

***Porphyromonas gingivalis* y su impacto sobre el parto prematuro, bajo peso al nacer y preeclampsia**

***Porphyromonas gingivalis* and its impact on preterm birth, low birth weight and preeclampsia**

Hugo Bernabe Alarcón-Morales¹, José Luis Ayala-Herrera^{2*}, Josué Roberto Bermeo-Escalona³

Fecha de recepción: 5 de enero de 2022

Fecha de aceptación: 26 de abril de 2022

Resumen - *Porphyromonas gingivalis* es un patógeno anaerobio gram negativo, involucrado en el desarrollo de la enfermedad periodontal. La evidencia actual ha asociado a este periodontopatógeno con alteraciones sistémicas como parto prematuro, bajo peso al nacer y preeclampsia. El objetivo de esta revisión sistemática fue identificar por medio de la literatura, la influencia de *P. gingivalis* sobre la respuesta inmune de mujeres embarazadas, la presencia de este microorganismo en tejidos placentarios y su participación en el desarrollo de parto pretérmino, bajo peso al nacer y preeclampsia. El proceso de revisión se estructuró en forma de diagrama de flujo, según las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Las bases de datos que se utilizaron fueron PubMed y sciELO con los siguientes términos de búsqueda: *Porphyromonas gingivalis* and Pregnancy; *Porphyromonas gingivalis* and Preterm low birth weight; *Preeclampsia, Periodontitis and Pregnancy*; incluyendo artículos de no más de 10 años. Se obtuvieron un

Abstract - *Porphyromonas gingivalis* is a gram-negative anaerobic pathogen, involved in the development of periodontal disease. Current evidence has associated this periodontopathogen with systemic disorders such as preterm birth, low birth weight, and preeclampsia. The aim of this systematic review was to identify, through the literature, the influence of *P. gingivalis* on the immune response of pregnant women, the presence of this microorganism in placental tissues and its participation in the development of preterm birth, low birth weight and preeclampsia. The review process was structured in the form of a flow chart, according to the PRISMA guidelines. The databases used were PubMed and sciELO with the following search terms: *Porphyromonas gingivalis* and Pregnancy; *Porphyromonas gingivalis* and Preterm low birth weight; *Preeclampsia, Periodontitis and Pregnancy*; including articles, no more than 10 years old. A total of 148 results were obtained. The quality of the articles was evaluated to guarantee the exhaustiveness of the

¹ Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla · Calle 13 Sur No. 2702, Col. Los Volcanes, C.P. 72420; Puebla, Pue. · ORCID: 0000-0003-3004-9908.

² Profesor Investigador de Tiempo Completo · Universidad La Salle Bajío A. C. · Avenida Universidad No. 602, Lomas del Campestre, C.P. 37150; León, Guanajuato · *Autor de correspondencia: dr.ayala02@gmail.com · ORCID: 0000-0001-7732-7974.

³ Profesor Investigador de Tiempo Completo · Universidad La Salle Bajío A. C. · Avenida Universidad No. 602, Lomas del Campestre, C.P. 37150; León, Guanajuato · ORCID: 0000-0003-4173-7917.

total de 148 resultados. Se evaluó la calidad de los artículos para garantizar la exhaustividad de la presente investigación. Finalmente se incluyeron 24 artículos. Los estudios incluidos en la presente revisión sugieren que *Porphyromonas gingivalis* influye sobre la concentración de citocinas proinflamatorias, lo cual se asocia a eventos adversos durante el embarazo, entre ellos parto prematuro, bajo peso al nacer y preeclampsia.

Palabras claves: *P. gingivalis*, parto prematuro, bajo peso al nacer, preeclampsia.

present review. Finally, 24 articles were included. The studies included in this review suggest that *Porphyromonas gingivalis* influences the concentration of proinflammatory cytokines, which is associated with adverse events during pregnancy, including preterm birth, low birth weight and preeclampsia.

Keywords: *P. gingivalis*, preterm birth, low birth weight, preeclampsia.

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como *parto pretérmino* todo nacimiento antes de las 37 semanas de gestación (WHO, 1977). Se estima que cada día nacen aproximadamente más de 44,000 recién nacidos pretérmino a nivel mundial (WHO, 2012). El parto prematuro se asocia con el 75% de la mortalidad perinatal y más de la mitad de la morbilidad a largo plazo (Mwaniki, Atieno, Lawn y Newton, 2012). Actualmente las complicaciones resultantes de un parto prematuro se consideran como la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años (Liu *et al.*, 2012). Estudios han demostrado que la infección intrauterina aumenta la liberación de prostaglandinas y citocinas pro-inflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α y IL-21; lo que conduce a contracciones uterinas, contribuyendo a su vez al parto prematuro (Ao *et al.*, 2015).

Se entiende el término *bajo peso al nacer* como aquel peso en un neonato inferior a 2.500 gramos (World Health Organization & United Nations Children's Fund UNICEF, 2004; Kensara *et al.*, 2005; Huxley *et al.*, 2007; Harder, Rodekamp, Schellong, Dudenhausen y Plagemann, 2007), su prevalencia a nivel mundial es de alrededor del 15.5% (World Health Organization & United Nations Children's Fund UNICEF, 2004).

Por otro lado, la *preeclampsia*, una complicación presente durante el embarazo, es considerada una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo (Duley, 2009). Se trata de un trastorno hipertensivo asociado con proteinuria sustancial ≥ 300 mg en 24h, la cual suele desarrollarse después de las 20 semanas de gestación (Milne *et al.*, 2005; Steegers, von Dadelszen, Duvekot y Pijnenborg, 2010).

Las mujeres embarazadas que presentan complicaciones durante el embarazo tienen una alta prevalencia de enfermedad periodontal, ya que los estudios han demostrado que se tiene siete veces más riesgo de tener un bebé prematuro o de bajo peso al nacer cuando en el embarazo hay presencia de periodontitis (Mor y Cardenas, 2010; Cekici, Kantarci, Hasturk y Van Dyke, 2014; Carrillo, Figuero, Herrera y Bascones, 2010; Rashidi, Haerian, Vaziri, Khabbazzian y Mohammadi, 2015; Lu, Su, Wong, Wei y Feng, 2015).

La periodontitis es una condición inflamatoria crónica de los tejidos de soporte de diente (Cekici *et al.*, 2014). Es considerada la sexta enfermedad más común en cabeza y cuello, así como la segunda enfermedad oral con mayor prevalencia en adultos (Marcenes *et al.*, 2013; Petersen y Ogawa, 2012). *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) es una bacteria oral anaerobia gram negativo que participa en la patogénesis de esta enfermedad (Ao *et al.*, 2015; Mor *et al.*, 2010; Cekici *et al.*, 2014; van Winkelhoff, Loss, van der Reijden y van der Velden, 2002). El daño que ocasiona *P. gingivalis* a los tejidos periodontales y las alteraciones que provoca durante el embarazo, dependen en gran medida de sus factores de virulencia (Hasturk, Kantarcio, 2015; Kinane, 2001; Nakayama, 2003). Por lo tanto, *P. gingivalis* puede contribuir como un factor de riesgo adicional al desarrollo de eventos adversos del embarazo, ya que se ha demostrado la presencia de ADN (ácido desoxirribonucleico) de *P. gingivalis* en la placenta, el líquido amniótico, el cordón umbilical y los aspirados nasogástricos de neonatos en embarazos complicados (Barak, Oettinger, Machtei, Sprecher y Ohel, 2007; Swati, Devi, Thomas, Vahab, Kapaettu y Kushtagi, 2018; Chaparro *et al.*, 2013; Vanterpool, *et al.*, 2016; Katz, Chugini, Shiverick y Lamont, 2009; Ercan *et al.*, 2013; Gonzales, Spratt, Millar, Simmonds, Kempley y Allaker, 2011; Parthiban *et al.*, 2018); o bien indirectamente, ya que facilita la liberación de productos bacterianos y citocinas pro-inflamatorias en la circulación materna, los cuales llegan a la interfaz materno-fetal (Sanz, Kornman y working group 3 of the joint EFP/AAP workshop, 2013; van Winkelhoff *et al.*, 2002; Rashidi, Haerian, Vaziri, Khabbazzian y Mohammadi, 2015; Lu, Xu, Wong, Wei y Feng, 2015; Aksornphusitaphong y Phupong, 2013).

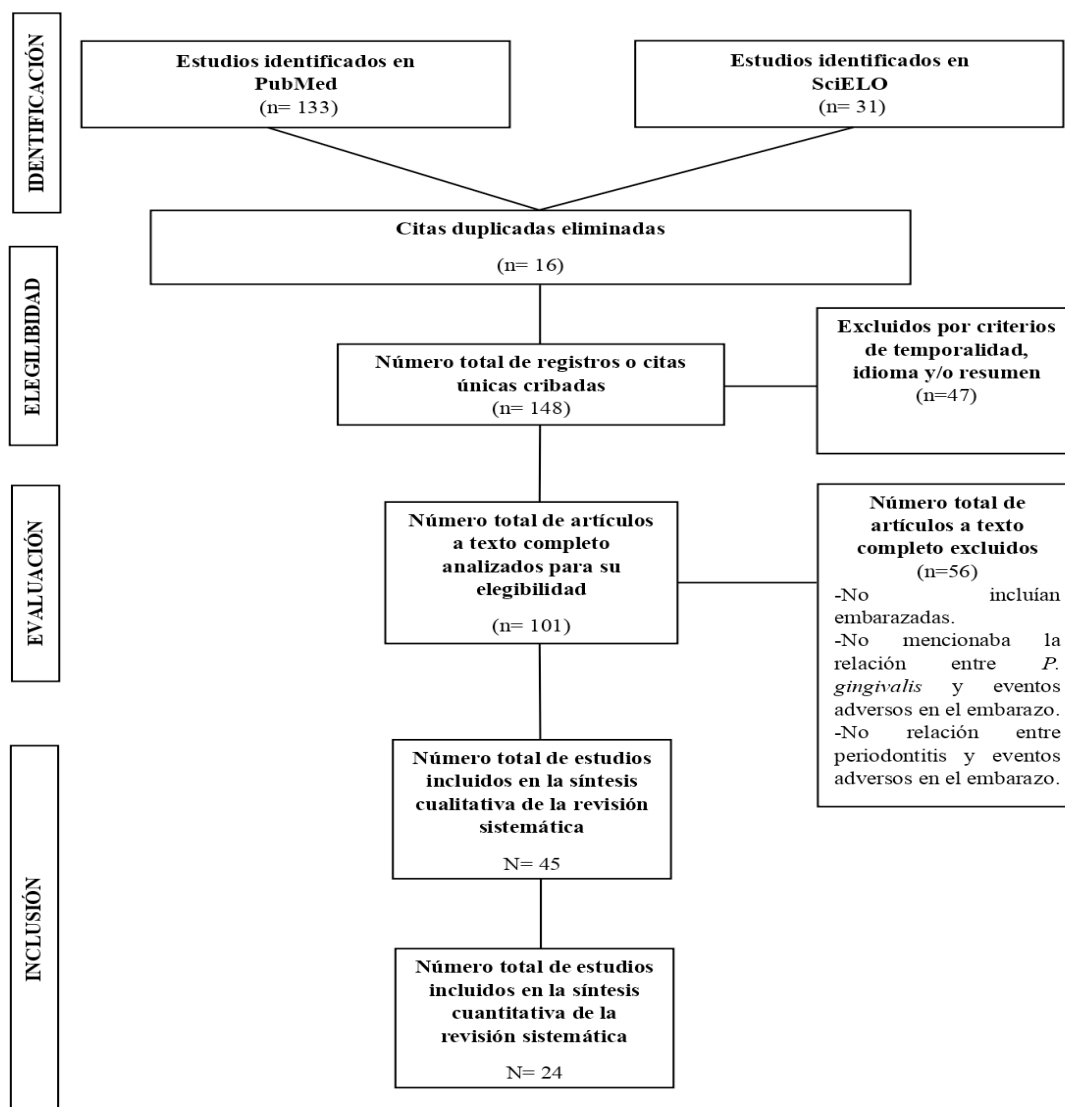
Objetivo

El objetivo de la presente revisión fue identificar, por medio de la literatura, la influencia de *P. gingivalis* sobre la respuesta inmune de mujeres embarazadas, la presencia de este microorganismo en tejidos placentarios y su participación en el desarrollo de parto pretérmino, bajo peso al nacer y preeclampsia.

Materiales y métodos

Para la presente revisión de la literatura, se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed y sciELO con las palabras clave: *preterm birth*, *P. gingivalis*, *low weighth birth* y *preeclamsia*. La búsqueda incluyó sólo a artículos publicados con fecha menor a 10 años. El proceso de revisión se estructuró en forma de diagrama de flujo, según las directrices PRISMA (Figura 1) (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman y PRISMA Group, 2010). Se evaluó la calidad de los estudios y finalmente se realizó una síntesis cualitativa de éstos.

Figura 1. Algoritmo de selección de artículos PRISMA.



Resultados

En la búsqueda inicial se identificaron 164 artículos potencialmente relevantes. Tras la eliminación de citas duplicadas, se obtuvo un total de registros únicos de 148 estudios. Después de la aplicación de los criterios de temporalidad, idioma y palabras claves en título y/o resumen, se eliminaron 47 estudios. De un total de 101 artículos analizados a detalle se excluyeron 56, dando un total de 45 incluidos en la síntesis cualitativa de la revisión sistemática. Se evaluó la calidad de los artículos. Finalmente, en la síntesis cuantitativa de esta revisión sistemática se incluyeron 24 (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios incluidos en la presente revisión y sus características generales.

AUTOR · AÑO	OBJETIVO	HALLAZGOS MÁS IMPORTANTES
Riewe <i>et al.</i> , 2010	Determinar la respuesta transcripcional de trofoblastos extravelosos humanos (HTR-8) a la infección por <i>P. gingivalis</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • <i>P. gingivalis</i> induce la fosforilación, y por lo tanto, la activación de MEK y P38. • Aumenta la concentración de citocinas pro-inflamatorias, entre ellas IL-1β e IL-8
Michelin <i>et al.</i> , 2012	Evaluar los efectos de la infección por <i>P. gingivalis</i> antes y a diferentes periodos de gestación.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>P. gingivalis</i> aumenta los niveles de IL-1β, IL-6 y TNF-α en suero materno y placenta. Al final de la gestación, el producto presenta bajo peso al nacer.
Kunnen <i>et al.</i> , 2014	Determinar el efecto del lipopolisacárido de <i>P. gingivalis</i> en ratas embarazadas.	<ul style="list-style-type: none"> • El lipopolisacárido aumenta la presión arterial sistólica el día 14, disminuyendo significativamente el peso del feto.
Ao <i>et al.</i> , 2015	Determinar el vínculo que existe entre la periodontitis, el parto prematuro y el bajo peso al nacer.	<ul style="list-style-type: none"> • En el modelo experimental se incrementan las concentraciones de citocinas pro-inflamatorias (IL-1-β, TNF-α, IL-6 e IL17). Por lo tanto, la presencia de periodontitis disminuye el periodo de gestación de 20.45 a 18.25 días. Lo cual da como resultado un producto con bajo peso al nacer.
Miyoshi <i>et al.</i> , 2016	Determinar la expresión de proteínas contráctiles que inducen el parto prematuro en un modelo experimental con presencia de periodontitis.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>P. gingivalis</i> aumenta la expresión del ARNm del receptor de oxitocina, así como un incremento en las concentraciones de IL-1β y TNF-α, induciendo el parto prematuro en las gestantes.
Hirohata <i>et al.</i> , 2018	Evaluar el efecto de los factores solubles producidos por <i>P. gingivalis</i> en un trofoblasto.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>P. gingivalis</i> reduce significativamente la actividad invasiva de HTR-8/SV, lo cual da como resultado cambios morfológicos en el trofoblasto. Sin embargo, no se reduce su viabilidad, ni se incrementa su apoptosis.

Miyauchi <i>et al.</i> , 2018	Evaluar las moléculas relacionadas al parto prematuro en un modelo animal infectado con <i>P. gingivalis</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <i>P. gingivalis</i> incrementa la expresión del ARNm de COX-2, Gal-3 y TNF-α, induciendo parto prematuro.
Udagawa <i>et al.</i> , 2018	Determinar la influencia de <i>P. gingivalis</i> sobre el periodo gestacional de un modelo experimental.	<ul style="list-style-type: none"> Al día 15 el producto nace con bajo peso, lo anterior puede deberse a un incremento en las concentraciones del ARNm de TNF-α e IL-6.
Takii <i>et al.</i> , 2018	Determinar el efecto de las gingipainas de <i>P. gingivalis</i> sobre el parto prematuro y el bajo peso al nacer.	<ul style="list-style-type: none"> Las gingipainas de <i>P. gingivalis</i> incrementan los niveles séricos de TNF-α e IL-6, induciendo la muerte fetal o el parto prematuro.
Liang <i>et al.</i> , 2018	Determinar la relación entre la periodontitis y la patogénesis del parto prematuro y/o bajo peso al nacer en un modelo experimental infectado con <i>P. gingivalis</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <i>P. gingivalis</i> incrementa la expresión del TLR2, así como de IL-1β, IFN-γ, Fas y FasL en tejidos placentarios, lo cual da como resultado el parto prematuro y bajo peso al nacer del producto.
Philips <i>et al.</i> , 2018	Evaluar el impacto de <i>P. gingivalis</i> sobre el desarrollo de placentación profunda defectuosa.	<ul style="list-style-type: none"> La infección por <i>P. gingivalis</i> induce la necrosis del estroma mesotelial y en algunos casos, ocasiona una placentación defectuosa por la gran capacidad que tiene de invadir trofoblastos extravellosos.
Duan <i>et al.</i> , 2019	Determinar el efecto de <i>P. gingivalis</i> sobre mediadores inflamatorios de modelos animales gestantes.	<ul style="list-style-type: none"> En los modelos, se incrementan las concentraciones de IL-1β e IL-6, lo cual se asocia a una alteración en el periodo gestacional y, por lo tanto, bajo peso al nacer en el producto.
Konishi <i>et al.</i> , 2019	Identificar los mecanismos subyacentes a la activación del miometrio, en un modelo animal de parto prematuro inducido por inflamación crónica.	<ul style="list-style-type: none"> En el día 18 de gestación se incrementa la expresión de CAPS, lo cual aumenta la presencia de contracciones espontáneas. Además, se eleva la concentración de oxitocina, induciendo el parto prematuro en las gestantes.
Hasegawa <i>et al.</i> , 2011	Determinar la presencia de <i>P. gingivalis</i> , así como los efectos de su lipopolisacárido en tejido coriónico de mujeres embarazadas.	<ul style="list-style-type: none"> <i>P. gingivalis</i> se identifica en mujeres con amenaza de parto prematuro. Así como, en tejido coriónico de gestantes con productos de bajo peso al nacimiento. El LPS, incrementa la producción de citocinas proinflamatorias entre ellas IL-1β y TNF-α.

Chaparro <i>et al.</i> , 2013	Determinar la presencia de patógenos periodontales y la expresión de receptores tipo Toll (TLR-2 y TLR-4) en mujeres embarazadas con trastornos hipertensivos.	<ul style="list-style-type: none"> • La regresión logística múltiple, sugiere una asociación entre la presencia de <i>P. gingivalis</i> y el desarrollo de desórdenes hipertensivos durante el embarazo. Además, se incrementa significativamente la expresión del TLR-2 en la placenta de mujeres con estos trastornos.
Andonova <i>et al.</i> , 2015	Evaluar si la presencia de patógenos periodontales influye sobre el desarrollo de parto prematuro en mujeres embarazadas.	<ul style="list-style-type: none"> • La presencia de patógenos periodontales en mujeres embarazadas incrementa el riesgo de desarrollar un parto prematuro.
Vanterpool <i>et al.</i> , 2016	Determinar si la presencia de <i>P. gingivalis</i> en placenta y/o cordón umbilical se asocia a parto prematuro, preeclampsia y síndrome de HELLP.	<ul style="list-style-type: none"> • La presencia de <i>P. gingivalis</i> en placenta reduce significativamente la gestación, aproximadamente una semana. Además, conlleva a que se tenga una mayor posibilidad de se requiera un parto por cesárea. El análisis multivariado muestra un mayor riesgo a desarrollar preeclampsia cuando <i>P. gingivalis</i> está presente en el cordón umbilical.
Swati <i>et al.</i> , 2018	Determinar si la enfermedad periodontal se considera un factor etiológico para el desarrollo de hipertensión durante el embarazo.	<ul style="list-style-type: none"> • Se encontró una asociación entre el desarrollo hipertensión durante el embarazo y la presencia de patógenos periodontales en placenta y placa dentobacteriana.
Parthiban <i>et al.</i> , 2018	Determinar la asociación entre la presencia de patógenos periodontales, el receptor tipo Toll-4 (TLR-4) y la expresión del factor nuclear κ b en tejidos placentarios de mujeres preeclámpticas.	<ul style="list-style-type: none"> • Se encontró un incremento en la expresión del TLR-4 y del factor nuclear κb en mujeres que desarrollaron preeclampsia durante el embarazo, lo cual se asoció a la presencia de <i>P. gingivalis</i> en tejidos placentarios.
Gómez <i>et al.</i> , 2020	Determinar la asociación entre la presencia de bacterias periodontales y los patrones de citocinas en placenta de mujeres con eventos adversos durante el embarazo.	<ul style="list-style-type: none"> • En el presente estudio se sugiere una asociación entre la presencia de <i>P. gingivalis</i> y un perfil Th1, lo cual favorece una respuesta inflamatoria mediada por la MCP-1. Lo anterior explica la posible relación entre la actividad de macrófagos y el desarrollo de eventos adversos durante el embarazo.

(Continúa en la siguiente página ->)

Wolff <i>et al.</i> , 2010	Evaluar si la periodontitis moderada o severa aumenta el riesgo de desarrollar parto prematuro, ruptura de membranas y bajo peso al nacer durante el embarazo.	<ul style="list-style-type: none"> Se demostró que la periodontitis moderada y severa constituye un factor de riesgo para el desarrollo de parto prematuro y ruptura de membranas, dando como resultado un producto con bajo peso al nacer.
Mella <i>et al.</i> , 2011	Determinar si la condición clínica periodontal materna, el índice de masa corporal (IMC) y su variación durante el embarazo, se asocian con marcadores de inflamación sistémica: interleuquina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y proteína C reactiva (PCR) a nivel plasmático.	<ul style="list-style-type: none"> Se encontró una asociación significativa entre los niveles plasmáticos de IL-6 (pg/ml) en suero con el diagnóstico periodontal ($p=0.026$), en forma independiente del trimestre de gestación y del IMC de las pacientes gestantes.
Jessenia <i>et al.</i> , 2020	Determinar la concentración de la proteína C-reativa de acuerdo con el estado periodontal, la edad y trimestre de gestación en mujeres embarazadas.	<ul style="list-style-type: none"> Se encontró un aumento significativo en la concentración de la proteína C-reativa de mujeres con periodontitis, en comparación con un grupo control sin enfermedad periodontal.
Tanneeru <i>et al.</i> , 2020	Determinar la presencia de bacterias periodontales en muestras de placenta y placa dentobacteriana de mujeres gestantes con preeclampsia con y sin enfermedad periodontal.	<ul style="list-style-type: none"> Se encontró una mayor presencia de <i>P. gingivalis</i> en el grupo de mujeres con enfermedad periodontal, así como en el tejido placentario, lo cual se asoció al desarrollo de preeclampsia en mujeres embarazadas.

Discusión.

En estudios experimentales, al evaluar la respuesta transcripcional de trofoblastos extravellosos humanos (HTR-8) ante la infección por *P. gingivalis*, este microorganismo activa el sistema inmunológico elevando la producción de citocinas pro-inflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) y prostaglandinas como la E2. Un aumento en la producción de éstas se ha asociado directamente con parto prematuro y bajo peso al nacer (Riewe *et al.*, 2010). Por otra parte, en un modelo murino se evaluaron los efectos de *P. gingivalis* en los diferentes períodos gestacionales, encontrando que la infección por este microorganismo a la mitad del embarazo interfiere en el desarrollo del feto, sobre todo cuando se trata de una infección en los primeros meses del embarazo (Michelin, Teixeira, Ando, Lucas, y Mayer, 2012).

El lipopolisacárido (LPS) de *P. gingivalis* en ratas embarazadas aumenta la presión arterial sistólica induciendo una restricción del crecimiento placentario y fetal (Kunnen *et al.*, 2014). Lo anterior parece indicar que *P. gingivalis* tiene

la capacidad de modular mensajeros inmunológicos, así como de ocasionar daño en tejidos placentarios dando como resultado un parto prematuro y bajo peso al nacer (Ao *et al.*, 2015).

Se sugiere además que *P. gingivalis* tiene la capacidad de modular la secreción de citocinas pro-inflamatorias y, por otro lado, inducir la expresión de proteínas contráctiles y canales asociados a la entrada de calcio, ocasionando una activación prematura del miometrio y, por lo tanto, una mayor excitabilidad de éste (Miyoshi *et al.*, 2016).

P. gingivalis podría contribuir a una mala placentación y participar como un factor de riesgo adicional al desarrollo de preeclampsia y, eventualmente, desencadenar un parto prematuro (Hirohata *et al.*, 2017; Miyauchi *et al.*, 2018). Todo parece sugerir que la infección por *P. gingivalis* podría favorecer la expresión de HIF-1 α y la consiguiente inflamación en el cordón umbilical (Udagawa *et al.*, 2018).

Se encontró que la infección por *P. gingivalis* inducida vía intravenosa en roedores gestantes ocasiona una mayor acumulación de la bacteria en la placenta, aumentando la expresión de TNF- α e IL-6, ocasionado en el producto un nacimiento prematuro y/o bajo peso al nacer (Takii, Kadowaki, Tsukuba y Yamamoto, 2018).

El LPS de *P. gingivalis* induce la producción de IL-6 e IL-8, a través del TLR2 en las células derivadas del corion, lo anterior puede sugerir un mecanismo a través del cual este microorganismo promueve un ambiente para el desarrollo de parto pre-término, alterando las vías TLR2 y Fas/FasL en los tejidos placentarios (Liang *et al.*, 2018).

P. gingivalis tiene 6 genotipos diferentes, los cuales pudieran participar en el desarrollo de alteraciones durante el embarazo, esto dependerá del tiempo y de la susceptibilidad del individuo hacia la infección (Phillips, Brown, Progulske, Wu y Reyes, 2018). Se sugiere que una infección placentaria por *P. gingivalis* a la mitad de la gestación o al tercer trimestre tiene repercusiones negativas en el peso del producto (Hays, *et al.*, 2019). Además, la infección por *P. gingivalis* aumenta la expresión de proteínas contráctiles (CAPS) en diferentes etapas de la gestación, aumentando la contractilidad uterina y, por lo tanto, desencadenando un parto prematuro (Konishi *et al.*, 2019).

En estudios de casos y controles, se detectó la presencia de *P. gingivalis* en tejidos coriónicos, obteniendo una correlación positiva entre la presencia de este patógeno y el daño a tejidos placentarios (Hasegawa *et al.*, 2011).

P. gingivalis es capaz de influir en el desarrollo de los trastornos hipertensivos relacionados con el embarazo, lo anterior aumenta el riesgo de desarrollar parto prematuro (World Health Organization & United Nations Children's Fund UNICEF, 2004; Chaparro *et al.*, 2013). Además, la presencia de este patógeno aumenta la probabilidad de que la gestante requiera un parto por cesárea (Vanterpool *et al.*, 2016).

Sin embargo, aunque se haya demostrado la presencia de este microorganismo en tejidos placentarios de gestantes hipertensas, la limitante de estos ensayos es que no se han estudiado los mecanismos moleculares para poder establecer un vínculo de *P. gingivalis* como desencadenante de hipertensión durante el embarazo y, por lo tanto, de preeclampsia (Swati *et al.*, 2018).

En estudios de cohortes se encontró que las mujeres embarazadas con periodontitis de moderada a severa presentan partos a pre-término, lo cual sugiere que la duración de la gestación es inversamente proporcional a la severidad de la enfermedad (Radnai, Gonzó, Nagy, Urbán, Novák y Pál, 2004). Estudios descriptivos han demostrado que la periodontitis es capaz de aumentar los niveles de IL-6, desencadenando eventos adversos durante el embarazo como el parto prematuro. Por lo tanto, se sugiere que esta enfermedad oral no sólo ocasiona un proceso inflamatorio local, sino que tiene la capacidad de desencadenar una inflamación sistémica (Qiu, Zhang,

Tong, Qu, Wang y Mu, 2018). La evidencia científica indica que los niveles altos de proteína C-reactiva estimulan la producción de citocinas inflamatorias, la activación del complemento y el daño en los tejidos, lo que conlleva al incremento de la respuesta inflamatoria, que es considerada patogénica en el desarrollo de algunas enfermedades como la hipertensión arterial, lo que sugiere que incrementa el riesgo de eventos adversos en el embarazo (Ahmad, Nazar y Swaminathan, 2018).

En estudios transversales, se observó que *P. gingivalis* es capaz de localizarse en tejidos placentarios desencadenando una complicación durante el embarazo (Lu *et al.*, 2015).

Conclusión.

En esta revisión de la literatura, podemos observar como *P. gingivalis* a través de sus factores de virulencia aumenta la concentración de mediadores inflamatorios (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), así como la expresión de proteínas contráctiles en el miometrio que contribuyen al parto prematuro y bajo peso al nacer. Los estudios incluidos en esta revisión demuestran que sí existe una asociación entre *P. gingivalis* y los posibles eventos adversos durante el embarazo -parto prematuro, bajo peso al nacer y preeclampsia-. Por lo cual, es importante que durante el periodo de gestación las mujeres mantengan en óptimas condiciones su salud bucal, con lo cual se disminuiría el riesgo de desarrollar una complicación durante el embarazo.

Referencias.

1. Ahmad, A., Nazar, Z., & Swaminathan, D. (2018). C-Reactive Protein Levels and Periodontal Diseases During Pregnancy in Malaysian Women. *Oral health & preventive dentistry*, 16(3), 281-289.
2. Aksornphusitaphong, A., & Phupong, V. (2013). Risk factors of early and late onset pre-eclampsia. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 39(3), 627-631.
3. Ao, M., Miyauchi, M., Furusho, H., Inubushi, T., Kitagawa, M., Nagasaki, A., *et al.* (2015). Dental Infection of *Porphyromonas gingivalis* Induces Preterm Birth in Mice. *PloS one*, 10(8), e0137249.
4. Barak, S., Oettinger-Barak, O., Machtei, E. E., Sprecher, H., & Ohel, G. (2007). Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. *Journal of periodontology*, 78(4), 670-676.
5. Carrillo-de-Albornoz, A., Figuero, E., Herrera, D., & Bascones-Martínez, A. (2010). Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *Journal of clinical periodontology*, 37(3), 230-240.
6. Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 57-80.
7. Chaparro, A., Blanlot, C., Ramírez, V., Sanz, A., Quintero, A., Inostroza, C., *et al.* (2013). *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and toll-like receptor 2 are associated with hypertensive disorders in placental tissue: a case-control study. *Journal of periodontal research*, 48(6), 802-809.
8. Duley L. (2009). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in perinatology*, 33(3), 130-137.

9. Ercan, E., Eratalay, K., Deren, O., Gur, D., Ozyuncu, O., Altun, B., *et al.* (2013). Evaluation of periodontal pathogens in amniotic fluid and the role of periodontal disease in pre-term birth and low birth weight. *Acta odontologica Scandinavica*, 71(3-4), 553-559.
10. Gonzales-Marin, C., Spratt, D. A., Millar, M. R., Simmonds, M., Kempley, S. T., & Allaker, R. P. (2011). Levels of periodontal pathogens in neonatal gastric aspirates and possible maternal sites of origin. *Molecular oral microbiology*, 26(5), 277-290.
11. Hasegawa-Nakamura, K., Tateishi, F., Nakamura, T., Nakajima, Y., Kawamata, K., Douchi, T., *et al.* (2011). The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of periodontal research*, 46(4), 497-504.
12. Harder, T., Rodekamp, E., Schellong, K., Dudenhausen, J. W., & Plagemann, A. (2007). Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *American journal of epidemiology*, 165(8), 849-857.
13. Hasturk, H., & Kantarci, A. (2015). Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontology 2000*, 69(1), 255-273.
14. Hays, A., Duan, X., Zhu, J., Zhou, W., Upadhyayula, S., Shivde, J., *et al.* (2019). Down-regulated Treg cells in exacerbated periodontal disease during pregnancy. *International immunopharmacology*, 69, 299-306.
15. Hirohata, N., Komine-Aizawa, S., Tamura, M., Ochiai, K., Sugitani, M., & Hayakawa, S. (2017). *Porphyromonas gingivalis* Suppresses Trophoblast Invasion by Soluble Factors. *Journal of periodontology*, 88(12), 1366-1373.
16. Huxley, R., Owen, C. G., Whincup, P. H., Cook, D. G., Rich-Edwards, J., Smith, G. D., *et al.* (2007). Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life?. *The American journal of clinical nutrition*, 85(5), 1244-1250.
17. Katz, J., Chegini, N., Shiverick, K. T., & Lamont, R. J. (2009). Localization of *P. gingivalis* in preterm delivery placenta. *Journal of dental research*, 88(6), 575-578.
18. Kensara, O. A., Wootton, S. A., Phillips, D. I., Patel, M., Jackson, A. A., Elia, M., *et al.* (2005). Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. *The American journal of clinical nutrition*, 82(5), 980-987.
19. Kinane D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25, 8-20.
20. Konishi, H., Urabe, S., Miyoshi, H., Teraoka, Y., Maki, T., Furusho, H., *et al.* (2019). Fetal Membrane Inflammation Induces Preterm Birth Via Toll-Like Receptor 2 in Mice With Chronic Gingivitis. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 26(7), 869-878.
21. Kunnen, A., van Pampus, M. G., Aarnoudse, J. G., van der Schans, C. P., Abbas, F., & Faas, M. M. (2014). The effect of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy in the rat. *Oral diseases*, 20(6), 591-601.

22. Liang, S., Ren, H., Guo, H., Xing, W., Liu, C., Ji, Y., *et al.* (2018). Periodontal infection with *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth and lower birth weight in rats. *Molecular oral microbiology*, 33(4), 312-321.
23. Liu, L., Johnson, H. L., Cousens, S., Perin, J., Scott, S., Lawn, J. E., *et al.* (2012). Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet (London, England)*, 379(9832), 2151-2161.
24. Lu, H. X., Xu, W., Wong, M. C., Wei, T. Y., & Feng, X. P. (2015). Impact of periodontal conditions on the quality of life of pregnant women: a cross-sectional study. *Health and quality of life outcomes*, 13, 67.
25. Marcenes, W., Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Flaxman, A., Naghavi, M., Lopez, A., *et al.* (2013). Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. *Journal of dental research*, 92(7), 592-597.
26. Michelin, M. C., Teixeira, S. R., Ando-Suguimoto, E. S., Lucas, S. R., & Mayer, M. P. (2012). *Porphyromonas gingivalis* infection at different gestation periods on fetus development and cytokines profile. *Oral diseases*, 18(7), 648-654.
27. Milne, F., Redman, C., Walker, J., Baker, P., Bradley, J., Cooper, C., *et al.* (2005). The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ (Clinical research ed.)*, 330(7491), 576-580.
28. Miyauchi, M., Ao, M., Furusho, H., Chea, C., Nagasaki, A., Sakamoto, S., *et al.* (2018). Galectin-3 Plays an Important Role in Preterm Birth Caused by Dental Infection of *Porphyromonas gingivalis*. *Scientific reports*, 8(1), 2867.
29. Miyoshi, H., Konishi, H., Teraoka, Y., Urabe, S., Furusho, H., Miyauchi, M., *et al.* (2016). Enhanced Expression of Contractile-Associated Proteins and Ion Channels in Preterm Delivery Model Mice With Chronic Odontogenic *Porphyromonas Gingivalis* Infection. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 23(7), 838-846.
30. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2010). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International journal of surgery (London, England)*, 8(5), 336-341.
31. Mor, G., & Cardenas, I. (2010). The immune system in pregnancy: a unique complexity. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 63(6), 425-433.
32. Mwaniki, M. K., Atieno, M., Lawn, J. E., & Newton, C. R. (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet (London, England)*, 379(9814), 445-452.
33. Nakayama K. (2003). Molecular genetics of *Porphyromonas gingivalis*: gingipains and other virulence factors. *Current protein & peptide science*, 4(6), 389-395.
34. Parthiban, P. S., Mahendra, J., Logaranjani, A., Shanmugam, S., Balakrishnan, A., Junaid, M., *et al.* (2018). Association between specific periodontal pathogens, Toll-like receptor-4, and nuclear factor- κ B expression in placental tissues of pre-eclamptic women with periodontitis. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 9(1), 10.1111/jicd.12265.

35. Petersen, P. E., & Ogawa, H. (2012). The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology 2000*, 60(1), 15-39.
36. Phillips, P., Brown, M. B., Progulske-Fox, A., Wu, X. J., & Reyes, L. (2018). Porphyromonas gingivalis strain-dependent inhibition of uterine spiral artery remodeling in the pregnant rat. *Biology of reproduction*, 99(5), 1045-1056.
37. Qiu, X., Zhang, L., Tong, Y., Qu, Y., Wang, H., & Mu, D. (2018). Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis. *Medicine*, 97(47), e13146.
38. Radnai, M., Gorzó, I., Nagy, E., Urbán, E., Novák, T., & Pál, A. (2004). A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *Journal of clinical periodontology*, 31(9), 736-741.
39. Rashidi Maybodi, F., Haerian-Ardakani, A., Vaziri, F., Khabbazi, A., & Mohammadi-Asl, S. (2015). CPITN changes during pregnancy and maternal demographic factors 'impact on periodontal health. *Iranian journal of reproductive medicine*, 13(2), 107-112.
40. Riewe, S. D., Mans, J. J., Hirano, T., Katz, J., Shiverick, K. T., Brown, T. A., et al. (2010). Human trophoblast responses to Porphyromonas gingivalis infection. *Molecular oral microbiology*, 25(4), 252-259.
41. Sanz, M., Kornman, K., & working group 3 of the joint EFP/AAP workshop (2013). Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of periodontology*, 84(4 Suppl), S164-S169.
42. Steegers, E. A., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., & Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *Lancet (London, England)*, 376(9741), 631-644.
43. Swati, P., Devi, K. A., Thomas, B., Vahab, S. A., Kapaettu, S., & Kushtagi, P. (2018). Correction to: Simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*, 297(3), 813.
44. Takii, R., Kadowaki, T., Tsukuba, T., & Yamamoto, K. (2018). Inhibition of gingipains prevents Porphyromonas gingivalis-induced preterm birth and fetal death in pregnant mice. *European journal of pharmacology*, 824, 48-56.
45. Udagawa, S., Katagiri, S., Maekawa, S., Takeuchi, Y., Komazaki, R., Ohtsu, A., et al. (2018). Effect of Porphyromonas gingivalis infection in the placenta and umbilical cord in pregnant mice with low birth weight. *Acta odontologica Scandinavica*, 76(6), 433-441.
46. Vanterpool, S. F., Been, J. V., Houben, M. L., Nikkels, P. G., De Krijger, R. R., Zimmermann, L. J., et al. (2016). Porphyromonas gingivalis within Placental Villous Mesenchyme and Umbilical Cord Stroma Is Associated with Adverse Pregnancy Outcome. *PloS one*, 11(1), e0146157.
47. van Winkelhoff, A. J., Loos, B. G., van der Reijden, W. A., & van der Velden, U. (2002). Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *Journal of clinical periodontology*, 29(11), 1023-1028.

48. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. (1977). *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 56(3), 247–253.
49. World Health Organization & United Nations Children's Fund (UNICEF). (2004). Low birthweight : country, regional and global estimates. World Health Organization.
50. WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012. March of Dimes, PMNCH, Save the Children. Recuperado de https://www.researchgate.net/figure/Fuente-March-of-Dimes-PMNCH-Save-the-Children-WHO-Born-Too-Soon-The-Global-Action_fig2_305331058