

REVISION BIBLIOGRAFICA

RECIBIDO : SETIEMBRE 2024

ACEPTADO: NOVIEMBRE 2024

---

LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y SU ROL EN LOS RESULTADOS ADVERSOS  
DEL EMBARAZO

Daliés-Sena, Carolina 1 0000-0002-2489-6599

· Mail – caritodalies.2002@gmail.com

· móvil - 097 972 706

Da Cunha-Graffigna, Natalia 1 0000-0002-4187-5490

· Mail – dacunhanati@gmail.com

· móvil - 091 037 250

Tapia-Repetto, Gabriel 1 0000-0003-4563-9142

· Mail – gtapia2204@gmail.com

· móvil - 098648270

(1) Universidad de la República – Montevideo – Uruguay

Autor de correspondencia - Tapia-Repetto, Gabriel

· Móvil – 098648270

· Mail - gtapia2204@gmail.com

Los tres autores/as contribuyeron a todas las etapas de la publicación.

Número de Palabras del Resumen – 378

Número de Palabras del resto de trabajo – 6010

Número de Figuras – 1

DOI 10.52887/RUOO/v7n2.5

## **Resumen**

Al embarazo lo consideramos un estado fisiológico de la mujer que presenta diversos cambios a nivel biológico, donde los diversos aparatos y sistemas de la mujer se ven involucrados. La alteración en algunos de ellos y la aparición de enfermedades pueden ser factores desencadenantes de diversos efectos adversos en el proceso, que pueden involucrar tanto a la madre como al bebé.

Algunos de los efectos no deseados como la preclamsia, el parto prematuro y el bajo peso del bebé al nacer podrían estar asociados a procesos inflamatorios diversos que pueden ser claves en su producción. Una de las fuentes conocidas de inflamación, que

podría impactar en estas vivencias negativas del embarazo, es la enfermedad periodontal.

Nuestro objetivo es conocer las evidencias recientes en relación a la Enfermedad periodontal y los efectos adversos del embarazo, pudiendo al evidenciarlos plantear posibles acciones de promoción y prevención del equipo de salud, con el fin de mejorar de la salud periodontal de la futura mamá y disminuir la posibilidad de padecer efectos no deseados durante el embarazo.

Palabras clave: embarazo, preeclampsia, enfermedad periodontal

## Introducción

El embarazo es un estado fisiológico de la mujer que se vincula al proceso de gestación de la vida humana e implica el desarrollo de diversos procesos biológicos que generan cambios en los diversos aparatos, sistemas, órganos, tejidos y células del organismo.

Estos cambios biológicos predisponen a la mujer a la exposición a riesgos y situaciones que pueden condicionar de diferentes maneras el proceso. Entre ellas se destacan la preeclampsia, la diabetes gestacional, la hipertensión gestacional, los partos prematuros de bajo peso, el aborto espontáneo y la muerte del bebé al nacer, entre otros. <sup>(1-2)</sup>. La preeclampsia se define como un desorden multisistémico gestacional caracterizado por proteinuria (mayor cantidad de proteína en la orina) e hipertensión (140/90 mmHg) luego de la 20<sup>o</sup> semana de gestación, y está asociada con mortalidad y morbilidad materna y fetal, causando 76,000 muertes maternas y 500,000 muertes fetales cada año a nivel mundial <sup>(3-4)</sup>. Se estima que un 26% de las muertes maternas en Latinoamérica y el Caribe están relacionadas con la preeclampsia <sup>(5)</sup>, y Magee et al. en 2019, en un estudio realizado alrededor de 30000 embarazos en África y Asia, encontró una incidencia de hipertensión del 10% <sup>(6)</sup>. En 2013, los desórdenes hipertensivos en el embarazo fueron la segunda causa de muerte materna en Latinoamérica <sup>(7)</sup>.

La preeclampsia no tiene cura, y el único tratamiento efectivo es el parto, resultando en bebés prematuros que pueden tener problemas en el crecimiento y desarrollo. Se piensa que la preeclampsia es una manifestación grave de la disfunción de la placenta debido a disturbios inflamatorios <sup>(8)</sup>. La preeclampsia se asocia con cantidades anormales de citoquinas (TNF, IL-10, IL-6), que producen daño inflamatorio vascular que también podría causar bajo peso del bebé al nacer y partos prematuros <sup>(9)</sup>. Se caracteriza por una perfusión reducida de los órganos por vasoespasmo y activación de la cascada de coagulación <sup>(10)</sup>.

Aunque los orígenes de la preeclampsia todavía no son claros, una causa importante es el fracaso de desarrollar un aporte sanguíneo adecuado a la placenta, lo que lleva al estrés oxidativo, y esto lleva a la liberación excesiva de factores placentarios como sFlt-1 o VEGF a la circulación materna, donde desencadenan una respuesta inflamatoria y disfunción endotelial. El estrés oxidativo es el desequilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno con la capacidad de las defensas antioxidantes de prevenir daño oxidativo. Las especies reactivas de oxígeno desencadenan reacciones que incluyen lípidos, ADN y proteínas y que son tóxicas

para las células (pérdida de integridad celular, función enzimática y estabilidad genómica)<sup>(11)</sup>.

El bajo peso al nacer implica que el bebé nazca pesando menos de 2500g y el parto prematuro se define como aquel que ocurre antes de las 37 semanas<sup>(12)</sup>. Bebés nacidos con bajo peso y pretérmino tienen mayor probabilidad de mortalidad y de sufrir neumonía, sepsis, anemia, meningitis e infecciones urinarias, como también afecciones motoras, intelectuales y cognitivas<sup>(12, 13)</sup>. El parto pretérmino es la segunda causa más común a nivel mundial de la muerte de niños menores a 5 años (luego de neumonía), y sus niveles están descendiendo a una velocidad mucho menor que los niveles de neumonía, e incluso en algunos países están aumentando<sup>(14)</sup>.

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica y multifactorial que, si no se trata, puede llevar al daño irreversible de los tejidos de soporte que rodean al diente (ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar) y a la pérdida dentaria. Una de sus mayores determinantes es la concentración aumentada de bacterias periodontales, que desencadenan una respuesta inmune excesiva y dañina<sup>(15)</sup>. En Latinoamérica, la prevalencia de periodontitis severa en adultos es entre 7,8 y 25,9%<sup>(16)</sup>. En Uruguay un 36% de los adultos y un 24% de los adultos mayores presenta bolsa patológica incipiente y un 3 y 5% respectivamente presentan bolsas profundas<sup>(17)</sup>. Será objeto de nuestro trabajo conocer y profundizar en la relación entre la enfermedad periodontal y los fenómenos adversos del embarazo, especialmente la preeclampsia.

## **Metodología**

Se realizó una revisión bibliográfica electrónica usando la base de datos de PubMed, Lilacs y Google Scholar en el correr del año 2022, incluyendo artículos publicados en los últimos 5 años, en inglés y español, y empleando los siguientes términos en inglés: [placenta AND gingivitis], [placenta AND periodontal disease], [placenta AND fusobacterium nucleatum]. Se recolectaron un total de 70 artículos incluyendo en ellos artículos surgidos de la búsqueda realizada y referencias de artículos citados en otros trabajos.

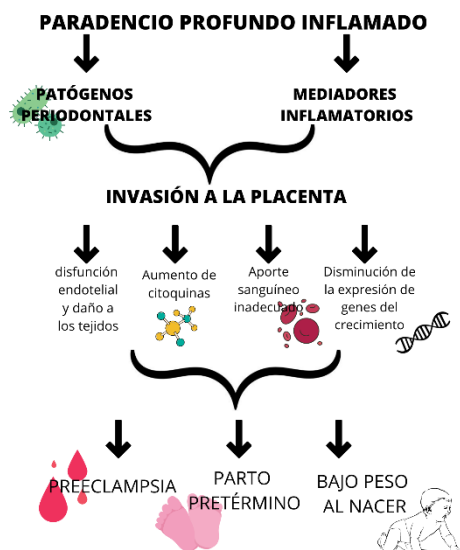
## **Desarrollo**

La infección y la inflamación de la placenta son consideradas piezas claves al considerar las complicaciones en el embarazo. Por más que se creía que esta era una zona estéril, hay estudios que demuestran que no lo es<sup>(18)</sup>. Presenta una microbiota propia que bajo condiciones ideales es balanceada e importante para mantener un ambiente saludable, pero frente a la disbiosis, ocurre inflamación, que podría generar complicaciones en el embarazo<sup>(8)</sup>. La microbiota normal de una placenta humana saludable consiste en los filos: Firmicutes, Tenericutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, y Fusobacteria, más específicamente: Fusobacterium spp, Neisseria lactamica, Neisseria polysaccharea, Rhodococcus erythropolis, Propionibacterium acne, Streptomyces overmitilis, Bacteroides spp., Prevotella tanneriae, y Escherichia spp.<sup>(8)</sup> Estudios han demostrado que el ADN de la flora bacteriana de la placenta presenta su mayor parecido con el ADN de la flora bacteriana bucal<sup>(19, 20)</sup>. De igual manera hay opiniones contradictorias y estudios que concluyen que la placenta sí es estéril<sup>(21)</sup>.

En un embarazo normal, al acercarse al momento del parto, los niveles de PGE2, TNF-a e IL-1b aumentan e inducen la ruptura de las membranas del saco amniótico, las contracciones, la dilatación y el parto. Con la infección, estos mediadores inflamatorios pueden aumentar, y al alcanzar la placenta, inducir el parto de forma prematura. Estas moléculas no solo son capaces de llegar a la placenta, sino que también pueden llegar al hígado e inducir la producción de la proteína C reactiva (PCR) aumentando aún más la respuesta inflamatoria <sup>(22)</sup>.

Desde hace varios años han aparecido estudios y teorías que relacionan a la enfermedad periodontal (EP) con las complicaciones en el embarazo, principalmente la preeclampsia, el parto pretérmino y el bajo peso al nacer. Fue en 1930 cuando Galloway demostró por primera vez el impacto de bacterias anaeróbicas gramnegativas en la gestación y desarrollo fetal <sup>(12)</sup>, y en 1996, Offenbacher et al. realizaron por primera vez un estudio en humanos donde llegaron a la conclusión de que la EP era un factor de riesgo para partos pretérmino con bajo peso al nacer <sup>(23)</sup>.

Se han propuesto dos mecanismos mediante el cual la enfermedad periodontal puede causar complicaciones en el embarazo, una vía directa y una vía indirecta. En la vía directa, los patógenos periodontales de la cavidad bucal alcanzan el torrente sanguíneo y llegan a la unidad fetoplacentaria. Las personas con enfermedad periodontal (EP) tienen mayor riesgo de bacteriemia, lo que suele ocurrir tras masticar, lavarse los dientes y pasarse hilo dental. Lockhart et al. demostraron que las bacterias orales pueden alcanzar la circulación sanguínea entre 90 segundos y 20 minutos. En embarazadas con EP, los patógenos orales pueden potencialmente llegar al feto al producir la bacteriemia y generar efectos adversos de tipo diverso <sup>(24)</sup>. En la vía indirecta, son los mediadores de la inflamación los que viajan por el torrente sanguíneo llegando a la placenta. El resultado es el mismo en ambos casos: una respuesta inmune inflamatoria con liberación de mediadores inflamatorios (en especial IL-1b, PGE2 y TNF-a) que afecta la vasculatura de la placenta, induce el parto, disminuye la expresión de genes de crecimiento y desarrollo de la placenta, altera el flujo sanguíneo normal aumentando la presión arterial de la madre y causa daño a los tejidos <sup>(25, 26, 22, 27)</sup>.



Existen evidencias de que durante el embarazo, se genera en la mujer una mayor susceptibilidad al pasaje de las bacterias periodontales al torrente sanguíneo (figura 1). En esta etapa, los tejidos periodontales muestran una respuesta inflamatoria aumentada frente a la microbiota oral y hay una mayor vascularización gingival<sup>(18, 28)</sup> Debido a los niveles elevados de estrógeno y progesterona, que tienen sus propios receptores en el periodonto, aumenta el riesgo de gingivitis. La progesterona aumenta la producción de prostaglandinas, que aumenta la permeabilidad capilar, permitiendo el pasaje de bacterias al torrente sanguíneo y aumentando el exudado que permite a las bacterias multiplicarse. Por otro lado, los estrógenos disminuyen la queratinización del epitelio gingival, disminuyendo la efectividad de esta barrera protectora<sup>(3)</sup>. Durante el embarazo hay una inmunidad disminuida y un cambio en la microbiota oral, hay un aumento de patógenos periodontales como *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*<sup>(29)</sup>, *P. gingivalis*<sup>(30)</sup> y *P. intermedia*, que utiliza la progesterona y los estrógenos como sustituto de la vitamina K para su crecimiento<sup>(31)</sup>.

Durante las primeras 10-12 semanas de gestación, la placenta está en un estado de hipoxia fisiológico, que podría facilitar el crecimiento de bacterias anaeróbicas como *P. gingivalis*<sup>(32)</sup>. Todos estos cambios favorecen la llegada de patógenos periodontales a la placenta, donde pueden generar inflamación y daño provocando diferentes complicaciones. Sin embargo, hay estudios que demuestran que lo que provoca el embarazo es una gingivitis reversible y no una periodontitis irreversible<sup>(33)</sup>.

### Evidencias del rol de la enfermedad periodontal en los resultados adversos del embarazo

En 2002, Riché encontró que un 49,3% de las mujeres que presentaban periodontitis leve tuvieron un parto pretérmino, y un 82,6% de las mujeres que presentaban periodontitis severa tuvieron un parto antes de la fecha esperada<sup>(34)</sup>. A su vez, otra investigación desarrollada por López et al<sup>(35)</sup> en 639 mujeres embarazadas llegó a la conclusión de que la incidencia de parto pretérmino y bajo peso al nacer fue

aproximadamente 3 veces mayor en el grupo de mujeres con enfermedad periodontal. Otro estudio realizado por Offenbacher et al. <sup>(36)</sup> en el año 2001 realizó el diagnóstico de situación periodontal de mujeres embarazadas incluyendo las categorías sano, leve y moderado-severo, y se lo relacionó con parto pretérmino (PP) y bajo peso al nacer (BPN). En mujeres sin EP no hubo bebés que pesaran menos de 1000g, pero sí hubo porcentajes de BPN en mujeres con EP leve y moderada-severa (6,1 y 11,4% respectivamente). Pasó algo similar en relación al PP, siendo de 1,1% en sanas, 3,5% en leves y 11,1% en moderada-severas. Una investigación en Croacia realizada por Bosnjak et al. analizó 81 mujeres a las que se dividió en quienes habían tenido PP y quienes no. Luego se hizo un examen periodontal para establecer una relación entre EP y PP. Se pudo ver que en los casos de PP había un estado periodontal significativamente peor <sup>(37)</sup>. Agueda et al. en el año 2008 realizó un estudio sobre 1296 mujeres y encontró una relación significativa entre la enfermedad periodontal y el parto pretérmino, pero no con el bajo peso al nacer <sup>(38)</sup>. Hubo a su vez evidencias de que conforme avanzaba la severidad de la enfermedad periodontal, el peso del bebé disminuía <sup>(39)</sup>. También se han encontrado relaciones significativas entre la enfermedad periodontal y la ruptura temprana de membranas, donde del total de mujeres que la habían sufrido, un 45% de ellas presentaban EP <sup>(40)</sup> y el parto pretérmino por causa de preeclampsia <sup>(41)</sup>.

La preeclampsia, como ya mencionamos, es una complicación relativamente grave que ocurre durante el embarazo. Una de las investigaciones realizadas por Contreras et al. <sup>(9)</sup> en el año 2006 estudió a 373 embarazadas a las que dividió en dos grupos, uno con mujeres que habían sufrido preeclampsia y uno con mujeres que no habían sufrido preeclampsia. Se encontró que la presencia de enfermedad periodontal era mayor (63,8%) en el primer grupo que en el segundo (36,6%). En 2016, Lee reportó que mujeres embarazadas con periodontitis tenían una probabilidad 5,56 veces mayor de tener un parto pretérmino con preeclampsia que las mujeres sin periodontitis. <sup>(12, 42)</sup> Otro estudio, realizado mediante un interrogatorio a mujeres embarazadas por Boggess et al. <sup>(43)</sup> en el año 2013, llegó a la conclusión de que aquellas con un historial de tratamiento de enfermedad periodontal desarrollaron preeclampsia con una mayor frecuencia (29%) que aquellas sin historial de tratamiento periodontal (10%). Por último, Boggess et al. <sup>(44)</sup> encontraron que había un mayor riesgo de experimentar preeclampsia si al momento del parto o durante el embarazo la futura mamá tenía enfermedad periodontal.

### **Las citoquinas en las mujeres embarazadas**

Se considera que las interleucinas y otros mediadores de la inflamación cumplen un rol fundamental en diversas complicaciones del embarazo como la preeclampsia, el bajo peso al nacer y el parto pretérmino. Se cree que el cambio en la contractilidad del miometrio está acompañado de un cambio de señales antiinflamatorias por señales proinflamatorias. Las 4 citoquinas más importantes que estimulan el parto son IL-1b, IL-6, TNF-a y PGE2. En un estudio realizado por Opsjon et al. en el año 1993 se midieron las concentraciones de diferentes citoquinas como TNF-a, IL-6 e IL-1 en el líquido amniótico en las diferentes etapas del embarazo. En el primer trimestre había escaso TNF-a, IL-6 y IL-1. En el segundo trimestre sí aparece la IL-6, y ya en el embarazo a término, encontramos tanto TNF-a como IL-6 e IL-1. Sus concentraciones aumentan más en el momento del parto. Esto indica que estas citoquinas están presentes y regulan el parto en embarazos normales <sup>(45)</sup>. Cuando hay una inflamación

y se genera una producción aumentada de estas citoquinas, puede haber una inducción del parto antes de tiempo <sup>(25)</sup>.

La producción aumentada de interleucinas podría estar relacionada con la estimulación de receptores TLR-4 (Toll-like receptor 4). Estos podrían ser estimulados por bacterias gramnegativas periodontales según lo reportado por Puertas et al. <sup>(25)</sup> Al unirse al patógeno, TLR-4 activa al NF- $\kappa$ B, causando la transcripción de genes e iniciando la producción de citoquinas y mediadores inflamatorios, lo que puede producir alteraciones vasculares en la placenta, causando preeclampsia. En un estudio realizado por Parthiban en el año 2017 se midió la expresión de TLR-4 y NF- $\kappa$ B en los tejidos placentarios, y se vio que eran mayores en las mujeres con preeclampsia <sup>(46)</sup>.

Existe una gran variedad de estudios realizados con el objetivo de medir los niveles de los diferentes mediadores inflamatorios y relacionarlos con la enfermedad periodontal y las complicaciones en el embarazo. Mohr et al. <sup>(47)</sup> desarrollaron un estudio en el que participaron 71 mujeres (45 con ruptura prematura de membranas y 26 controles), a quienes se le tomaron muestras de sangre, se hicieron hisopados vaginales y se tomaron muestras de fluido crevicular gingival. Las pacientes con ruptura prematura presentaron mayores niveles de IL-6 proinflamatorio en la vagina, IL-1b en el fluido gingival IL-8 proinflamatoria en la sangre e IL-10 en el fluido gingival y en la vagina. Los patrones de las citoquinas sugieren que este proceso inflamatorio comenzó en el periodonto y luego invadió los otros tejidos. También, Escobar-Arregoces et al. <sup>(26)</sup> realizaron un estudio con 46 mujeres embarazadas donde 23 eran consideradas de alto riesgo de parto pretérmino y 23 no. Se les tomaron muestras de sangre para medir la cantidad de citoquinas, y se encontró una diferencia significativa, donde el grupo con alto riesgo presentaba mayor concentración de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$ . Por ejemplo, la concentración de TNF- $\alpha$  fue de 36,63 pg/ml en el grupo de alto riesgo y de 0,02 pg/ml en el grupo sin riesgo, y la concentración de IL-6 fue de 17.20 pg/ml en el grupo de alto riesgo y de 2.06 pg/ml en el grupo sin riesgo. En el grupo considerado de riesgo había más prevalencia de periodontitis.

Wu et al. <sup>(48)</sup> examinó la asociación entre mediadores inflamatorios de la saliva (PGE2, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , and 8-OHdG) e índices periodontales. Los niveles de 8-OHdG, IL-1b e IL-16 no mostraron diferencia significativa entre partos pretérmino y partos a término, pero la concentración de PGE2 (que son directamente estimulados por IL-1b, IL- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) fue significativamente mayor en mujeres con parto pretérmino. La concentración de PGE2 fue de 119:47  $\pm$  20:19 pg/ml en el grupo de parto pretérmino y de 110:02  $\pm$  18:80 pg/ml en el grupo de parto a término. No se encontró una relación entre índices periodontales y mediadores inflamatorios en la saliva.

Offenbacher et al. <sup>(49)</sup> estudió a 48 mujeres embarazadas a quienes se les midieron los niveles de PGE2 en el fluido crevicular gingival, y se encontró que los niveles de PGE2 fueron significativamente mayores en madres con parto pretérmino con bajo peso al nacer, y que a mayores niveles de PGE2, menor peso tuvo el bebé. En el grupo que tuvo un bebé con peso normal, los niveles de PGE2 fueron 62,6  $\pm$  10,2, y en el grupo que tuvo un bebé de bajo peso, los niveles de PGE2 fueron 131,4  $\pm$  21,8.

### **Patógenos periodontales y su influencia en las complicaciones del embarazo**

Es importante destacar también el rol que cumplen los patógenos periodontales en estas complicaciones, ya que son ellos los responsables de desencadenar la inflamación. Las *Porphyromonas gingivalis* y los *Fusobacterium nucleatum* son las dos especies de bacterias anaerobias que más se han asociado con la periodontitis y las complicaciones en el embarazo <sup>(50)</sup>.

La *P. gingivalis* es una bacteria gramnegativa anaerobia, que coloniza un 10-25% de las bocas saludables y un 79-90% de las bocas con EP <sup>(51)</sup>. Es considerado un patógeno periodontal clave porque es capaz de alterar nutrientes en el ambiente local, cambiando la composición de la microbiota y volviéndola más virulenta <sup>(50)</sup>. Además, produce factores de virulencia que pueden trastornar la respuesta inmune y llevar a una inflamación persistente. Así, puede provocar PTB por la vía indirecta (los mediadores inflamatorios viajan por la sangre y llegan a la placenta) <sup>(51)</sup>.

*F. Nucleatum* es una bacteria anaerobia gramnegativa y es de las especies más abundantes en la placa subgingival. Durante la EP, la cantidad de *F. Nucleatum* aumenta 10000 veces. Estudios han documentado la relación entre la presencia de *F. nucleatum* y el parto pretérmino, la sepsis neonatal, la muerte del bebé antes o durante el parto, el aborto espontáneo y la preeclampsia <sup>(52, 53)</sup>. Hay dos lugares de los que el *F. nucleatum* puede migrar a la placenta: cavidad oral y vagina. Sin embargo, las cepas de *F. nucleatum* encontradas en el líquido amniótico son las mismas que las que se encuentran en la placa subgingival (y no son las mismas que se encuentran en el tracto genital). Para que el *F. nucleatum* se disemine, invada y se una a células epiteliales y endoteliales, precisa de una molécula de adhesión llamada FadA, que hace que las uniones estrechas entre las células se hagan más débiles (así aumenta la permeabilidad capilar, permitiendo el pasaje de microorganismos, y así puede el *F. nucleatum* atravesar la barrera placentaria e invadir la placenta) <sup>(53)</sup>.

Muchos estudios se han llevado a cabo para demostrar si existía o no una relación entre los patógenos periodontales y las complicaciones en el embarazo.

En 2021, Mahendra et al. mostraron que en mujeres que presentaban tanto preeclampsia como periodontitis, los tejidos placentarios tenían mayores niveles de varios patógenos periodontales como *F. nucleatum* y *P. gingivalis* <sup>(54)</sup>. Fischer et al. tomaron muestras de los tejidos de las placentas y vieron que el *F. nucleatum* fue encontrado en un 94% de las placentas de las madres con periodontitis, y solo en un 36,4% en las madres sin periodontitis ni partos pretérmino <sup>(50)</sup>. Contreras et al. <sup>(9)</sup> en el año 2006 encontraron que la prevalencia de *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, y *E. corrodens* fue mayor en embarazadas con preeclampsia (61.5%, 28.5% y 49.2%, respectivamente), en cambio en las pacientes que no presentaban preeclampsia los porcentajes fueron 48,6%, 18.1% y 35.0% respectivamente.

Ye et al. <sup>(24)</sup> en el año 2020 determinó y cuantificó la presencia de seis patógenos periodontales (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia*) en la placenta de mujeres con amenaza de parto prematuro y bajo peso al nacer. Los 6 microorganismos se detectaron en las placentas y pudieron acceder a la misma, siendo el *F. nucleatum* el más prevalente. Steel et al. <sup>(55)</sup> buscaron detectar la presencia de bacterias en las membranas fetales de mujeres con y sin partos pretérmino. Se encontraron bacterias en ambos casos, pero solo se encontraron

células inflamatorias en aquellas con PP. Por tanto, se concluyó que la mera presencia de bacterias no es suficiente para causar una inflamación que lleve al parto prematuro. Al estudiar las placentas de las mujeres con EP, se encontró que estas tenían una mayor prevalencia de patógenos periodontales que aquellas sin periodontitis. La bacteria más abundante (*F. nucleatum*) tuvo mayor prevalencia en mujeres con periodontitis y PP/BPN. Algunos de los patógenos también se detectaron en mujeres sin EP lo que muestra que estas bacterias pueden estar normalmente presentes en la placenta, pero algunos aumentan en cantidad dependiendo del estado periodontal de la mujer <sup>(56)</sup>. Katz et al. <sup>(57)</sup> concluyeron que de los dos grupos de mujeres estudiados (10 con hipertensión en el embarazo y 10 sin hipertensión), se detectó a través de PCR que el grupo con hipertensión presentó una mayor presencia de los patógenos periodontales en las muestras de las placentas y placa subgingival. Esto permite sospechar que la preeclampsia puede ser una consecuencia de la diseminación de estas bacterias desde la cavidad bucal a la placenta a través del torrente sanguíneo. En este mismo estudio, en dos personas pertenecientes al grupo sin hipertensión, se encontraron patógenos periodontales. Estas personas no tenían enfermedad periodontal, lo que indica que las bacterias pudieron llegar a la placenta de otra manera, por ejemplo, a través del tracto genital.

Heusler et al. <sup>(58)</sup> sin embargo, demostró que cantidades menores de *F. nucleatum* inactivadas mediante la exposición a oxígeno pero que conservaban su estructura, tenían efectos positivos en las células trofoblásticas. Cantidades altas de *F. nucleatum* disminuyeron la viabilidad de las células trofoblásticas tras 24-48 hs, pero cantidades bajas de *F. nucleatum* interactuando con las células por 2 horas aumentaron su viabilidad. Se mostró también que cantidades altas de *F. nucleatum* (10 bacterias por célula) aumentó la frecuencia de apoptosis de las células trofoblásticas.

Vanterpool et al. <sup>(51)</sup> en el año 2013 estudiaron placentas de mujeres con partos pretérmino y mujeres sin complicaciones. Se encontró *P. gingivalis* en un 51% de las placentas y en un 41% de los cordones umbilicales del grupo con PP. En el grupo de partos a término, solo un 6% de las placentas dieron positivo para *P. gingivalis*, y este patógeno no se encontró en ningún cordón umbilical.

Ye et al. <sup>(59)</sup> en el año 2014 desarrollaron un estudio midió los niveles de IgG- anti *P. gingivalis* (subclases 1-4) en mujeres embarazadas con riesgo de parto pretérmino y sin riesgo. El IgG- anti *P. gingivalis* se considera un biomarcador para diagnosticar tanto periodontitis como complicaciones en el embarazo. La concentración de IgG-1 fue significativamente menor en el grupo con riesgo que en el sin, recordar que en etapas tempranas del embarazo, la respuesta inmune materna puede controlar infecciones locales, y la IgG puede proteger al feto de la exposición a patógenos. La concentración de IgG-4 y la frecuencia de *P. gingivalis* en la placa subgingival fue mayor en el grupo con riesgo de parto pretérmino que tuvo un bebé con bajo peso al nacer que en el grupo con riesgo de parto pretérmino que tuvo un bebé con peso normal. Además, en el grupo con riesgo de parto pretérmino que tuvo un bebé con bajo peso al nacer, se encontró una mayor severidad de enfermedad periodontal.

Existen estudios que se encargaron de medir niveles de inmunoglobulina IgM frente a diferentes patógenos periodontales. Por ejemplo, Offenbacher analizó muestras de sangre de cordones umbilicales para medir la presencia de IgM para varios patógenos periodontales. En las muestras de las mujeres que tuvieron un bebé de bajo peso, el

33,3% presentaban el anticuerpo, y en las muestras de peso normal solo 17,9% lo presentaban <sup>(12)</sup>. Por otra parte, en un trabajo de Madianos et al. <sup>(60)</sup> en el año 2001 se midieron los niveles de IgM frente a diferentes patógenos periodontales en mujeres, que algunas habían sufrido parto pretérmino y otras no. En aquellas que no lo habían sufrido se encontraron mayores niveles de IgM frente a muchos de los microorganismos, lo que puede indicar que estas mujeres tuvieron una mayor protección frente a la infección debido a la IgM frenando la infección y evitando la diseminación de estos patógenos a la sangre. Los niveles de IgM frente a los patógenos *C. rectus* y *P. intermedia* fueron mayores en el grupo que sí sufrió parto pretérmino, lo que indica que en los casos de PP estos dos patógenos están muy presentes y cumplen un rol importante en el parto pretérmino.

Mahendra et al. <sup>(54)</sup> en el año 2021 realizó una investigación que buscó identificar la expresión de mir-155. Este juega un rol clave en la modulación de las respuestas inmunes humorales e innatas. Es necesario para el desarrollo adecuado de los linfocitos, y está muy relacionado con la presencia de inflamación. Puede ser estimulado por muchos mediadores inflamatorios. Se sabe también que la sobreexpresión de mir-155 puede llevar a un estado de inflamación crónica en humanos. En este estudio, usando PCR tiempo real se midió el mir-155, y tuvo mayor expresión en los grupos con periodontitis crónica y con periodontitis crónica y preeclampsia. Se encontraron además niveles de mir-155 en las muestras de la placenta de las mujeres con preeclampsia, evidenciando presencia de inflamación en los tejidos placentarios. El mir155 puede ser un biomarcador genético y puede ser usado como herramienta diagnóstica para la detección temprana de preeclampsia.

### **Aportes de los estudios experimentales con patógenos periodontales en animales**

Fardini et al. <sup>(61)</sup> en el año 2010 realizaron un estudio experimental en el cual inyectaron a ratones saliva y placa subgingival en la sangre, para simular una bacteriemia, hecho que se cree sucede frecuentemente en la periodontitis, y para ver si las bacterias de la saliva/placa subgingival podían llegar a la placenta. Se encontró en la placenta la presencia de muchas de estas bacterias, concluyendo que la invasión al tejido placentario sí es posible.

Collins et al. <sup>(62)</sup> en el año 1994 realizaron un experimento inyectando en hamsters la endotoxina del *P. gingivalis* (LPS), buscando demostrar si este podía provocar complicaciones en el embarazo, se pudo observar que *P. gingivalis* LPS puede inducir retardos en el crecimiento fetal, muerte fetal y malformaciones, aunque en menor cantidad que la endotoxina de *E. Coli*.

Ao et al. <sup>(63)</sup> asimismo, infectaron a ratones con *P. gingivalis* (Pg) (6 semanas antes del embarazo) para provocar periodontitis crónica. En los ratones infectados con P.g, aumentó significativamente la cantidad de mediadores inflamatorios (entre 2 y 2,5 veces): TNF-a, IL-17, IL-6 e IL-1b. El grupo infectado a su vez dio a luz antes que el grupo control (18,25 días vs 20,45 días), y los fetos tenían menor peso (1,23 g en el grupo infectado, y 1,33 g en el grupo control). Con inmunohistoquímica y PCR se detectó *P. gingivalis* en las placentas el grupo infectado (no en el grupo control), así como defectos en los tejidos placentarios (ruptura prematura de membranas, desprendimiento de la placenta, cambios degenerativos en células trofoblásticas y

endoteliales, y áreas necróticas). A su vez, la infección por P.g. aumentó significativamente los niveles de polimorfonucleares y macrófagos en los tejidos placentarios los cuales fueron identificados con IHQ.

Bobetsis et al. <sup>(2)</sup> en el año 2020 estudiaron ratones hembra preñadas a quienes le inyectaron de manera intravenosa *F. nucleatum* resultando en colonización específica y proliferación del organismo en la unidad fetoplacentaria. Su inyección directamente en la decidua llevaba a parto pretérmino y muerte del bebé al nacer. Otras bacterias periodontales (*P. Gingivalis* y *Campylobacter rectus*) causaban restricción de crecimiento fetal cuando alcanzaban los tejidos placentarios. La Pg aumentaba al doble los niveles de citoquinas proinflamatorias, y el *C. rectus* disminuía en tamaño ciertas regiones de la placenta, que son responsables del intercambio de nutrientes y desechos entre madre y feto, generando nutrición insuficiente que podría llevar a falta de crecimiento.

Han et al. <sup>(52)</sup> en el año 2004 realizaron una investigación experimental que buscó demostrar si la bacteriemia temporal podría facilitar la transmisión de bacterias de la cavidad bucal al útero. Para ello, inyectó con *F. Nucleatum* a ratones hembra preñadas, lo que resultó en parto pretérmino y muerte del feto. La infección quedó restringida en el útero, sin llegar a ser sistémica. Se observó a través de inmunohistoquímica la invasión de *F. nucleatum* a la placenta. El *F. nucleatum* presentó en el hígado y en el bazo del ratón una presencia que disminuía a lo largo del tiempo. Sin embargo, logró una colonización estable en las placentas, en las cuales proliferaba rápidamente con el paso del tiempo,

### **Rol del tratamiento contra la enfermedad periodontal en la disminución de riesgos en el embarazo**

Teniendo en cuenta que hay una considerable cantidad de evidencia sobre que la enfermedad periodontal podría ser un factor de riesgo para las complicaciones en el embarazo, debemos aportar evidencias a si el tratamiento de la EP ayuda a prevenir dichas complicaciones.

Offenbacher et al. demostraron que el tratamiento periodontal disminuyó la incidencia de PP (unas 3,8 veces menos), además también disminuyó la carga de patógenos periodontales, los niveles de mediadores inflamatorios como IL-1b e IL-6 en el fluido gingival crevicular, y mejoró el estado clínico de la enfermedad <sup>(64)</sup>.

López et al. <sup>(65)</sup> en el año 2002 mostró que al realizar el tratamiento de EP a un grupo de embarazadas y a otro no, y luego medir la incidencia de bajo peso al nacer y de parto pretérmino, que esta fue menor en el grupo que había recibido tratamiento.

Otros estudios como los de Bobetsis <sup>(2)</sup>, Puertas <sup>(25)</sup> y Newnham <sup>(66)</sup> han concluido que el tratamiento periodontal a mujeres embarazadas no disminuye el riesgo de complicaciones, aunque sí mejora el estado de salud bucal de la madre y puede minimizar riesgos para embarazos futuros. Además, el trauma generado en los tratamientos para la periodontitis podría contribuir a la diseminación de las bacterias a la circulación, aumentando los niveles de citoquinas proinflamatorias y así aumentando el riesgo de exposición del feto a infección e inflamación. Esta ineficacia puede ser porque los patógenos periodontales ya invadieron el tejido de la placenta previo al

tratamiento. El hecho de que intervenciones terapéuticas para la periodontitis durante el segundo trimestre de embarazo no logren prevenir la preeclampsia, el BPN y el PP sugiere que los patógenos colonizan la placenta durante el primer trimestre. Prevenir que los patógenos periodontales alcancen la placenta, tratando la periodontitis antes del embarazo pareciera ser un camino más seguro y efectivo para prevenir la aparición de periodontitis durante el embarazo <sup>(50)</sup>.

## Discusión

La Enfermedad Periodontal es una patología infecciosa muy prevalente en la cavidad bucal, la cual depende de la presencia de una flora bacteriana particular que se ve representada por diferentes tipos de microorganismos. A través de una rama particular de la Odontología como es la "Medicina Periodontal" esta se vincula con diferentes situaciones biológicas a nivel general como las enfermedades cardiovasculares, el parto prematuro y el bajo peso al nacer.

Ya Riché <sup>(34)</sup> en el año 2002 planteó que tanto en la periodontitis leve como en la periodontitis severa puede verse afectada la fecha del parto, siendo adelantada en ambas y con mayor presencia en los casos severos. Este aporte contrasta con Abati <sup>(67)</sup> por ejemplo, quien tras haber llevado a cabo un estudio no encontró una relación entre la enfermedad periodontal y las complicaciones en el embarazo.

Investigaciones desarrolladas por López et al. <sup>(35)</sup> demostraron que las mujeres embarazadas con Enfermedad Periodontal presentan casi tres veces mayor probabilidad de presentar parto prematuro o bajo peso al nacer, elemento que contrasta con estudios desarrollados por Castaldi <sup>(31)</sup> quién afirma que, habiendo evaluado el estado periodontal de mujeres que sufrieron partos pretérmino, preeclampsia y bajo peso al nacer, no hay asociación entre estos y la enfermedad periodontal.

Estudios de Offenbacher et al. <sup>(36)</sup>, mostraron una fuerte prevalencia del bajo peso al nacer y el parto prematuro en mujeres embarazadas con Enfermedad Periodontal leve y severa, diferente a lo evidenciado en un estudios de Muwazi y colaboradores que mostraron que solo había una relación significativa entre la recesión gingival y el bajo peso al nacer, pero que ningún otro parámetro de la enfermedad periodontal estaba relacionado significativamente con las complicaciones del embarazo <sup>(68)</sup>.

Al analizar los marcadores que permiten evidenciar elementos promotores de la inflamación existen estudios que muestran variaciones. Por ejemplo, Michalowicz et al. <sup>(69)</sup> midieron los niveles de marcadores inflamatorios en embarazadas con enfermedad periodontal, pero no se encontró una asociación entre los mediadores inflamatorios y el parto prematuro ni el bajo peso al nacer. Sin embargo, Escobar-Arregoces et al. realizaron un estudio con 46 personas a las que se les tomaron muestras de sangre para medir la cantidad de citoquinas, y se encontró una diferencia significativa, donde el grupo con alto riesgo de parto pretérmino presentaba mayor concentración de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$ . <sup>(26)</sup>

Santa Cruz et al <sup>(70)</sup> exploraron la relación entre embarazadas con y sin Enfermedad Periodontal, y no encontraron diferencia en relación al bajo peso al nacer y el parto prematuro, sin embargo Lee <sup>(42)</sup> en el año 2016 reportó que mujeres embarazadas con

periodontitis tenían una probabilidad 5,56 veces mayor de tener un parto pretérmino con preeclampsia que las mujeres sin periodontitis.

A nivel de la Enfermedad Periodontal existen diversos microorganismos que participan en la producción de la misma. Mientras autores como Vanterpool <sup>(51)</sup> le dan relevancia a *Porphyromonas Gingivalis* que es capaz de producir parto prematuro por vía indirecta, otros como Han <sup>(52)</sup> y Vander Haar <sup>(53)</sup> hacen recaer la participación en *Fusobacterium Nucleatum* como principal responsable en relación a estas complicaciones o consecuencias negativas del embarazo.

Fisher y colaboradores <sup>(50)</sup> también evidenciaron el rol de las *Fusobacterium Nucleatum* y cómo se articula con el parto prematuro y el bajo peso al nacer, sin embargo hay autores que amplían el espectro de microorganismos incluyendo además de los mencionados *T. forsythensis*, y *E. corrodens*, generando de esta manera un gradiente mayor de patógenos que podrían asociarse a las complicaciones o efectos que venimos analizando <sup>(9)</sup>.

A nivel experimental Fardini <sup>(61)</sup> y colaboradores, mediante la inyección de saliva y placa en la sangre, buscaron demostrar la posibilidad de invasión bacteriana a nivel placentario. Collins y colaboradores en cambio inyectaron endotoxinas de *Porphyromona Gingivalis* demostrando que estas también pueden provocar efectos adversos en el embarazo <sup>(62)</sup>. Tanto Ao y colaboradores <sup>(63)</sup> con *Porphyromona Gingivalis* y Bobetsis y colaboradores <sup>(2)</sup> con *Fusobacterium Nucleatum*, pudieron observar que ambas bacterias son capaces de generar inconvenientes en el embarazo, en especial el bajo peso al nacer y parto prematuro.

Al ir a la razón de las diferencias podríamos explicarlas por razones diversas, en tal sentido Bobetsis et al. <sup>(2)</sup> plantea que las diferencias en los resultados de los estudios pueden ser por el tipo de examinación, la calibración de los examinadores, la etapa de gestación al momento de la examinación y las diferentes definiciones de periodontitis que se usan <sup>(2)</sup>. Será un desafío generar nuevos estudios estandarizados que permitan superar los inconvenientes descritos.

## Conclusiones

Los elementos relevados nos han permitido evidenciar que existe una relación ampliamente estudiada entre la presencia de Enfermedad Periodontal y los efectos negativos del embarazo. Tanto la preeclampsia como el parto pretérmino y el bajo peso al nacer tienen una incidencia mundial importante y consecuencias severas, que van desde problemas en el desarrollo hasta la propia mortalidad del bebé y la madre.

Ya sea por la presencia de patógenos periodontales o por los mediadores inflamatorios que estos generan, la enfermedad periodontal sería capaz de desarrollar respuestas adversas y dañinas en los tejidos placentarios, pudiendo dar lugar a estas y otras complicaciones.

No hay evidencias suficientes que indiquen que el tratamiento de la enfermedad periodontal disminuya el riesgo de estas complicaciones, por lo tanto la prevención de la periodontitis debería ser la opción elegida por los profesionales de la salud bucal y

el equipo de salud en su conjunto para evitar estos efectos adversos. Asimismo, las dudas generadas en torno al tema, nos comprometen al desarrollo de otros estudios que permitan generar nuevos hallazgos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jagannathan R, Madapusi Balaji T, Varadarajan S, Bhuvanewari B, Venkatakrisnan C.J., Lakshmi Priya S, Rajendran S, Sayed M, Mugri M, Patil S. Linking periodontitis and adverse pregnancy outcomes through CD14+ and CD16+ monocytes. *Medical Hypotheses*. 2021.
2. Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M, Madianos PN. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontol 2000*. 2020.
3. Gare J, Kanoute A, Meda N, Viennot S, Bourgeois D, Carrouel F. Periodontal Conditions and Pathogens Associated with Pre-Eclampsia: A Scoping Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021.
4. Ishimwe J.A.. Maternal microbiome in preeclampsia pathophysiology and implications on offspring health. *Physiol Rep*. 2021.
5. Blanco E, Marin M, Nuñez L, Retamal E, Ossa X, Woolley KE, et al. Adverse pregnancy and perinatal outcomes in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica*. 2022.
6. Magee LA, Sharma S, Nathan HL, Adetoro OO, Bellad MB, Goudar S, et al. The incidence of pregnancy hypertension in India, Pakistan, Mozambique, and Nigeria: A prospective population-level analysis. *PLoS Med*. 2019.
7. Lopera-Rodríguez JA, Rocha-Olivera E. Preeclampsia: su asociación con infecciones periodontales y urinarias según trimestre del embarazo. *Rev CES Med*. 2016.
8. Beckers K.F., Sones J.L.. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019.
9. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol*. 2006
10. Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei E.E., Sprecher H, Ohel G. Evidence of Periopathogenic Microorganisms in Placentas of Women With Preeclampsia. *J Periodontol*. 2007.
11. A.M. Borzychowski, I.L. Sargent, C.W.G. Redman. Inflammation and pre-eclampsia. Elsevier. 2006.

12. Jajoo N.S., Shelke A.U., Bajaj R.S., Patil P.P, Patil M.A.. Association of periodontitis with pre term low birth weight – A review. Elsevier. 2020.
13. Saigal S, Doyle L.W.. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet. 2008.
14. Sanz M, Kornman K, and on behalf of working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Periodontol. 2013.
15. Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, Rengo G. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2019.
16. Romito G, Feres M, Gamonal J, Gomez M, Carvajal P, Pannuti C, Duque Duque A, Romanelli H, Rosing C, Aranguiz V, Freyhofer, Cavagni J, Fischer R, Figueiredo L, Carrer F, Malheiros Z, Stewart B, Sanz M, Ryan M. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America: LAOHA Consensus Meeting Report. Critical Review Periodontics. 2019.
17. Lorenzo Erro, S Epidemiología de la enfermedad periodontal en adultos uruguayos. Análisis de sus factores asociados individuales y contextuales. Estudio poblacional en Uruguay. [Tesis de doctorado. Internet] Montevideo: Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Medicina. 2018
18. Ye C, Kapila Y. Oral microbiome shifts during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Hormonal and Immunologic changes at play. Periodontol 2000. 2021.
19. Tanai A, Okamura H. The role of extracellular vesicles throughout normal pregnancy and in relation to oral bacteria. J Oral Biosci. 2021
20. Aagaard K, Ma J, Antony K.M., Ganu R1, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. Sci Transl Med. 2014.
21. Malmuthuge N, Griebel PJ. Fetal environment and fetal intestine are sterile during the third trimester of pregnancy. Veterinary Immunology and Immunopathology. 2018.
22. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. J Clin Periodontol. 2013.
23. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal Infection as a Possible Risk Factor for Preterm Low Birth Weight. J Periodontol. 1996.
24. Ye C, Katagiri S, Miyasaka N, Kobayashi H, Khemwong T, Nagasawa T, Izumi Y. The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: a longitudinal study in Japanese pregnant women. Springer. 2020.

25. Puertas A, Magan-Fernandez A, Blanc V, Revelles L, O'Valle F, Pozo E, León R, Mesa F. Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017.
26. Escobar-Arregoces F, Latorre-Uriza C, Velosa-Porras J, Roa-Molina N, Ruiz AJ, Silva J, Arias E, Echeverri J. Inflammatory response in pregnant women with high risk of preterm delivery and its relationship with periodontal disease: a pilot study. *Acta Odontol Latinoam*. 2018
27. Boggess K.A.. Choosing the Left Fork: Steven Offenbacher and Understanding Maternal Periodontal Disease and Adverse Pregnancy Outcomes. *Journal of Periodontology*. 2020.
28. Saadaoui M, Singh P, Khodor SA. Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship. *Journal of Reproductive Immunology*. 2021.
29. Borgo PV, Rodrigues VAA, Feitosa ACR, Xavier KCB, Avila-Campos MJ. Association between periodontal condition and subgingival microbiota in women during pregnancy: a longitudinal study. *Journal of Applied Oral Science*. 2014.
30. Lin W, Jiang W, Hu X, Gao L, Ai D, Pan H, Niu C, Yuan K, Zhou X, Xu C and Huang Z. Ecological Shifts of Supragingival Microbiota in Association with Pregnancy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018.
31. Castaldi JL, Bertin MS, Giménez F, Lede R. Enfermedad periodontal: ¿es factor de riesgo para parto pretérmino, bajo peso al nacer o preeclampsia? *Rev Panam Salud Publica*. 2006.
32. Katz J, Chegini N, Shiverick K.T., Lamont R.J. Localization of *P. gingivalis* in Preterm Delivery Placenta. *J Dent Res*. 2009.
33. Gursoy M, Pajukanta R, Sorsa T, Kononen E. Clinical changes in periodontium during pregnancy and post-partum. *J Clin Periodontol* 2008.
34. Riché E.L., Boggess K.A., Lief S., Murtha A.P., Auten R.L., Beck J.D., Offenbacher S. Periodontal Disease Increases the Risk of Preterm Delivery Among Preeclamptic Women. *Ann Periodontol*. 2002.
35. López N.J., Smith P.C., Gutierrez J. Higher Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight in Women with Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2002.
36. Offenbacher S, Lief S, Boggess K.A., Murtha A.P., Madianos P.N., Champagne C.M.E., McKaig R.G., Jared H.L., Mauriello S.M., Auten Jr R.L., Herbert W.N.P., Beck J.D.. Maternal Periodontitis and Prematurity. Part I: Obstetric Outcome of Prematurity and Growth Restriction. *Ann Periodontol*. 2001.
37. Bosnjak A, Relja T, Vucicevic-Boras V, Plasaj H, Plancak D. Pre-term delivery and periodontal disease: a case-control study from Croatia. *J Clin Periodontol*. 2006.

38. Agueda A, Ramón JMa , Manau C, Guerrero A, Echeverría JJ. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol.* 2008.
39. Romero B.C., Chiquito C.S., Elejalde L.E., Bernardoni C.B.. Relationship Between Periodontal Disease in Pregnant Women and the Nutritional Condition of Their Newborns. *J Periodontol.* 2002.
40. Radochova V, Kacerovska Musilova I, Stepan M, Vescicik P, Slezak R, Jacobsson B, Kacerovsky M. Periodontal disease and intra-amniotic complications in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018.
41. Nabet C, Lelong N, Colombier M-L, Sixou M, Musset A-M, Goffinet F, Kaminski M. Maternal periodontitis and causes of preterm birth: the case-control Epipap study. *J Clin Periodontol.* 2010.
42. Lee H-J, Ha J-E, Bae K-H. Synergistic effect of maternal obesity and periodontitis on preterm birth in women with pre-eclampsia: a prospective study. *J Clin Periodontol* 2016.
43. Boggess K.A., Berggren E.K., Koskenoja V, Urlaub D, Lorenz C. Severe Preeclampsia and Maternal Self-Report of Oral Health, Hygiene, and Dental Care. *J Periodontol.* 2013.
44. Boggess K.A., Lieff S, Murtha A.P., Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal Periodontal Disease Is Associated With an Increased Risk for Preeclampsia. Elsevier. 2003.
45. Opsjon S.L., Wathen N.C., Tingulstad S, Wiedswang G, Sundan A, Waage A, Austgulen R. Tumor necrosis factor, interleukin-1, and interleukin-6 in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993.
46. Parthiban PS, Mahendra J, Logaranjani A. Association between specific periodontal pathogens, Toll-like receptor-4, and nuclear factor-κB expression in placental tissues of pre-eclamptic women with periodontitis. *J Invest Clin Dent.* 2017.
47. Mohr S, Amylidi-Mohr SK, Stadelmann P, Sculean A, Persson R, Eick S, Surbek DV. Systemic Inflammation in Pregnant Women With Periodontitis and Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Prospective Case-Control Study. *Front Immunol.* 2019.
48. Wu M, Ye C, Li H, Yang X, Zhu S, Zhou F, Hao Y, Chen S, Jiang S. A Nested Case-Control Study of the Relationship between Salivary Inflammatory Mediators, Periodontal Parameters, and Preterm Birth in a Chinese Population. *BioMed Research International.* 2022.
49. S. Offenbacher, H.L. Jared, P.G. O'Reilly, S.R. Wells, G.E. Salvi, H.P. Lawrence, S.S. Socransky, J.D. Beck. Potential Pathogenic Mechanisms of Periodontitis Associated Pregnancy Complications. *Annals of Periodontology.* 1997.

50. Fischer LA, Demerath E, Bittner-Eddy P, Costalonga M. Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link. *Am J Obstet Gynecol*. 2019.
51. Vanterpool S.F., Been J.V., Houben M.L., Nikkels P.G.J., De Krijger R.R., Zimmermann L.J.I., Kramer B.W., Progulske-Fox A, Reyes L. Porphyromonas gingivalis within Placental Villous Mesenchyme and Umbilical Cord Stroma Is Associated with Adverse Pregnancy Outcome. *Plos One*. 2016.
52. Han Y.W., Redline R.W., Li M, Yin L, Hill G.B., McCormick T.S.. Fusobacterium nucleatum Induces Premature and Term Stillbirths in Pregnant Mice: Implication of Oral Bacteria in Preterm Birth. *Infection and Immunity*. 2004.
53. Vander Haar E.L., Sob J, Gyamfi-Bannerman C, Han Y.W. Fusobacterium nucleatum and adverse pregnancy outcomes: Epidemiological and mechanistic evidence. *Anaerobe*. 2018.
54. Mahendra J, Mahendra L, Mugri MH, Sayed ME, Bhandi S, Alshahrani RT, Balaji TM, Varadarajan S, Tanneeru S, P ANR, Srinivasan S, Reda R, Testarelli L, Patil S. Role of Periodontal Bacteria, Viruses, and Placental mir155 in Chronic Periodontitis and Preeclampsia-A Genetic Microbiological Study. *Curr Issues Mol Biol*. 2021.
55. Steel J.H., Malatos S, Kennea N, Edwards A.D., Miles L, Duggan P, Reynolds P.R., Feldman R.G., Sullivan M.H.F.. Bacteria and Inflammatory Cells in Fetal Membranes Do Not Always Cause Preterm Labor. *International Pediatric Research Foundation*. 2005.
56. V Blanc, F O'Valle, E Pozo, A Puertas, R León, F Mesa. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients. *Oral Diseases*. 2015.
57. Swati P, Thomas B, Vahab S.A., Kapaettu S, Kushtagi P. Simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012.
58. Heusler M, Einkenkel R, Ehrhardt J, Muzzio DO, Zygmunt M. Low Abundance Fusobacterium Nucleatum Supports Early Pregnancy Development – An In Vitro Study. *Front. Immunol*. 2021.
59. Ye C, Kobayashi H, Katagiri S, Miyasaka N, Takeuchi Y, Kuraji R, Izumi Y. The relationship between the anti-Porphyromonas gingivalis immunoglobulin G subclass antibody and small for gestational age delivery: a longitudinal study in pregnant Japanese women. *Int Dent J*. 2020
60. Madianos P.N., Lieff S, Murtha A.P., Boggess K.A., Auten Jr. R.L., Beck J.D., Offenbacher S. Maternal Periodontitis and Prematurity. Part II: Maternal Infection and Fetal Exposure. *Ann Periodontol*. 2001.
61. Fardini Y, Chung P, Dumm R, Joshi N, Han Y.W.. Transmission of Diverse Oral Bacteria to Murine Placenta: Evidence for the Oral Microbiome as a Potential Source of Intrauterine Infection. *Infection and Immunity*. 2010.

62. Collins J.G., Smith M.A., Arnold R.R., Offenbacher S. Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide on Pregnancy Outcome in the Golden Hamster. *Infection and Immunity*. 1994.
63. Ao M, Miyauchi M, Furusho H, Inubushi T, Kitagawa M, Nagasaki A, et al. Dental Infection of *Porphyromonas gingivalis* Induces Preterm Birth in Mice. *Plos One*. 2015.
64. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros S.P., Kevin Moss K, Barrow D.A., Hefti A, Beck J.D.. Effects of Periodontal Therapy During Pregnancy on Periodontal Status, Biologic Parameters, and Pregnancy Outcomes: A Pilot Study. *J Periodontol*. 2006.
65. López N.J., Smith P.C., Gutierrez J. Periodontal Therapy May Reduce the Risk of Preterm Low Birth Weight in Women With Periodontal Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*. 2002.
66. Newnham J.P., Newnham I.A., Ball C.M., Wright M, Pennell C.E, Swain J, Doherty D.A.. Treatment of Periodontal Disease During Pregnancy A Randomized Controlled Trial. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2009.
67. Abati S, Villa A, Cetin I, Dessole S, Lugliè P.F., Strohmer L, Ottolenghi L, Campus G.G.. Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes. A multicentric epidemiologic study. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012.
68. Muwazi et al.: Periodontal conditions, low birth weight and preterm birth among postpartum mothers in two tertiary health facilities in Uganda. *BMC Oral Health* 2014.
69. Michalowicz B.S., Novak M.J., Hodges J.S., DiAngelis A, Buchanan W, Papapanou P.N., Mitchell D.A., Ferguson II J.E., Lupo V, Bofill J, Matseoane S, Steffen M, Ebersole J.L.. Serum Inflammatory Mediators in Pregnancy: Changes Following Periodontal Treatment and Association with Pregnancy Outcomes. *J Periodontol*. 2009.
70. Santa Cruz I, Herrera D, Martin C, Herrero A, Sanz M. Association between periodontal status and pre-term and/or low-birth weight in Spain: clinical and microbiological parameters. *J Periodont Res* 2013.