

La enfermedad periodontal inflamatoria crónica en el contexto de la respuesta inmune en el embarazo

Chronic Inflammatory Periodontal Disease in The Context of Immune Response in Pregnancy

Yunaydis Tamayo Ávila^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0628-3884>

Jacqueline Medrano Montero² <https://orcid.org/0000-0001-8631-5991>

Maricelys Leonor Martínez Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-9007-9271>

¹Facultad de Ciencias Médicas de Holguín. Clínica Estomatológica Docente “Mario Pozo Ochoa”. Holguín, Cuba.

²Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yunaydist@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: Durante el embarazo la respuesta inmune experimenta ajustes, atendiendo en su mayoría a preservar el nuevo ser en desarrollo. En este proceso intervienen de forma importante las hormonas sexuales.

Objetivo: Describir la repuesta inmune en el embarazo y su relación con la patogenia de la enfermedad periodontal inflamatoria crónica.

Métodos: Se realizó una búsqueda de la bibliografía publicada en los últimos diez años, tanto en idioma inglés como español. Para ello se revisaron las siguientes bases de datos y artículos: SciELO (126), Scopus (31) y Web de la ciencia (101). Se relacionaron las diferencias en los mecanismos de respuesta inmune frente a la agresión a nivel periodontal durante el embarazo. Se observó que los estrógenos y la progesterona son las hormonas sexuales más estudiadas involucradas en dichos cambios.

Conclusiones: Las evidencias científicas apuntan a una auténtica disminución de los mecanismos de defensa inmune en los tejidos periodontales en estrecha relación con los incrementos de las hormonas estrógenos y progesterona en el embarazo. La

inmunosupresión registrada en las embarazadas acentúa la importancia de un riguroso control de los factores de riesgo de la enfermedad a lo largo del período gestacional, y con anterioridad al mismo.

Palabras clave: enfermedad periodontal; inmunidad y embarazo; hormonas sexuales.

ABSTRACT

Introduction: During pregnancy, the immune response undergoes adjustments, mostly aimed at preserving the new being in development. Sex hormones play an important role in this process.

Objective: To describe the immune response in pregnancy and its relationship with the pathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease.

Methods: A search of the bibliography published in the last ten years was carried out, both in English and Spanish. Databases and articles were reviewed from SciELO (126), Scopus (31) and Web of Science (101). Differences in immune response mechanisms against periodontal aggression during pregnancy were related. Estrogens and progesterone were found to be the most studied sex hormones involved in such changes.

Conclusions: The scientific evidence points to a real decrease in the immune defense mechanisms in the periodontal tissues in close relation to the increases in the hormones estrogen and progesterone in pregnancy. The immunosuppression recorded in pregnant women emphasizes the importance of rigorous control of the risk factors of the disease throughout the gestational period, and prior to it.

Keywords: periodontal disease; immunity and pregnancy; sex hormones.

Recibido: 05/11/2021

Aceptado: 20/12/2021

Introducción

La enfermedad periodontal inflamatoria crónica (EPIC) es una patología de etiología múltiple, iniciada por la microbiota patógena que habita en el biofilm o biopelícula que prolifera dentro del surco gingival. Los productos bacterianos son responsables de la activación del sistema inmune por medio de la respuesta inflamatoria local.^(1,2)

La presencia de microorganismos es determinante en el inicio de la enfermedad periodontal, pero su crecimiento dentro del surco está influenciado por factores locales y generales que determinan el desarrollo final de enfermedad.^(1,2,3)

Un criterio defendido en la actualidad contempla que la EPIC es el resultado de la ruptura del equilibrio en la interacción entre la agresión microbiana y la respuesta defensiva del hospedero, cuyo camino sería regido por un aumento de la colonización bacteriana, una disminución del sistema inmune, o de ambos.^(2,3)

Algunos autores consideran pertinente contemplar la gingivitis como una reacción fisiológica frente a los productos de la placa bacteriana en lugar de una entidad patológica. La periodontitis sería entonces el resultado de un mecanismo de defensa ineficiente.^(2,3)

Esta concepción acrecienta el papel que desempeña en la evolución de la enfermedad la presencia de factores sistémicos relacionados con la disminución de la capacidad defensiva de los tejidos periodontales, como es el caso del período de embarazo. Durante el mismo la respuesta inmune experimenta ajustes, dirigidos en su mayoría a preservar el nuevo ser en desarrollo.^(4,5,6,7,8,9)

Para comprender con mayor exactitud los planteamientos de la literatura científica, en relación con los acontecimientos que sustentan el hecho de que las embarazadas son más propensas a desarrollar la EPIC, a partir de su capacidad de respuesta inmune, se hizo una revisión de los criterios más actualizados, los cuales deben ser de utilidad para el actuar de los profesionales de la estomatología. Por tal motivo, fue el objetivo de la investigación describir la respuesta inmune en el embarazo y su relación con la patogenia de la enfermedad periodontal inflamatoria crónica.

Métodos

Se realizó una búsqueda de la bibliografía publicada en los últimos diez años, tanto en idioma inglés como español. se revisaron bases de datos donde se encontró el siguiente número de trabajos, tanto en idioma inglés como español: SciELO (126), Scopus (31) y Web de la ciencia (101).

Análisis y síntesis de la información

Las hormonas sexuales

En la modulación del sistema inmune durante el embarazo intervienen de forma importante las hormonas sexuales (HS). Se plantea que las hormonas son capaces de inducir cambios en la respuesta de los tejidos periodontales por medio de receptores intracelulares presentes en diferentes células del periodonto (células diana), los cuales regulan la expresión génica, tras el reconocimiento y unión específica a la recepto hormona. En tal sentido, los estrógenos y la progesterona son las HS más estudiadas. Se ha mencionado también la influencia de los andrógenos y la gonadotropina coriónica, aunque el rol de estas últimas no está suficientemente esclarecido.^(5,10,11,12,13,14)

Respuesta inmunitaria innata en el medio bucal

La primera línea de defensa en la cavidad bucal integrante de la inmunidad innata son las mucosas y la saliva. Adicionalmente, la acción de competencia ecológica que produce la microbiota que permanece en cada individuo produce un efecto beneficioso al impedir la adhesión y multiplicación de otros microorganismos potencialmente patógenos para el ser humano.⁽¹⁵⁾

Saliva y mucosas

Incluidos en la saliva se encuentran inmunoglobulinas y proteínas con capacidad microbicida como la lisozima y la lactoperoxidasa, que ocasiona oxidación de bacterias susceptibles. En el medio gingival existen células de defensa, entre ellas macrófagos y neutrófilos, además anticuerpos (IgG, IgA, IgM), y factores del complemento procedentes del suero.⁽¹⁵⁾

Durante el embarazo, la composición salival se encuentra alterada. Se ha registrado la disminución de las cantidades de lisozima salival, la acción reguladora de los ácidos producidos por las bacterias se altera, lo cual promueve el crecimiento y cambios en las poblaciones de microorganismos. La mucosa oral de la embarazada se muestra con frecuencia reseca y se produce sialorrea para evitar las náuseas. La dieta deficiente en hierro, vitamina B12, y vitamina C carece de los beneficios de estos elementos y propicia la inflamación y el sangramiento de las encías.^(16,17,18)

Influencia de las HS en las barreras naturales

Además del efecto descrito de los estrógenos sobre la peroxidasa salival, se plantea que la misma tiene capacidad de estimular la proliferación del epitelio gingival el incremento de las profundidades de sondaje / pseudobolsas. Se plantea que es responsable del incremento de la queratinización de la mucosa oral y el epitelio gingival, sin embargo, se

ha observado que produce la disminución de la queratinización a nivel del margen gingival.^(10,19,20)

La progesterona se reconoce como responsable de la disminución de la producción de colágeno, en tanto los estrógenos bloquean su degradación e inducen la proliferación de fibroblastos.^(10,21,22)

Se estima que los estrógenos y la progesterona aumentan el índice del metabolismo del folato en la mucosa oral. El folato se requiere para mantenimiento del tejido blando, el metabolismo creciente podría agotar los almacenes de folato e inhibir la reparación del tejido.⁽⁸⁾

Nápoles⁽¹⁶⁾ describió que las HS actúan sobre los mastocitos gingivales y provocan la liberación de histamina y enzimas proteolíticas que pudieran influir en la respuesta aumentada frente a la agresión local.

Células fagocitarias

Los principales fagocitos son los neutrófilos y los monocitos/macrófagos. Los neutrófilos funcionan como fagocitos de forma rápida, sin embargo, frente agentes que no pueden ingerir se degranulan, y forman mallas de proteínas antibacterianas que sirven de trampa para los patógenos.⁽⁴⁾

Los macrófagos provienen de los monocitos sanguíneos y cumplen varias funciones: al inicio producen mediadores inflamatorios de la fase aguda (M1), fagocitan los microorganismos opsonizados o no, los neutrófilos apoptóticos y el tejido necrótico. Luego presentan los anticuerpos a los linfocitos T que los activan a través del interferón (IFN γ) y finalmente se convierten en antiinflamatorios (M2) y producen citocinas supresoras (IL11 y TGF β), además, participan en la reparación hística.⁽⁴⁾ Según Hurjui,⁽²³⁾ el inhibidor activador del plasminógeno tipo 2 (PAI 2) producido por los macrófagos es un importante inhibidor de las proteólisis de los tejidos y tiene múltiples funciones. Las mujeres con baja respuesta inflamatoria a la placa dentobacteriana tienen alta concentración de PAI 2, el cual probablemente proteja el tejido conectivo contra la excesiva desintegración. El incremento de los síntomas inflamatorios durante el embarazo es asociado con los bajos niveles de PAI 2 en el fluido gingival.⁽²³⁾

Las HS suprimen la producción de leucocitos, disminuyen la quimiotaxis de los neutrófilos y aumentan la fagocitosis de macrófagos. Se ha descrito que la progesterona reduce la producción de citoquinas proinflamatorias en respuesta a antígenos bacterianos en macrófagos y disminuye el estallido oxidativo en los monocitos.^(24,25)

Células asesinas naturales o *natural killer* (NK)

Las NK se parecen a los linfocitos T (expresan moléculas CD2 y matan los patógenos por similares mecanismos que los linfocitos T citotóxicos). También tienen semejanzas con los macrófagos pues, aunque no fagocitan, y presentan receptores Fc para las inmunoglobulinas. Las citocinas INF α / β y la IL12 intervienen en su activación. Las NK eliminan células infectadas por virus y tumores que alteran la expresión MPP- I en su superficie.⁽⁴⁾

Las NK son las células inmunológicas más abundantes en la interface materno fetal, representan aproximadamente 70 % de todas las células inmunológicas en ese tejido, se plantea que un balance inapropiado de células NK reguladoras y citotóxicas podría contribuir a desarrollar preeclamsia o abortos recurrentes, sin embargo, su participación en la defensa a nivel periodontal no está suficientemente documentada. Se plantea que las NK en sangre periférica expresan CD16, receptor FcR y III A las que son requeridas para llevar a cabo la respuesta citotóxica mediada por células dependientes de anticuerpos.^(4,5)

Microrganismos

Se ha observado un aumento de microorganismos periodontopatógenos durante el embarazo en comparación con la situación observada postparto. En este caso existen evidencias de incremento en la población de *P gingivalis*, *P intermedia*, *P nigrescens*, *Tannerella forsythia*, *Parvimonas micra*, *Campylobacter rectus* y *Fusobacterium nucleatum*. Otros autores reflejan en el embarazo un aumento de patógenos como el *E corrodens* y el *A. actinomycetemcomitans*.^(26,27,28)

Nápoles⁽¹⁶⁾ describió que el aumento de la progesterona y el estradiol en el plasma durante el embarazo pudieran favorecer el incremento del patógeno periodontal *Prevotella intermedia*, debido a que los mismos pueden ser sustitutos ideales de la vitamina K y de la naptoquinona, nutrientes esenciales de dicho microorganismo.

Los antígenos bacterianos como los lipopolisacáridos y endotoxinas, una vez ingresados al tejido periodontal desencadenan una respuesta inflamatoria a través de la producción de citocinas proinflamatorias que a su vez promueven la liberación de enzimas tisulares responsables de la destrucción extracelular y del hueso alveolar.⁽²⁹⁾

El sistema inmune humano reconoce los microorganismos patógenos a través de proteínas solubles y de superficie presentes en las células de defensa denominadas Receptores de Reconocimiento de Patrones (RRP), y hacen alusión a secuencias importantes codificadas en la línea germinal de los patógenos, que el sistema de defensa humano ha tomado como moléculas de reconocimiento. Estos son los Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PMAP). Los RRP cumplen la función de moléculas complementarias a los PMAP.^(8,30)

Inflamación

La reacción inflamatoria en los tejidos periodontales comienza con dilatación en capilares y vénulas. Las brechas entre las células endoteliales capilares producen incremento de la permeabilidad vascular hacia los tejidos, con exudado de leucocitos y proteínas (anticuerpos locales). Los leucocitos polimorfonucleares migran por un gradiente quimiotáctico hacia el surco gingival, atraídos fundamentalmente por fracción del complemento, sistemas de quinina, ácido araquidónico e interleucina-8. Se encuentran además en el tejido conectivo algunos macrófagos y linfocitos T. Se reduce el contenido de colágeno en la porción inflamada.⁽⁴⁾

En dependencia de la respuesta del hospedero la lesión pudiera resolverse rápidamente, o por el contrario, evolucionar hacia una lesión inflamatoria cónica.⁽⁴⁾

La inflamación crónica se caracteriza por la acentuación de la reacción celular inflamatoria con infiltrado leucocitario y de linfocitos T en el tejido conectivo, surco gingival y en el epitelio de unión. Este último puede comenzar a presentar prolongaciones o rebordes epiteliales, se intensifica la destrucción del colágeno, se incrementa el número de linfocitos B, y se produce un aumento de la actividad colagenolítica.⁽⁴⁾

La lesión gingival con predominio de células B puede permanecer por años en personas competentes inmunológicamente, de lo contrario, continuaría una mayor destrucción del tejido conectivo y del cemento, así como la reabsorción del hueso alveolar, ulceración del epitelio de la bolsa y del epitelio de unión, con migración apical de este último, desde el límite amelodentinario que forma la bolsa real. Pueden observarse períodos cíclicos de actividad.⁽¹⁵⁾

La mayoría de las respuestas inflamatorias son autolimitadas bajo condiciones fisiológicas normales, lo que restringe la destrucción de los tejidos del huésped. La apoptosis de los leucocitos es uno de estos mecanismos que detienen la respuesta inflamatoria.^(4,15)

Existen coincidencias entre numerosos autores en describir que en el embarazo los cambios inflamatorios mencionados se limitan a la encía. En cuanto al efecto sobre los niveles de inserción periodontal, se sugiere que probablemente requiere de un estado inflamatorio crónico que supere los nueve meses de embarazo.^(9,12,31,32,33,34)

Mediadores de la inflamación

Los cambios que se producen tanto a nivel celular como vascular en el proceso de inflamación, ya sea en sus variantes aguda o cónica, están mediadas por factores

químicos que proceden del plasma o de las células, una vez que los mismos son activados por el estímulo inflamatorio.⁽¹⁵⁾

Los principales mediadores de la inflamación crónica, incluida la periodontitis, son las citocinas proinflamatorias interleucina IL1, factor de necrosis tumoral alfa TNF- alfa e interferón gamma IFN γ . Además, cuando se encuentran en niveles elevados las interleucinas IL6 e IL8, PgE2 y las metaloproteinasas se consideran también mediadores de la acción destructiva del periodonto en procesos patológicos. Por otra parte la acción antiinflamatoria es atribuible a mediadores como la IL4, IL10, factor transformador del crecimiento alfa (TGF alfa), la interleucina-1 receptor antagonista (IL1-Ra), así como el inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMPs), los cuales se relacionan con la conservación del periodonto sano.^(8,15)

Sistema de coagulación

El sistema de la coagulación y el proceso inflamatorio están estrechamente relacionados. El sistema de la coagulación se divide en dos vías que confluyen en la activación de la trombina y la formación de fibrina.⁽⁴⁾

La trombina activada por el sistema de coagulación a partir de la protombina precursora, fragmenta el fibrinógeno soluble circulante para generar un coágulo insoluble de fibrina con propiedades inflamatorias que dan lugar al aumento de la adhesión leucocitaria y en la proliferación de fibroblastos.⁽⁴⁾

La activación de la proteasa de la coagulación (factor X) actúa como mediador de la inflamación aguda y causa un aumento de la permeabilidad vascular y de la exudación leucocitaria.⁽⁴⁾

En el embarazo se producen alteraciones en los niveles de factores de la coagulación. Se plantea que se incrementan los factores VII, VIII, IX, X y I, y los sistemas anticoagulantes del plasma (antitrombina III, proteína C y proteína S) están reducidos, lo cual explica que durante el embarazo exista un estado de hipercoagulabilidad sanguínea.⁽¹⁸⁾

El sistema fibrinolítico regula la proteólisis pericelular, por lo que juega un papel importante en las reacciones inflamatorias. Esto puede facilitar el fracaso del tejido conectivo y propagar las lesiones inflamatorias.⁽⁴⁾

Parece ser que la progesterona altera el equilibrio del sistema fibrinolítico, por lo que facilita las reacciones antes descritas.⁽⁸⁾

Se ha observado que la inflamación durante el embarazo no aumenta el metabolismo de la progesterona, como ocurre en mujeres no embarazadas, por otro lado, la conversión

de estroma en estradiol (estrógeno activo) es mayor en los tejidos afectados por gingivitis crónica, lo cual podría derivar en inmunosupresión y prevención de la reacción aguda a la presencia de placa, lo que permite entonces el tipo de respuesta inflamatoria crónica con apariencia exagerada de inflamación de la gingiva.⁽²³⁾

El exudado inflamatorio es resultado de la alteración en la microcirculación generada por la liberación de sustancias químicas como la histamina. Este hecho acrecienta el número de células y componentes químicos con potencial de lesionar los tejidos. La inflamación en el epitelio de unión permite que el fluido gingival aumente en el surco gingival.⁽¹⁵⁾

Un efecto reconocido de la progesterona es el aumento de la permeabilidad vascular y del exudado gingival. En este sentido, *Herane*⁽⁸⁾referenció un estudio realizado por Lindhe y otros, los cuales reportaron que la administración repetida de estrógeno y progesterona a perros con gingivitis crónica causó un aumento en la cantidad de exudado gingival. Mencionó además, los resultados de *Hugoson*, quien encontró 54 % más de fluido cervicular en embarazadas, al compararlo con el grupo control constituido por mujeres después del parto.⁽⁸⁾

El aumento de los niveles de PG ha sido correlacionado con altas concentraciones plasmáticas de las HS. La PGE₂ suprime la producción de IL-1 por los monocitos, por lo cual se piensa que las hormonas sexuales también podrían modificar la producción de IL-1 al regular la producción de PGE₂.⁽¹⁰⁾

Inmunidad adquirida

La inmunidad adaptativa se compone de linfocitos, cuyos productos son los linfocitos sensibilizados, y los anticuerpos. Los dos tipos de inmunidad adaptativa son: inmunidad celular (linfocitos T) e inmunidad humoral (linfocitos B), ambos con importante participación en el proceso de inflamación, como se comentó con anterioridad.⁽⁴⁾

Los linfocitos cooperadores generan activación de otras células, se subdividen en Th₁, células inflamatorias que activan macrófagos que a su vez destruyen bacterias intravesiculares, y los Th₂, células T cooperadoras que activan linfocitos B para la producción de anticuerpos.⁽⁴⁾

La modulación de la respuesta inmunitaria adaptativa se produce en función de lograr tolerancia al embrión, el cual presenta genéticamente características paternas. Esta tolerancia materna según *Areas*,⁽⁵⁾ es en parte regulada por células T reguladoras (Treg), una subpoblación única de células T CD4⁺ CD25⁺ que son potentes supresores de la generación y función efectora de la respuesta inmune inflamatoria mediada

celularmente. Además, es catalogado como muy importante el mantenimiento en la madre de un adecuado balance de citocinas Th₁/Th₂ de células T.⁽¹⁰⁾

La conservación del embarazo está ligada a una elevada inmunidad humoral, protectora para el feto tipo Th₂ (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), en tanto una exagerada inmunidad mediada por células tipo Th₁ (IL-2, IL-3, IFN γ TNF α) está ligada al rechazo y aborto.⁽⁵⁾

Las células Th₂ estimulan la producción de IgE e IgG1 y las Th₁ promueven la síntesis de IgG2. Estas linfocinas pueden actuar como factores de crecimiento autocrino o inhibidores recíprocos de tipo celular opuesto.⁽⁵⁾

La progesterona, especialmente en altas concentraciones durante el embarazo, participa en la reducción de la respuesta inmune en la proximidad de la placenta.⁽⁵⁾

La progesterona suprime la proliferación, a la vez que aumenta la apoptosis de linfocitos B y T, inhibe la producción de anticuerpos y reduce las citocinas de tipo Th₁. Además, la progesterona bloquea la proliferación de linfocitos estimulados por mitógenos. Los estrógenos aumentan los linfocitos Treg, aumentan las citocinas tipo Th₂, reducen el número de linfocitos cooperadores TCD4⁺ y citotóxicos TCD8⁺ y, además, incrementan la actividad de los linfocitos B y la producción de IgM e IgG^(8,10)

Las evidencias científicas apuntan a una auténtica disminución de los mecanismos de respuesta inmune en los tejidos periodontales en estrecha relación con los incrementos de las hormonas estrógenos y progesterona en el embarazo.

La inmunosupresión registrada en las embarazadas acentúa la importancia de un riguroso control de los factores de riesgo de la enfermedad a lo largo del período gestacional, y con anterioridad al mismo.

En mujeres sanas, antes de la concepción, la respuesta inmune generada en el embarazo parece ser efectiva para evitar el progreso de la enfermedad periodontal inflamatoria crónica hasta el establecimiento de lesiones profundas del periodonto.

Referencias bibliográficas

1. Carranza FA, Sznajde NG. Compendio de periodoncia. 5 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1996.

2. Sarduy Bermúdez M, González Díaz ME, De la Rosa Samper H, Morales Aguiar DR. Etiología y patogenia de la enfermedad periodontal inmunoinflamatoria crónica. En: González Díaz ME. Compendio de periodoncia. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.
3. Toledo Pimentel BF, Hidalgo Mesa C, Veitia Cabarrocas F, Carrandi García K, Torres Cárdenas R. Curso sobre la relación entre enfermedad periodontal inflamatoria crónica y alteraciones sistémicas. EDUMECENTRO. 2017 [acceso 14/02/2021];9(2):110-23. Disponible en: <http://iah.bmn.sld.cu/cgi-bin/wxis.exe/iah/>
4. Guyton AC. Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas. En: Tratado de fisiología médica. 11 ed. Madrid: Elsevier Saunders; 2006.
5. Areas ME, Villegas J. Avances en Inmunidad Gestacional. Int. J. Morphol. 2010. [acceso 05/02/2021];28(3):713-8. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v28n3/art09.pdf>
6. Lorenzo-Pouso AI, Pérez-Sayáns M, González-Palanca S. Relación entre la salud gingival en las gestantes con complicaciones obstétricas. Madrid, España: Elsevier; 2017. [acceso 26/07/2021]. Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
7. Escobar-Arregoces F, Latorre-Uriza C, Velosa-Porras J, Roa-Molina N, Ruíz AJ, Silva J, *et al.* Inflammatory response in pregnant women with high risk of preterm delivery and its relationship with periodontal disease: a pilot study. Acta Odontol Latinoa. 2018 [acceso 26/07/2021];31(1):53-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30030564>
8. Herane M, Godoy C, Herane P. Enfermedad periodontal y embarazo. Revisión de la literatura. Rev. Med. Clin. Condes. 2014 [acceso 14/02/2021];25:936-43. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-enfermedad-periodontal-embarazo-revision-literatura-S0716864014706418>
9. Martínez-Martínez AC. Llerena ME, Peñaherrera-Manosalva MS. Prevalencia de enfermedad periodontal y factores de riesgo asociados. Dom. Cien. 2017;3(1):99-108. DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dom.cien.pocaip.2017.3.1.99-108>
10. Fajardo Puig ME, Rodríguez Reyes O, Rodríguez Bacallao A. Las hormonas sexuales femeninas y su relación con la enfermedad periodontal. MEDISAN. 2017 [acceso 06/04/2021];21(1):108. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000100013

11. Ventoso Vallejo E. Enfermedad periodontal y embarazo. Gaceta Dental. 2021 [acceso 26/07/2021]. Disponible en: <https://gacetadental.com/2019/02/enfermedad-periodontal-y-embarazo-84470/>
12. Hechavarría-Martínez B, Ruíz L, Nuñez L, Pérez-Pérez Y, Pons-Hechavarría L. Manifestaciones periodontales en gestantes del Hogar materno “Vilma Espín” del policlínico 30 de noviembre, 2016. Kiru. 2020;17(3):123-8. DOI: <https://doi.org/10.24265/kiru.2020.v17n3.2>
13. Gokmen AF, Kutuk N, Aydin S, Adanir I, Seda A, Bademler N. Dental health dispositions of pregnant women: A survey from a hospital clinic in Istanbul. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2017.1306837>
14. González-Jaranay M, Téllez L, Roa-López A, Gómez-Moreno G, Moreu G. Periodontal status during pregnancy and postpartum. PLoS ONE 2017;12(5). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178234>
15. Pérez Ruíz A. El Estomatólogo y su relación con el dolor y la sangre. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.
16. Nápoles D, Soto IB, Vizcay NL, Berenguer JA. Estado de salud periodontal en embarazadas del Hogar Materno Este de Santiago de Cuba. 16 de Abril. 2018;57(267):13-19. Disponible en: <http://www.rev16deabril.cu/index.php/16-04/artcle/view/591>
17. Sánchez Montero B, Montero Padrón Z, Pons López Y. Caracterización de la salud bucodental en gestantes del Área II del municipio Cienfuegos. Medisur. 2017 [acceso 18/04/2021];15(5). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur>
18. Araujo Figueiredo CS, Gonçalves Carvalho RC, Costa Cantanhede AL, Abreu Fonseca ÉB, Fontoura Nogueira da Cruz T, Fontoura Nogueira da Cruz MC. Systemic alterations and their oral manifestations in pregnant women. Obstet. Gynaecol. Res. 2017;43(1):16-22. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13150>
19. Ruíz Candina HJ, Herrera Batista AJ, Padrón Fonte ET. Enfermedad periodontal en gestantes del primer y tercer trimestre del embarazo. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2018 [acceso 26/07/2021];37(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002018000200003
20. Chávez Fernández M, Díaz del Mazo L, Santos Toledo L, Urgellés Pérez Y, Lafita Lobaina YM. Aspectos clínicos y epidemiológicos en embarazadas con enfermedad

- Gingival. MEDISAN. 2017 [acceso 08/04/2021];21(12). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n12/san092112.pdf>
21. Rodríguez Sotomayor Y. Salud bucal, embarazo y género. Rev. inf. cient. 2018 [acceso 27/02/2021];97(Suppl 1):496-507. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332018000700496
22. Alfaro Alfaro A, Castejón Navasb I, Magán Sánchezb R, Alfaro Alfaro MJ. Embarazo y salud oral. Rev Clín Med Fam. 2018 [acceso 26/07/2021];11(3):144-53. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v11n3/1699-695X-albacete-11-03-00144.pdf>
23. Hurjui L, Hurjui I, Moscu M, Popovici D, Gradinaru I. Updates in relation between oral health and physiological changes in pregnancy. Romanian Journal of Oral Rehabilitation. 2017 [acceso 30/07/2021];9(4). Disponible en: <https://www.rjor.ro/updates-in-relation-between-oral-health-and-physiological-changes-in-pregnancy/>
24. Huamán Culqui R. Prevalencia de gingivitis en gestantes atendidas en el hospital regional Virgen de Fátima, Chachapoyas, 2017 (tesis). Perú: Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas; 2017 [acceso 26/07/2021]. Disponible en: <http://repositorio.untrm.edu.pe/bitstream/handle/UNTRM/1161/INFORME%20FINAL%20REYNA%20HUAMAN%20CULQUI.pdf>
25. Vite PY, Ramírez KJ, Gómez AN, San Martín AL, Ojeda C, Vera A. Prevalencia de gingivitis en pacientes embarazadas que acuden al Centro de Salud Bicentenario De Tihuatlán. Rev Mex Med Forense. 2019 [acceso 26/07/2021];4(suppl 1):48-50. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/forense/mmf-2019/mmfs191q.pdf>
26. Ferrúz J. Problemas de encías durante el embarazo. 2020 [acceso 26/07/2021]. Disponible en: <https://www.clinicaferrusbratos.com/gingivitis/gingivitis-periodontitis-embarazo/>
27. Fujiwara N, Tsuruda K, Iwamoto Y, Kato F, Odaki T, Yamane N. Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women. Journal of Investigative and Clinical Dentistry. 2017;8:e12189.
28. Pujia AM, Costacurta M, Fortunato L, Merra G, Cascapera S, Calvani M, Gratteri S. The probiotics in dentistry: a narrative review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21:1405-12.

29. Mota Krüger MS, Picanço Casarin R, Barros Gonçalves L, Geraldo Pappen F, Oliveira Bello-Correa F, Romano AR. Periodontal Health Status and Associated Factors: Findings of a prenatal oral health program in south Brazil. *Hindawi International Journal of Dentistry*. 2017;2:6. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/3534048>
30. Aguilar Cordero MJ, Rivero-Blanco T, León Ríos X, Rodríguez-Blanque R, Gil-Montoya JA. La Enfermedad Periodontal como factor de riesgo de complicaciones durante el embarazo y parto. *JONNPR*. 2018 [acceso 26/07/2021];3(11):906-22. DOI: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.2746>
31. González García X, Cardentey García J, Porrás Mijans O. Manifestaciones clínicas de la enfermedad periodontal en gestantes de un área de salud en Pinar del Río, MEDISAN. 2017 [acceso 26/07/2021];21(12):6063-71. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368454498007>
32. Hess RF, Gililand CS, Dembélé J. Prevalence and Predictors of Periodontal Disease among Pregnant Women in Mali, West Africa. *Ann Med Health Sci Res*. 2017 [acceso 06/04/2021];7:263-70. Disponible en: <https://www.amhsr.org/articles/prevalence-and-predictors-of-periodontal-disease-among-pregnant-women-in-mali-west-africa-3595.html>
33. Singh S, Nazeer J, Singh R, Kavita K, Iqbal MA, Singh R. Predictors and prevalence of periodontitis among pregnant women of slum areas of Patna, India: An opportunity for oral health promotion. *J Educ Health Promot*. 2021 [acceso 26/07/2021];10:133. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8224486/>
34. Pantoja Rodríguez P. Gingivitis asociada al embarazo (tesis). Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad Piloto de Odontología; 2020. [acceso 26/07/2021]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/49791>

Conflicto de intereses

No se declaran conflictos de intereses.