto de sustancias de carácter lipídico derivadas de los ácidos grasos de 20 carbonos (eicosanoides) que contienen un anillo de ciclopentano y constituyen una familia de mediadores celulares, con efectos diversos. Estas actúan sobre diferentes sistemas del organismo, regulan la presión sanguínea, la coagulación de la sangre, la respuesta inflamatoria alérgica y la actividad del aparato digestivo⁴⁶.

Bases legales

Se considera como base legal para el presente estudio, la Ley sobre el Derecho de Autor en Venezuela de 1956, específicamente en el siguiente artículo:

El **artículo 3** dice que son obras ingenio distinto de la obra original, las traducciones, adaptaciones, transformaciones o arreglos de otras obras, así como también las antologías o compilaciones de obras diversas y las bases de datos, que por la selección o disposición de las materias constituyen creaciones personales ⁴⁷.

En este orden de ideas, el presente informe tiene como propósito realizar un análisis documental, que toma como unidades de análisis, información que produjo por otros autores, sin embargo, entra en la categoría de compilación de obras, según dicha ley.

El **artículo 5** de la Ley Sobre el Derecho de Autor en Venezuela, señala que el autor de una obra del ingenio tiene por el solo hecho de su creación un derecho sobre la obra que comprende, a su vez, los derechos de orden moral y patrimonial determinados en esta Ley. Los derechos de orden moral son inalienables, inembargables, irrenunciables e imprescindibles ⁴⁷.

En este caso según la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela en su **Artículo 83** se establece que la salud es un derecho social fundamental, obligación del Estado, que lo garantizara como parte del derecho de la vida. El Estado promoverá y desarrollará políticas orientadas a elevar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso a los servicios y en el artículo 84 habla sobre la importancia de la promoción de la salud y prevención de enfermedades mediante tratamiento adecuado y la rehabilitación más adecuada ⁴⁸.

En su **artículo 110** la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela nos menciona que El Estado reconocerá el interés público de la ciencia, la tecnología, el conocimiento, la innovación y sus aplicaciones y los servicios de información necesarios por ser instrumentos fundamentales para el desarrollo económico, social y político del país, así como para la seguridad y soberanía nacional ⁴⁸.

Por consiguiente, la Ley del ejercicio de la Odontología, en su **Artículo 2** destaca qué se entiende por ejercicio de la odontología la prestación de servicios encaminados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, deformaciones y accidentes traumáticos de la boca y de los órganos o regiones anatómicas que la limitan o comprenden. De esta manera el profesional de la odontología junto a sus conocimientos debe manejar un instrumento que le facilite realizar de manera el correcto el diagnóstico y simplificar los procesos y determinara las mejores opciones que conllevan al plan de tratamiento y abordaje quirúrgico ⁴⁹.

De igual manera el **artículo 59** dice que el ejercicio profesional privado, las historias clínicas deben ser elaboradas bajo la responsabilidad de un Odontólogo, quien aplica sus conocimientos y los complementa con todos los recursos disponibles, a fin de que constituyan documentos que además de orientar la conducción de un caso clínico, puedan servir para estudiar la patología respectiva en cualquier momento ⁴⁹.

CAPÍTULO III.

MARCO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de Investigación

El tipo de la investigación es documental. La investigación documental es un procedimiento científico, un proceso sistemático de indagación, recolección, organización, análisis e interpretación de información o datos en torno a un determinado tema. Al igual que otros tipos de investigación, éste es conducente a la construcción de conocimientos ⁵⁰.

3.2. Nivel de Profundidad de la Investigación

El nivel de profundidad seleccionado será de tipo descriptivo. En ella se destacan las características o rasgos de la situación, fenómeno u objeto de estudio, su función principal es la capacidad para seleccionar las características fundamentales del objeto de estudio ⁵¹.

3.3. Diseño de investigación

Debido a que la investigación es documental, el estudio estuvo bajo un diseño de revisiones críticas del estado del conocimiento. Hernández y otros, lo definen como la integración, organización y evaluación de la información teórica sobre un problema existente, focalizando en la investigación actual las posibles vías para su solución ⁵¹.

3.4. Métodos de recolección de información

3.4.1. Estrategia de búsqueda de información.

Para el primer objetivo: Enumerar los mediadores inflamatorios que están presentes en la enfermedad periodontal, se utilizaron los siguientes motores de

búsqueda como PubMed, y las revistas científicas Medigraphic, Journal of periodontology. Con palabras claves en español como: enfermedad periodontal, periodontitis, mediadores inflamatorios, citoquinas, inflamación; y en el idioma inglés periodontal diseases, inflammatory mediators, cytokines; se seleccionaron las palabras claves incluidas en vocabulario controlado Medical Subject Headings (MeSH) empleando la siguiente formulación de búsqueda (enfermedad periodontal) AND (citoquinas), (periodontal diseases) AND (cytokines). De acuerdo a la fecha para obtener la información más reciente a partir del año 2018 hasta mayo 2022.

Para el segundo objetivo: Describir el desarrollo de los mediadores inflamatorios durante la enfermedad periodontal. Se utilizaron las bases de datos como Dialnet, ScienceDirect y la revista científica Medigraphic. Con palabras claves en español como: mediadores inflamatorios, inflamación, enfermedad periodontal, periodontitis, osteoclastogenesis, citoquinas; y en el idioma inglés como inflammatory mediators, inflammation, periodontal diseases, cytokines; se seleccionaron las palabras claves incluidas en vocabulario controlado Medical Subject Headings (MeSH) empleando la siguiente formulación de búsqueda (enfermedad periodontal) AND (citoquinas), (enfermedad periodontal) AND (osteoclastogenesis), (periodontal diseases) AND (cytokines), (periodontal diseases) AND (osteoclastogenesis). De acuerdo a la fecha para obtener la información más reciente siendo el periodo a partir del año 2018 hasta mayo 2022.

Para el tercer objetivo: Explicar la acción de los mediadores inflamatorios en los partos prematuros, se utilizaron los motores de búsqueda PubMed, las bases de datos ScienceDirect, Hindawi, y las revistas científicas Medisur, Clinical epidemiology and global health. Con palabras claves en español como enfermedad periodontal, parto prematuro, gestantes, mediadores inflamatorios, inflamación; y en el idioma inglés preterm birth, pregnancy, inflammatory mediators, inflammation. Se seleccionaron las palabras claves incluidas en vocabulario controlado Medical Subject Headings (MeSH) empleando la siguiente formulación de búsqueda (parto prematuro) AND

(inflamación), (preterm birth) AND (inflammation). De acuerdo a la fecha para obtener la información más reciente siendo el periodo a partir del año 2018 hasta mayo 2022.

Con respecto a la selección de dichos artículos se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión para seleccionarlos.

3.4.2. Criterios de selección de la información para los objetivos específicos.

Criterio de inclusión:

- a) Artículos dentro del año de 2018 a 2022.
- b) Artículos en idiomas español e inglés.
- c) Artículos de revisión sistemática, de literatura y estudios control.
- d) Artículos que guarden correlación con este trabajo investigativo.
- e) Artículos que no estén duplicados.
- f) Artículos publicados en revistas indexadas.

Criterio de exclusión:

- a) Artículos que su estudio no esté relacionado al tema de investigación.
- b) Artículos que tienen más de 5 años de antigüedad.
- c) Artículos que no contengan el código de verificación.
- d) Artículos que presenten la información incompleta.
- e) Artículos que presenten sesgo en la información.

CAPÍTULO IV.

RESULTADOS

En el presente capítulo se presentan los resultados obtenidos de los objetivos planteado para analizar el rol de los mediadores inflamatorios producidos en la enfermedad periodontal en el desarrollo de los partos prematuros desde el año 2018 hasta el 2022.

Enumerar los mediadores Inflamatorios que están presentes en la enfermedad periodontal

En la lesión inicial de la enfermedad periodontal (gingivitis), las células epiteliales son capaces de producir y secretar péptidos antimicrobianos como las defensinas y citocina inflamatorias como la (1) IL-1, (2) IL-6, (3) TNF- α ante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) por los receptores tipo Toll (TLRs). El epitelio gingival ante un daño tisular o bacterias patógenas es capaz de iniciar la respuesta inflamatoria ⁵².

Con la lesión ya establecida, la respuesta inflamatoria es capaz de eliminar y neutralizar los agentes nocivos que iniciaron la agresión, lo que lleva a la producción de moléculas antiinflamatorias y reguladoras de la inflamación como la (4) IL-10, (5) la prostaglandina D2 (PGD2), lipoxinas y resolvinas, entre otras, que llevan a la resolución exitosa de la inflamación. (6) La IL-4 es un factor fundamental en la respuesta inmune para inhibir las funciones de la TNF- α y la IL-1 β ^{52,53}.

El fracaso de este proceso conduce inevitablemente a la inflamación crónica, la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa y al desarrollo de la periodontitis crónica de forma irreversible. Durante la inflamación gingival se sintetizan grandes cantidades de (7) Prostaglandina E2 (PGE2), la cual tiene una gran variedad de efectos proinflamatorios mediante la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular, además es un potente estimulador de la resorción del hueso alveolar ^{52,53,54}.

Desarrollo de los mediadores inflamatorios durante la enfermedad periodontal

La participación de citocinas proinflamatorias (producidas por los macrófagos, células dendríticas y mastocitos en respuesta a un estímulo) incluye principalmente la IL-1 β , responsable de la activación de osteoclastos a través de la vía ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B y osteoprotegerina (RANKL/OPG). Ésta también es capaz de alterar la adherencia de los neutrófilos, así como los procesos de quimiotaxis y fagocitosis. También se le ha relacionado con el incremento de TNF- α , producido por monocitos y macrófagos ^{52,53}.

El TNF- α afecta la migración celular mediante el aumento de las moléculas de adhesión para los neutrófilos. De esta manera se acumulan grandes cantidades de fagocitos durante la periodontitis. La IL-6 se encarga de regular la síntesis de PGE2, contribuye a la diferenciación y proliferación de linfocitos B y macrófagos, induce la formación de osteoclastos y es un potente estimulador de la expresión de las metaloproteinas de la matriz extracelular (MMPs). De forma similar, el INF- γ promueve la maduración de linfocitos B, la secreción de inmunoglobulinas y potencializa la presentación de antígeno ^{52,53}.

Los liposacáridos (LPS) liberados por estas bacterias Gram-negativas interactúa con el TLR4 en las células inmunitarias innatas, incluidos los macrófagos y las células dendríticas y, por lo tanto, promueve la secreción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6. el TNF- α secretado puede estimular las células T y B para producir RANKL. Los LPS también puede interactuar con los osteoblastos a través de TLR4 y mejorar la expresión de RANKL. Además, los fibroblastos del ligamento periodontal pueden aumentar aún más la secreción de RANKL tras la exposición al LPS bacteriano. El RANKL producido durante la patogénesis periodontal se une al activador del receptor del factor nuclear kappa-B (RANK), un receptor expresado en células

precursoras de osteoclastos. La vía de señalización RANKL/RANK regula la diferenciación y activación de los osteoclastos^{52,53}.

En contraste, las citocinas antiinflamatorias trabajan para promover la resolución de la inflamación. La IL-10 reduce la respuesta Th1 y aumenta la Th2, mientras que suprime la excesiva presencia de macrófagos además de que contrarresta a las MMPs y las vías de señalización del RANKL, limitando así la destrucción de los tejidos, La IL-4 es un factor fundamental para regulación inmune negativa por medio de la inhibición de la diferenciación de las respuestas Th1 y Th17, lo que evita las funciones de citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-1 β . Las metaloproteinas de la matriz extracelular (MMPs) y el RANKL también son atenuados por la IL-4^{52,53}.

La IL-1 producidas por los macrófagos y células B ante el proceso inflamatorio iniciado, alteran la adherencia de los neutrófilos, así como inician procesos de quimiotaxis y fagocitosis, también participan en el incremento de TNF- α ^{52,55}.

El TNF- α producida por las células del sistema inmunitario, intervienen en la migración celular mediante el aumento de las moléculas de adhesión para los neutrófilos. El TNF- α estimula la producción de quimiocinas, citocinas (IL-6) y prostaglandinas (PGE2) causantes de la degradación de la matriz extracelular, la resorción ósea y la inhibición de la síntesis de colágena^{55,56}.

La IL-6 producida por los leucocitos, regula la síntesis de PGE2, diferenciación y proliferación de linfocitos B y macrófagos e inducen la formación de osteoclastos. Estos mediadores proinflamatorios pueden estimular la expresión de RANKL en los osteoblastos. La vía de señalización RANKL/RANK regula la diferenciación y activación de los osteoclastos encargados de la resorción ósea^{55,56}.

Acción de los mediadores inflamatorios en los partos prematuros

Los estudios que evaluaron los niveles de citocinas que intervienen en los mecanismos que inician el trabajo de parto (IL-2, IL-6, IL-10 y TNF- α) fueron mayores

en pacientes con alto riesgo de parto prematuro. Del mismo modo, los niveles de TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 en el líquido amniótico de mujeres con trabajo de parto prematuro y a término se encontraron elevados y evidenciaron una asociación entre aumentos de TNF- α , Niveles de IL-1 e IL-6 y parto prematuro, lo que sugiere que la IL-1 juega un papel dominante en presencia de corioamnionitis ⁵⁷.

Dentro de los múltiples mediadores inflamatorios que se liberan, las citoquinas, entre ellas la IL-6 juegan un papel relevante en la liberación de prostaglandinas desde las membranas placentarias. En pacientes con periodontitis crónica, tanto aquellas con alto como bajo riesgo de parto prematuro tenían niveles más altos de PGE2; y las pacientes con alto riesgo de trabajo de parto prematuro y aquellas con periodontitis tenían niveles más altos de citocinas sistémicas relevantes que participan en ambas enfermedades. La interacción de estas bacterias señaladas o sus productos con los tejidos placentarios estimula también la síntesis de PGE2 ^{58,59}.

Los patógenos periodontales como *Porphyromona gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* pueden invadir células y tejidos directamente. Las bacterias periodontales en mujeres embarazadas con periodontitis pueden inducir la cascada de mediadores inmunoinflamatorios como PGE2, IL-6, IL-1 y TNF- α que pueden estar implicados en resultados adversos del embarazo. Las citocinas IL-1, IL-6 y TNF- α estimulan la producción de PGE2 en el corion y exacerban la maduración cervical y la contracción uterina, lo que aumenta el riesgo de parto prematuro ^{60,61}.

Las contracciones de la musculatura uterina provocadas por las PGE2 conducen a una dilatación del cuello uterino que directamente podría desencadenar el parto, en cualquier caso, facilita la entrada de más bacterias al útero, pudiendo conducir con el parto prematuro ^{60,61}. Los mediadores inflamatorios producidos en la enfermedad periodontal, pueden difundirse en el fluido crevicular gingival o ingresar al torrente sanguíneo y alcanzar la placenta-feto ⁶².

Las bacterias periodontales obtienen acceso a la circulación sistémica, por lo tanto, pueden llegar a la placenta, lo que provocaría inflamación local, disfunción placentaria, provocando resultados adversos del embarazo ^{62,63}.

CAPÍTULO V.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusión

La enfermedad periodontal y los partos pretérminos representan problemas de alto riesgo para la salud pública y población en general, siendo la prematuridad la primera causa de muerte infantil tras el primer mes de vida. La presente investigación se encargó de analizar el rol de los mediadores inflamatorios de la enfermedad periodontal en el desarrollo de los partos prematuros.

La flora periodontopatógena tiene capacidad invasiva, la cual puede trasladarse por el torrente sanguíneo provocando alteraciones en lugares distantes a la cavidad oral, como las membranas feto-placentarias.

Las bacterias periodontales en mujeres embarazadas con periodontitis pueden inducir la cascada de mediadores inmunoinflamatorios como PGE2, IL-6, IL-1 y TNF- α que pueden estar implicados en resultados adversos del embarazo.

Los mediadores proinflamatorios de la enfermedad periodontal, se propagan por el torrente sanguíneo pudiendo llegar hasta el útero, lugar donde provocará la síntesis exagerada de Prostaglandina E2 dando como resultado el accionar de la musculatura lisa del útero con anticipación. El incremento de mediadores inflamatorios, provocada por una infección local como la enfermedad periodontal durante la gestación, contribuye a la ruptura prematura de las membranas y a contracciones uterinas.

Los bebés nacidos pretérmino y/o con bajo peso al nacer desarrollarán enfermedades en el transcurso de su vida debido a la inmadurez de sus órganos y sistemas, afectando la calidad de vida de estos niños en caso de sobrevivir.

Recomendaciones

Fomentar las terapias periodontales en el embarazo ya que esto reduce una excesiva respuesta inflamatoria ante la presencia de placa bacteriana, evitando de esta forma una posible enfermedad periodontal.

Es importante crear conciencia en el personal médico-odontológico, en las embarazadas, su familia y su entorno sobre el riesgo que significa la enfermedad periodontal durante la gestación.

Es recomendable que los estudiantes de odontología y profesionales de la salud estén en constante actualización para mejorar sus conocimientos sobre las afectaciones periodontales y la posible repercusión en la morbimortalidad materno-infantil.

Se deben realizar campañas de prevención y concientización para la población sobre el efecto y las complicaciones sistémicas por presencia de infecciones periodontales.

Se debe incentivar a las embarazadas a realizarse los controles prenatales médicos y dentales en el tiempo correspondiente.

Llevar a cabo medidas de prevención de acuerdo al trimestre de gestación en el cual se encuentre la gestante.

Informar a las gestantes sobre las posibles complicaciones en el neonato, por no llevar un correcto cuidado y una buena higiene dental durante su embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sitholimela C, Shangase L. The association between periodontitis and pre-term birth and/or low birth weight: a literature review. *SADJ*. [Internet] 2013 [Citado 10 nov 2021]; 68(4):162–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23971296/>
2. Ye C, Kapila Y. Oral microbiome shifts during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Hormonal and Immunologic changes at play. *Periodontol 2000*. [Internet] 2021 [Citado 11 nov 2021]; 87(4):276–281. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34463984/>
3. Pretorius C, Jagatt A, Lamont R. The relationship between periodontal disease, bacterial vaginosis, and preterm birth. *J Perinat Med*. [Internet] 2007 [Citado 10 nov 2021]; 35(2):93–9. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17343541/>
4. Asociación Dental de California. Guía sobre la enfermedad periodontal. [Internet] 2015 [Consultado 11 Nov 2021]. Disponible en: https://www.cda.org/Portals/0/pdfs/fact_sheets/gum_disease_spanish.pdf
5. Hospital Clínica Benidorm. Enfermedad Periodontal: causa, prevención y tratamientos. [Internet] 2017 [Consultado 2021 Nov 11]. Disponible en <https://www.clinicabenidorm.com/enfermedad-periodontal/>
6. Flores J., Oteo A., Mateos L., Bascones A. Relación entre enfermedad periodontal y parto prematuro. Bajo peso al nacimiento: una revisión de la literatura. *Avances en Periodoncia* [Internet] 2004 [Consultado 12 Nov 2021]; 16(2): 93-105. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852004000200004&lng=es.
7. Moss K, Beck J, Offenbacher S. Clinical risk factors associated with incidence and progression of periodontal conditions in pregnant women. *Journal of clinical*

periodontology. [Internet] 2005 [Consultado 12 Nov 2021]. 32(5):492–498. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00703.x>

8. Yu K, Rodriguez M, Paul Z, Gordon E, Gu T, Rice K, Triplett EW, Keller-Wood M, Wood CE. Transfer of oral bacteria to the fetus during late gestation. *Sci Rep*. [Internet] 2021 [Consultado 12 dic. 2021]. 11(1):708-709. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33436911/>

9. Moliterno L, Monteiro B, Figueredo C, Fischer R. Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol*. [Internet] 2005 [consultado 20 Ago 2021] 11(8):886-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15998273/>

10. Klinger A, Hain B, Yaffe H, Schonberger O. Periodontal status of males attending an in vitro fertilization clinic. *J Clin Periodontol*. [Internet] 2011 [Consultado 20 Jun 2021] 6(2):332-335. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21443558/>

11. Moliner C, Iranzo J, Almerich J, Bellot C, Ortolá J, Montiel J, Almerich T. Effect of per Capita Income on the Relationship between Periodontal Disease during Pregnancy and the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight Newborn. *Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health*. [Internet] 2020 [Consultado 20 agos 2020]. 17(21):80-85. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/21/8015>

12. Chidambar, C, Shankar S, Agarwal R, Bhushan, K, Gururaj, S. Evaluation of Periodontal Status among Men Undergoing Infertility Treatment. *Journal of human reproductive sciences*. [Internet] 2019 [Consultado 20 Jun 2021]; 12(2):130–135. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6594118/>

13. Tilakaratne, A. Periodontal disease status during pregnancy and threemonths post-partum, in a rural population of Sri-Lankan women. *Journal Clinical Periodontology*

[Internet] 2000 [Consultado 20 Jun 2021]. 12(6):787-792. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11034128/>

14. Teshome, A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. Pan African Medical Journal. [Internet] 2016 [Consultado 22 sep 2021]. 24(8):215-217. Disponible en: <https://doi:10.11604/pamj.2016.24.215.8727.x>.

15. Rivera E, Yaucan J. Trabajo de grado "Prevención de la amenaza de parto pretermino en Latinoamérica". Universidad Nacional de Chimborazo. [Internet] 2021 [Consultado 2022 mar 22].

16. Corchuelo J, Romero E, Gutiérrez A. Percepciones, conocimientos y actitudes de profesionales de la salud latinoamericanos acerca de la salud bucodental de gestantes. Rev. Colomb. Obstet. Ginecol. [Internet] 2017 [Consultado 6 may 2022]; 68(4):266-74.; Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/2988>

17. Montenegro G, Escalona L. Enfermedad periodontal y parto prematuro. Estudio piloto en un centro materno venezolano. Acta odontológica venezolana. 47. [Internet] 2011 [Consultado 2022 mar 22]. 7(2):120-126. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2009/3/art-9/>

18. Chávez M, López-Rocha G, Sanín L. Asociación entre enfermedad periodontal y parto pretérmino en un grupo de mujeres puérperas del norte de México. Rev ADM. [Internet] 2020 [consultado 2022 mar 22]. 77(6):295-300. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/97617>

19. Khadem, N, Rahmani, M, Sanaei, A, Afiat, M. Association between preterm and low-birth weight with periodontal disease: a case-control study. Iranian journal of reproductive medicine, [Internet] 2012 [Consultado 13 abril 2022] 10(6):561–566. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25246927/>.

20. Trungadi M, Meritano J, Grandi C. "Enfermedad periodontal y riesgo de parto prematuro: estudio de un caso-control". *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* [Internet] 2009 [Consultado 13 abril 2022]; 28(3):121-128. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91212200005>
21. Soroye M, Ayanbadejo P, Savage K, Oluwole A. Association between periodontal disease and pregnancy outcomes. *Odonto-stomatologie tropicale = Tropical dental journal*. [Internet] 2015 [Consultado 13 abril 2022]; 38(2):5-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26939216/>
22. Reyes L, Phillips P, Wolfe B, Golos T, Walkenhorst M, Progulsk-Fox A, Brown M. *Porphyromonas gingivalis* and adverse pregnancy outcome. *Journal of Oral Microbiology*. [Internet] 2017 [Consultado 8 mar 2022]; 10(1):120-127. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1374153>.
23. Wimmer G, Pihlstrom B. A critical assessment of adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. [Internet] 2008 [Consultado 05 Nov 2021]. 10(8):380-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18724864/>
24. The American Academy of Periodontology. The pathogenesis of periodontal disease. *J. Periodontol*; [Internet] 1999 [Consultado 22 sep 2021] 70(10):457-470. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10328661/>
25. Glickman, I. *Periodontología Clínica*. Ed. Interamericana. México D F. [Internet] 1992. [consultado 2022 mar 1] 10(8):760-70. Disponible en: <http://catalogosuba.sisbi.uba.ar/vufind/Record/201603170442291889/Details>.
26. Figuero E, Prieto I, Bascones A. Cambios hormonales asociados al embarazo: Afectación gingivo-periodontal. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. [Internet] 2006 [Consultado 2022 mar 1]; 18(2):43-49. Disponible en: <https://doi.org/10.4321/S1699-65852006000200005>

27. Zermeño N, Flores A, Saldívar R, Soria L, Garza R, Iglesias B. Enfermedad periodontal como factor de riesgo para presentar resultados perinatales adversos. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. [Internet] 2011 [Consultado 2022 mar 1]; 76(5):338-343. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0717-75262011000500009>
28. Fajardo M, Rodríguez O, Rodríguez B. (2017). Las hormonas sexuales femeninas y su relación con la enfermedad periodontal. *Scielo*. [Internet] 2017 [Consultado 2022 mar 1]. 21(1):40-48. [Consultado 11 feb 2022]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n1/san13211.pdf>
29. Escobar F, Latorre C, Velosa J, Roa N, Ruiz A, Silva J, Arias E, Echeverri J. (2018). Respuesta inflamatoria en pacientes embarazadas con alto riesgo de parto pretérmino y su relación con la enfermedad periodontal: Estudio piloto. 31, *Scielo*. [Internet] 2018 [Consultado 2022 mar 1]; 16(2):53-57. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S169965852004000200004
30. Rodríguez Chala H, López M. El embarazo: Su relación con la salud bucal. *Revista Cubana de Estomatología*. [Internet] 2003 [Consultado 2022 mar 1]; 40(2):3-7. Disponible en: <http://revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/2388/729>
31. Camargo M, Palma L, Acosta M. (2016). Asociación entre la enfermedad periodontal y el parto prematuro. *Revista Oral*. [Internet] 2016 [Consultado 2022 mar 1]; 17(55):344-349. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/oral/ora-2016/ora1655d.pdf>
32. Martínez M. *Salud Bucal en la Mujer*. Editorial Médica Panamericana. Vol.4, capítulo 10. [Internet] [Consultado 13 oct 2021]. Disponible en: http://bibliotecas.unr.edu.ar/muestra/medica_panamericana/9788498357356.pdf
33. Falcón-Pasapera G, Falcón B. Prevotella intermedia y enfermedad periodontal en embarazadas. *Revista Odontológica Basadrina*. [Internet] 2020 [Consultado 2022 ene 10]. 4(2):54-58. Disponible en: <https://doi.org/10.33326/26644649.2020.4.1.916>

34. García R, Culqui S, Benalcázar R. Periodontal Disease Associated With Pregnancy. *Revista Científica de Odontología*. [Internet] 2019 [Consultado 13 ene 2022]. 7(1):133-135. Disponible en: <https://doi.org/10.21142/2523-2754-0701-2019-132-139>
35. Cerón X, Josa D. Factores de riesgo asociados con enfermedad periodontal en mujeres en estado de embarazo. *Revista Nacional de Odontología*. [Internet] 2013 [Consultado 2 mar 2022]. 9(16):75-81. Disponible en: <https://doi.org/10.16925/od.v9i16.13>
36. Cao B, Stout M, Lee I, Mysorekar I. Placental Microbiome and Its Role in Preterm Birth. National Institute of Health. [Internet] 2015 [Consultado 4 mar 2022]. 15(12):537-545. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307601/pdf/nihms653808.pdf>
37. Arponen S. Microbiota oral y estilo de vida como base para la salud oral y sistémica. *Scielo*. [Internet] 2015 [Consultado 1 mar 2022]; 12(3):20-24. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v28n2/v28n2a09.pdf>
38. Cordero M, Rivero T, Leon X, Rodriguez R, Gil J. La Enfermedad Periodontal como factor de riesgo de complicaciones durante el embarazo y parto. *Journal of Negative and No Positive Results* [Internet] 2018 [Consultado 1 mar 2022]; 3(11):906-922. Disponible en: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.2746>
39. Morales G, Vega S, Alvarado A. Prevalence of Periodontal Disease in Pregnant Women of a Family Medicine Unit in Acapulco, Guerrero. *Science Direct*. [Internet] 2016 [Consultado 15 ene 2022]; 23(3):75-79. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/atefam/af-2016/af163b.pdf>
40. Flores L, Zerón A. Las enfermedades periodontales y su relación con enfermedades sistémicas. *Revista Mexicana de Periodontología*, [Internet] 2015 [Consultado 5 mar 2022]. 6(2):77-87. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2015/mp152e.pdf>

41. Pérez J, González M, Panduro J, Santibáñez L, Quezada N, Bedolla M. Enfermedad periodontal como factor de riesgo adicional asociado con nacimiento pretérmino en México: Un estudio de casos y controles. *Gaceta Médica de México*. [Internet] 2018 [Consultado 1 mar 2022]; 155(2):143-148. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2019/gm192e.pdf>
42. World Health Organization (WHO) Nacimientos Prematuros [internet] 2018 [consultado 9 mar 2022] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
43. El Manual Merck de diagnóstico y terapéutica. Ed. Océano. Sección 18. EE.UU. [internet] 1994 [Consultado 2021 oct 2]. 15(2):130-138. Disponible en: <http://www.untumbes.edu.pe/vcs/biblioteca/document/varioslibros/1266.%20Manual%20Merck.pdf>
44. Ley sobre el derecho de autor en Venezuela. [Internet] 1993 [citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.monografias.com/trabajos82/ley-derecho-autor-venezuela/ley-derecho-autor-venezuela>.
45. Hernandez M, Alvarado A. Interleucinas e inmunidad innata. Centro de Investigación en Inmunología y Dermatología (CIINDE), Universidad de Guadalajara. *Re Biomed*2001; 12(2):272-280 [Internet] 2001 [citado 2022 Abr 22]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2001/bio014h.pdf>
- 46 Fernández J, Zapata E, Santiesteban X, Lescay O, Rosell L. Uso y abuso de las prostaglandinas. *MEDISAN*. [Internet] 2015 [Consultado 22 Abr 2022]. 19(1):113-121. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000100015&lng=es.
47. Constitución de la República Bolivariana de Venezuela *Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela*, No. 36.860, diciembre 30,1999.

48. Ley de Ejercicio de la Odontología. [Internet] [Consultado 10 nov 2021]. Disponible en: <https://www.elcov.org/ley1.htm>
49. Morales O. Fundamentos de la investigación documental y la monografía. [Internet] 2003 [Consultado 3 nov 2021]. Disponible en: http://www.saber.ula.ve/bitstream/handle/123456789/16490/fundamentos_investigacion.pdf;jsessionid=D5B625EDDD1969EBB4A7ABA1466309FE?sequence=1
50. Sierra M. Tipos más usuales de Investigación. [Internet] 2012 [Consultado 1 nov 2021]. Disponible en: https://www.uaeh.edu.mx/docencia/P_Presentaciones/prepa3/tipos_investigacion.pdf.
51. Hernández S, Fernández C, Baptista L. Metodología de la investigación. 5ª Edición. México: Mc Graw Hill Interamericana Editores; 2015. [Consultado 14 abr 2022].
52. Solis D, Perez I, Garcia A. Mecanismos inflamatorios de la enfermedad periodontal. 2019. Revista Odontológica Mexicana. [Internet] 2020 [Consultado 14 abr 2022] 23(3):159-172. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2019/uo193e.pdf>
53. AlQranei M, Chellaiah M. Osteoclastogenesis in periodontal diseases: Possible mediators and mechanisms. Journal of oral biosciences, [Internet] 2020 [Consultado 14 abr 2022]. 62(2):123–130. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.job.2020.02.002>
54. Kim W, Park S, Kim O, Park H, Jung, J. Autophagy upregulates inflammatory cytokines in gingival tissue of patients with periodontitis and lipopolysaccharide-stimulated human gingival fibroblasts. Journal of periodontology. [Internet] 2021 [Consultado 2022 Abr 14] 93(3):380–391. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0178>
55. Cardenas D, Muños N, Solorzano J. La enfermedad periodontal como riesgo de la enfermedad sistémica. Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la salud:

Salud y Vida. [Internet] 2019 [Consultado 14 abr 2022] 3(3):20-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35381/s.v.v3i6.328>

56. Usui M, Onizuka S, Sato T, Kokabu S, Ariyoshi W, Nakashima K. Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis — Periodontal bacteria and inflammation, Japanese Dental Science Review [Internet] 2021 [Consultado 14 abr 2022]. 57(8):201-208. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.09.005>.

57. Latorre C, Velosa J, Roa N, Quiñones S, Silva J, Ruiz A, Escobar F. Periodontal Disease, Inflammatory Cytokines, and PGE₂ in Pregnant Patients at Risk of Preterm Delivery: A Pilot Study. Infectious diseases in obstetrics and gynecology [Internet] 2018 [Consultado 14Abr 2022] 15(3):400–410. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/7027683>

58. Gesase, N, Miranda J, Brunet L, Lahor E, Mahande M, Masenga G. The association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes in Northern Tanzania: a cross-sectional study. African health sciences, [Internet] 2018 [Consultado 14 Abr 2022]. 18(3):601–611. Disponible en: <https://doi.org/10.4314/ahs.v18i3.18>

59. Luna M, Cubides A, Ruiz C, Alonso S, Pinzón M, Gullozo L. Asociación entre bajo peso al nacer y parto pretermino en gestantes con signos de enfermedad periodontal atendidas en una institución del nivel primario de salud del valle del cauca-colombia. Revista chililena de obstetricia y ginecologia. [Internet] 2019 [Consultado 14Abr 2022]. 84(2):103-111. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262019000200103>

60. Priya V, Sneha P, Bhongade M. A relationship between maternal periodontal disease and preterm low birth weight: A cross-sectional study, Clinical Epidemiology and Global Health [Internet] 2020 [Consultado 8 mar 2022]. 8(4):1152-1154. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.04.007>

61. Rodríguez A, Hernández E, Villafuerte J, Mesa Z, Hernández Y, López A. Factores de riesgo asociados al parto pretérmino. Cienfuegos 2012. Medisur [Internet] 2019 [Consultado 14 abril 2022]. 17(4):110-114. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4214>
62. Boggess K. (2020). Choosing the left fork: Steven Offenbacher and understanding maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. Journal of periodontology [Internet] 2020 [Consultado 14 abril 2022] 91(1):40-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0090>
63. Moncunill J., Brunet L, Cuadras D, Lorente N, Pascal R, Rovira C, Nadal A, Miranda J. Do the clinical criteria used to diagnose periodontitis affect the association with prematurity? Odontology [Internet] 2021 [Consultado 14 abril 2022] 109(2):455–463. <https://doi.org/10.1007/s10266-020-00562-4>