

Porphyromonas gingivalis y enfermedades sistémicas

Porphyromonas gingivalis and systemic diseases

Mary Orrego-Cardozo^{1,2}, María Alejandra Parra-Gil³, Yenny Paola Salgado-Morales³, Erika Muñoz-Guarín³, Vanessa Fandiño-Henao³

¹PhD. Bioquímica y biología molecular. Docente investigadora Universidad Autónoma de Manizales. E-mail: maryorrego@autonoma.edu.co,

²Docente catedrática Universidad Nacional de Colombia-Sede Manizales. E-mail: morregoc@unal.edu.co.,

³Estudiantes de pregrado. Programa de Odontología. Universidad Autónoma de Manizales, Manizales, Colombia.
E-mail: aleja934@msn.com, yennyp-86@hotmail.com, erikamunozguarin@hotmail.com, vanessafhodontologia@gmail.com

Recibido: septiembre de 2014. Aprobado: junio de 2015

Resumen

Porphyromonas gingivalis (*P.g.*) es un cocobacilo Gram negativo que habita el surco gingival. Sus factores patogénicos estructurales como las fimbrias facilitan su adhesión al tejido, mientras que factores de secreción como proteasas y hialuronidasas hidrolizan componentes del tejido periodontal, causando daño tisular y pérdida de soporte dentario. Algunos componentes estructurales de *Porphyromonas* como los lipopolisacáridos se han asociado a enfermedades sistémicas. En esta revisión se presenta una descripción de los factores patogénicos de *Porphyromonas gingivalis* y su relación con enfermedad pulmonar, aterosclerosis y parto pretérmino, haciendo énfasis en los mecanismos moleculares de dicha asociación.

Palabras clave:

Porphyromonas gingivalis, periodontitis, aterosclerosis, nacimiento prematuro, factores patogénicos, enfermedad pulmonar.

Abstract

Porphyromonas gingivalis (*P.g.*) is a gram-negative coccobacillus that resides in the gingival sulcus. Some of its structural pathogenic factors like fimbriae allow its adhesion to the tissues of the gingival sulcus, where *P.g.* secretes proteases and hyaluronidases that hydrolyze components of the periodontal tissues, leading to tissue damage and loss of teeth support. Some bacterial components such as lipopolysaccharides have been associated with systemic diseases. This review focuses on the molecular mechanisms linking the pathogenic factors of *Porphyromonas gingivalis* to diseases such as atherosclerosis, pulmonary disease and preterm birth.

Keywords:

Porphyromonas gingivalis, periodontitis, atherosclerosis, preterm birth, pathogenic factors, pulmonary disease.

Forma de citar: Orrego-Cardozo M, Parra-Gil MA, Salgado-Morales YP, Muñoz-Guarín E, Fandiño-Henao V.
Porphyromonas gingivalis y enfermedades sistémicas. Rev. CES Odont 2015; 28(1): 57-73

Introducción

Porphyromonas gingivalis es una bacteria anaerobia que habita el área subgingival y tiene un importante papel en la etiología y patología de la enfermedad periodontal. Los aspectos anatómicos y fisiológicos del surco y las bolsas periodontales permiten que sean sitios resistentes al efecto de limpieza de la saliva, de la actividad mecánica de la lengua y de las mejillas y se convierten en un área de retención y estancamiento de bacterias. Las bacterias que colonizan el área gingival se nutren de líquido gingival, el cual, contiene proteínas, carbohidratos, minerales y vitaminas que fomentan el crecimiento de la microbiota del surco.

Por medio de diversos factores patogénicos estructurales (1, 2) y de secreción, *Porphyromonas gingivalis* y otras bacterias patogénicas, implicadas en la enfermedad periodontal, inducen reacciones que tienen repercusión a nivel sistémico y pueden incluso generar o exacerbar procesos patognomónicos que afectarían no solo la salud oral, sino también la salud general del hospedero.

Factores patogénicos de *Porphyromonas gingivalis*

Porphyromonas gingivalis es un cocobacilo Gram negativo, mide de 0.5 - 0.8 μm x 1 - 3.5 μm (3), posee abundantes fimbrias, no es esporulado y no tiene flagelos; muchas cepas son capsuladas (Figura 1). *P.g.* es asacharolítica, su nutrición depende de pequeños péptidos y aminoácidos y requiere de hemina como fuente de hierro (4, 5).

Los factores patogénicos de *P.g.* incluyen estructuras facultativas, componentes de la pared y productos de secreción. Las fimbrias y la cápsula son importantes estructuras facultativas implicadas en la virulencia (1, 2) y las proteasas como productos de secreción son fundamentales en los procesos patogénicos (4).

Las fimbrias de *P.g.* son apéndices filamentosos adhesivos de naturaleza proteica, el principal componente de las fimbrias es FimA, proteína que media la adherencia a componentes de la matriz extracelular, a otras cepas bacterianas y a células de la inmunidad innata. Las proteínas FimC, FimD y FimE, con pesos moleculares de 50, 80, y 60 kDa respectivamente, constituyen el 1% de los componentes de la fimbria. Todas las cepas de *P.g.* tienen el gen estructural *fimA* que codifica para la proteína fimbrilina, de la cual se han identificado seis genotipos; las proteínas FimC, FimD y FimE están codificadas por genes ubicados inmediatamente cerca del gen *fimA* (1, 2, 6-11).

Por la diversidad genética, *P.g.* tiene la capacidad de intercambiar ADN cromosómico entre diferentes cepas a través de procesos de conjugación y de competencia natural. Se ha demostrado que el intercambio de los genes *fimA* genera cambios fenotípicos que incluyen aumento en la cantidad de fimbrias sintetizadas y procesos de agregación, estos cambios favorecen su patogenicidad (12).

Otra estructura importante en la patogenicidad bacteriana es el polisacárido capsular (PSC), que media la adherencia inter-especies (13), está involucrado en la evasión del sistema inmune del hospedero y reduce la respuesta pro-inflamatoria (14). Las cepas capsuladas de *P.g.* son más resistentes a la fagocitosis, a la degradación y, generan más baja inducción de la vía alterna del complemento. Las cepas no capsuladas causan abscesos localizados no invasivos, mientras que las cepas capsuladas son invasivas (14).

A nivel superficial, en la membrana externa, *P.g.* presenta vesículas con un diámetro que varía entre 30 y 100nm; sirven como puente de coagregación y son un importante factor en la colonización en cavidad oral. La coagregación parece resultar de la interacción específica entre proteínas o glucoproteínas de las vesículas y un componente

no proteico sobre las otras bacterias (15). Estas vesículas contienen variedad de enzimas, que juegan un rol importante en su virulencia, entre las que se destacan proteasas como cisteín-proteasas, glicil-proteasas, tripsin-proteasas, colagenasa, gelatinasa, fosfolipasa A, fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida, aminopeptidasas, hialuronidasas (4, 16, 17).

Cuando las vesículas de la membrana externa de *P.g* son secretadas, entran a las células epiteliales del hospedero (18) a través de endocitosis (Figura 2). Furuta, Takeuchi y Amano (2009) encontraron que las proteasas gingipain, contenidas en las vesículas de *P.g.*, degradan el receptor de transferrina (RTf) y moléculas de señalización relacionadas con integrinas como paxilina y con quinasa de adhesión focal (QAF). Estos procesos degradativos ocasionan bajos niveles de transferrina intracelular y generan disminución de la migración celular. Tales resultados muestran que las vesículas y sus enzimas son potentes factores de virulencia de *P.g.* (18).

La capacidad virulenta que tienen las proteasas de *P.g.* para degradar proteínas del hospedero

representa un requerimiento crítico para su patogenicidad; esas proteasas actúan sobre diferentes sustratos de la matriz extracelular como colágeno, elastina, fibrinógeno, ácido hialurónico (19). Las serín y cisteín proteasas, las dos principales clases de proteasas, degradan caseína, gelatina, fibronectina, lisozima, colágeno tipo I, II, III, y IV, factores del complemento C3, C4, C5, C5a, albúmina, hemopepsina, haptoglobina, transferrina, alfa-1-antitripsina, alfa-2-antiplasmina, alfa-2-microglobulina y antitrombina (20, 21) y, también, degradan inmunoglobulinas del hospedero.

En general, las proteasas de *P.g.* cumplen las siguientes funciones: hidrolizan proteínas para proporcionar aminoácidos a la bacteria, neutralizan el sistema inmune del hospedero, degradan el tejido de soporte periodontal, activan pro-colagenasas del hospedero, median la adhesión a eritrocitos y a otras células, favorecen la adherencia, pueden modificar los receptores para las bacterias en superficies orales y modular así la fijación de otras bacterias y su colonización en sitios subgingivales (22).

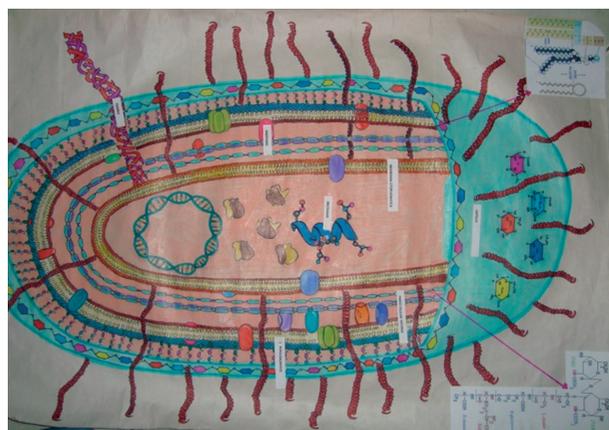


Figura 1. Representación de la estructura de *Porphyromonas gingivalis* (Fandiño, Muñoz, Parra, Salgado, Orrego, 2011).



Figura 2. Representación de *Porphyromonas gingivalis* y la liberación de vesículas secretoras y sus productos. Dibujo original de los autores. (Fandiño V, Muñoz E, Parra A, Salgado Y. 2013).

La pared Gram (-) presenta en la membrana externa endotoxinas; los lipopolisacáridos endotóxicos (LPS) son considerados un potente factor virulento porque inducen alteraciones y destrucción del tejido periodontal que incluye pérdida de inserción, degradación del colágeno y pérdida de hueso alveolar. Además, los LPS pueden migrar a otros tejidos a través de la circulación y ocasionar otras patologías como aterosclerosis, nacimientos pretérmino, alteraciones respiratorias y cardiovasculares (23-27).

***Porphyromonas gingivalis* y enfermedad periodontal**

La enfermedad periodontal es, probablemente, la más común de las enfermedades inflamatorias crónicas. Se caracteriza por la destrucción de los tejidos de soporte de los dientes que incluye la resorción del hueso alveolar y puede ser producida por proteasas de las bacterias orales o de las células del hospedero. Se ha demostrado la capacidad de *Porphyromonas gingivalis* para unirse y degradar los componentes de la membrana basal como moléculas de colágeno tipo IV y fibronectina (28, 29).

Porphyromonas gingivalis puede dañar la barrera del tejido epitelial y favorecer la difusión de productos bacterianos tóxicos, o puede invadir la membrana basal subepitelial y ganar acceso al tejido conectivo (21). La actividad queratinolítica producida por proteasas de *P.g.* produce cambios en la barrera epitelial, daña células y produce pérdida de la estructura del tejido epitelial (30).

La habilidad de *P.g.* para adherirse e invadir las células epiteliales es un mecanismo que permite inducir la respuesta inflamatoria del hospedero (30). Los componentes bacterianos pueden penetrar y dañar completamente las células epiteliales, lo cual, se deduce por las respuestas inmunológicas locales y sistémicas que ocurren contra estos antígenos

(31). La colagenasa, las toxinas macromoleculares, los lipopolisacáridos, las vesículas de membrana externa y las proteasas asociadas pueden penetrar tejidos gingivales y provocar una respuesta del hospedero que ocasiona destrucción directa del tejido (30).

Se ha demostrado que *P.g.* puede evadir la respuesta del hospedero. Su colonización se ve influenciada por la saliva, que actúa como vector para la transmisión y para la colonización inicial al medio bucal. Por otra parte, la película adquirida que recubre las superficies dentales proporciona puntos de anclaje para las fimbrias, que, además, muestran afinidad por otras bacterias que colonizan el tejido. En el proceso de infección, *P.g.* puede llegar al surco gingival por proliferación y difusión o por el traslado de bacterias desalojadas. Además, de proporcionar lugares de unión, *P.g.* cambia la composición y la cantidad de la microbiota comensal, fenómeno que induce la pérdida de hueso alveolar (32).

En general, se puede decir que la patogenicidad de este microorganismo se atribuye a una serie de posibles factores de virulencia, como las cisteín-proteinasas (gingipains), hemaglutininas, lipopolisacárido (LPS) y fimbrias (1, 17). Estas moléculas facilitan su colonización, permanencia y crecimiento dentro del surco gingival; también ha desarrollado estrategias para escapar de la inmunidad protectora, a menudo mediante la manipulación de componentes clave de la inmunidad innata, tales como el receptor tipo Toll y sistema del complemento (4, 33, 34).

***Porphyromonas gingivalis* y enfermedades sistémicas**

Además de ser un factor predominante en enfermedad periodontal, *P.g.* está implicada en condiciones sistémicas, como la aterosclerosis, la neumonía por aspiración, alteraciones durante el

embarazo, la artritis reumatoide, entre otras (23, 25-27, 35, 36).

Mecanismos de asociación entre enfermedad periodontal, aterosclerosis y riesgo cardiovascular

La asociación de *P.g.* con aterosclerosis involucra la entrada de bacterias provenientes del periodonto a la circulación, evento que contribuye directamente en la formación del proceso ateromatoso y a la alteración de los procesos inflamatorios, que involucran tanto a la enfermedad periodontal como a la aterosclerosis y a la enfermedad cardiovascular.

Las bacterias periodontales ingresan al torrente sanguíneo y se transforman en potentes agentes trombogénicos por tener la capacidad de inducir la adhesión y la agregación plaquetaria por mimetismo de los sitios de unión al colágeno tipo I y III (34, 37). Las fimbrias de *Porphyromonas gingivalis* permiten adherirse e invadir las células epiteliales y endoteliales (Figura 3), entran por procesos de endocitosis, se multiplican dentro de ellas, evaden la respuesta inmune y alteran su función normal (4, 38, 39).

La asociación entre *Porphyromonas gingivalis* y el riesgo de sufrir aterosclerosis se debe, entre otros, a los efectos sistémicos de los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos liberados en el periodonto infectado e inflamado y transportados por el torrente sanguíneo (25) para anclarse a receptores de las células sub-epiteliales (Figura. 4); esta unión, activa vías de transducción de señales y conduce a la sobreexpresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales, estas moléculas de adhesión endoteliales permiten la fijación y entrada de monocitos al sub-endotelio (40).

El anterior proceso de interacción estimula la unión de los LPS de *P.g.* a receptores específicos en la

superficie de los monocitos (Figura 4), se induce transducción de señales y se activa la transcripción de genes y se produce la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral (FNT-alfa), las interleucinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6, IL-8), 1-antitripsina, haptoglobina, fibrinógeno, tromboxanos y PGE₂, las cuales, amplifican la respuesta inflamatoria inicial y ocasionan disfunción endotelial, infiltración leucocitaria y proliferación de células musculares lisas, todos estos, elementos característicos del fenómeno aterogénico (23, 27, 36, 40).

Los LPS capaces de pasar al torrente sanguíneo a través del epitelio del surco gingival, también, se unen a lipoproteínas de baja densidad (LBD) y, de esta manera, se transportan en la sangre. Este complejo LPS-LBP se une a los receptores CD14 de las membranas de las células endoteliales (Figura 4), monocitos y macrófagos y desencadena activación celular, esta activación genera aumento de moléculas de adhesión y como en el caso anterior, la liberación de citocinas y quimiocinas como interleucina-1 β (IL-1 β), FNT- α y tromboxanos A2 (41).

Los factores, mencionados anteriormente, pueden iniciar la adhesión y agregación plaquetaria al promover la acumulación de colesterol en la íntima arterial que favorece la aterosclerosis y la trombosis, riesgo de enfermedad coronaria. Esta fase es denominada respuesta sistémica de fase aguda, la cual se manifiesta con un incremento de los niveles séricos de proteína C-reactiva, secretadas por los hepatocitos (26).

En ausencia de lipoproteínas de baja densidad (LPB) y colesterol, los macrófagos, activados por el LPS de *P.g.* acumulan triglicéridos en su interior y con el aumento en la proliferación de las células de músculo liso, predisponen a la formación de placas de ateroma (42).

Las bacterias, también, pueden provocar alteraciones hemostáticas, como aumento de fibrinógeno

plasmático, recuento de glóbulos blancos, proteína C reactiva y aumento de viscosidad de la sangre (26, 27). Además, se ha encontrado relación del factor von Willebrand, o factor VIII (glicoproteína sintetizada por las células del endotelio vascular y megacariocitos) con el LPS y la IL-1, que inducen la liberación de este factor de las células endoteliales y generan la agregación de plaquetas y focos inflamatorios que posteriormente pueden generar un trombo (43-45).

La proteína C reactiva es una molécula que interviene directamente en el proceso aterogénico, desde

las fases tempranas de formación de las placas de ateroma hasta la fase final de complicación y trombosis. La proteína C- Reactiva causa disfunción endotelial, reclutamiento de monocitos al interior de la placa, influye en la captación de lipoproteínas de baja densidad (LBD) por los macrófagos, induce acción proinflamatoria al activar el complemento e inducir la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6 y moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM-1 y MCP-1 y, en eventos tardíos de aterogénesis, podría estar relacionada directamente con los fenómenos de trombosis que suceden sobre la placa (27, 46).

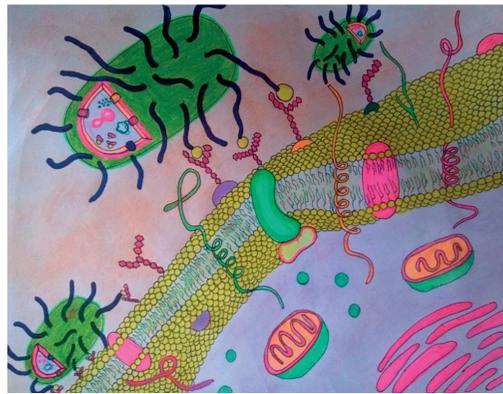


Figura 3. Representación de la adhesión molecular de *Porphyromonas gingivalis* a células epiteliales. Dibujo original de los autores. (Fandiño, Muñoz, Parra, Salgado, 2013).

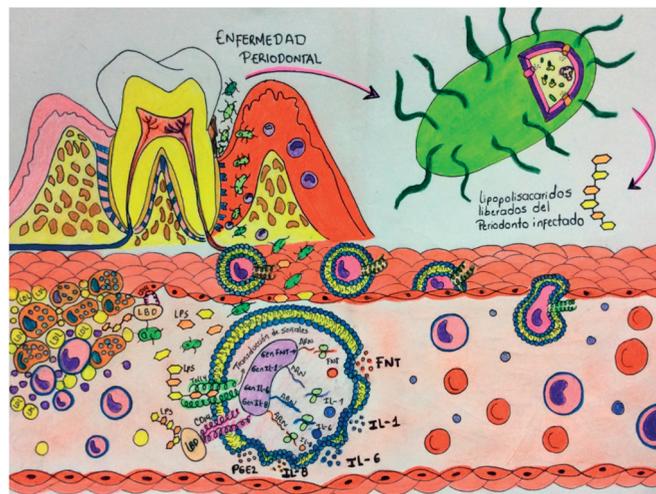


Figura 4. Representación del efecto de los LPS de P.g sobre el proceso aterogénico. Dibujo original de los autores, adaptada de Bermudez, 2003 Fandiño, Muñoz, Parra, Salgado, Orrego (2014).

Otros mecanismos, asocian la enfermedad periodontal con la aterosclerosis, como la presencia de microorganismos periodontales en los ateromas, donde las endotoxinas pueden ocasionar daño de las células endoteliales e inducir proliferación de la musculatura lisa; y así incrementar la producción de marcadores de riesgo cardiovascular (47-49).

La asociación de las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis y las enfermedades orales como la enfermedad periodontal, se ha convertido en una de las causas de mayor morbilidad y mortalidad. Con los avances y desarrollo de la biología molecular se han identificado diferentes moléculas, en pacientes con periodontitis, como la Proteína C-reactiva, que produce distintas alteraciones a nivel sistémico (26). En estudios recientes se ha demostrado que la enfermedad periodontal está asociada entre un 25% a un 90% a enfermedades cardiovasculares (47, 50).

A continuación se resumen algunas evidencias científicas de la relación entre periodontitis y enfermedades cardiovasculares.

La periodontitis genera daño del epitelio y, este daño favorece el paso de bacterias hacia la circulación sanguínea produciendo bacteriemias transitorias.

Durante las bacteriemias se han encontrado más de 30 especies bacterianas responsables de patologías como fiebre reumática, valvulopatías y endocarditis bacteriana; entre esas especies, *P.g.*, como se mencionó antes, a través de sus fimbrias se adhiere e invade las células epiteliales y endoteliales, se multiplica dentro de ellas, evade la respuesta inmune y altera su función normal (39, 51-53).

Estudios clínicos han demostrado asociación entre enfermedades periodontales destructivas y riesgo creciente de complicaciones ateroscleróticas (ruptura de la placa), incluyendo infarto al miocardio (IM) y accidente cerebrovascular (52).

Li y col., (2002) afirman que los microorganismos, que generan infecciones orales como la periodontitis, pueden diseminarse por el sistema circulatorio y así participar en la progresión arteriosclerótica. Estudiaron los efectos de inoculaciones sistémicas con *P.g.* sobre la progresión de aterosclerosis en ratones. Los investigadores inocularon ratones intravenosamente con dosis de *P.g.* viables, una vez por semana durante 10, 14 o 24 semanas consecutivas. Encontraron que a las 24 semanas, la lesión aórtica fue mayor en los ratones inoculados que en los no inoculados. En todas las lesiones ateroscleróticas encontraron macrófagos y, en las aortas, en el hígado y en el corazón encontraron ARN ribosomal de *P.g.*, 24 semanas después de la inoculación (54).

Pussinen y col., (2003) encontraron que las inmunoglobulinas contra los principales patógenos periodontales están asociados con enfermedades coronarias. Las evidencias sugieren que las infecciones periodontales crónicas o la respuesta del hospedero contra la infección influyen en la aterogénesis y el riesgo de enfermedad coronaria. Patógenos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* se han encontrado en las placas aterogénicas (53, 55).

Algunos investigadores observaron que la disfunción endotelial está asociada con enfermedad de la arteria braquial y con factores de riesgo coronarios. Pacientes con enfermedad periodontal severa, tienen una disfunción endotelial de la arteria braquial y altos niveles de la proteína C-reactiva, lo que contribuye a apoyar la evidencia de otros estudios que sugieren una relación entre periodontitis y enfermedad cardiovascular (26, 56).

La enfermedad periodontal es un factor de riesgo tan importante como la hipertensión arterial, el colesterol y la obesidad, en los cuales, las citoquinas y los mediadores proinflamatorios, causan daño endotelial y facilitan el desprendimiento de las placas de ateroma (57).

mecanismos de asociación entre enfermedad respiratoria y *Porphyromonas gingivalis*.

El tracto respiratorio está continuamente expuesto al medio ambiente. La inmunidad innata implica un amplio espectro funcional de los mecanismos de defensa del hospedero contra los microorganismos. Las células epiteliales respiratorias y las células de la inmunidad innata expresan variedad de receptores que incluye receptores de patrones moleculares asociados a patógenos como los receptores tipo Toll 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9. Estos receptores, reconocen motivos estructurales conservados de microorganismos patógenos llamados patrones moleculares asociados a patógenos (58).

En la boca, algunos microorganismos son aspirados hacia los pulmones. Este proceso surge cuando se inicia una colonización bacteriana a causa de: primero, placa acumulada; segundo, enzimas asociadas con la enfermedad periodontal que modifican las superficies mucosas para promover la adhesión y la colonización de patógenos y tercero, las citocinas procedentes de tejidos periodontales pueden alterar el epitelio

respiratorio para promover la infección por patógenos respiratorios. Existe relación directa entre enfermedades respiratorias agudas y una inadecuada higiene oral. Se han reportado casos de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y alteraciones periodontales, en las cuales, uno de los patógenos causante es *Porphyromonas gingivalis* (59).

Una vez *P.g.* se encuentra a nivel de la cavidad oral, existen dos mecanismos por los cuales llegan a las vías respiratorias: por diseminación hematógena o por aspiración. La diseminación está asociada a transmisión nosocomial y la aspiración está relacionada especialmente con enfermedad periodontal o falta de higiene oral (60, 61). Las bacterias como *P.g.* que pasan por aspiración a las mucosas respiratorias, pueden ser reconocidas por las células de la inmunidad natural a través de receptores tipo Toll, por ejemplo el TLR-4 reconoce LPS de la pared Gram negativa, y este complejo, por procesos de transducción de señales activa la transcripción de genes de citocinas proinflamatorias como IL-6 y FNT-alfa (62) que contribuyen con la respuesta inmune natural (Figura 5).

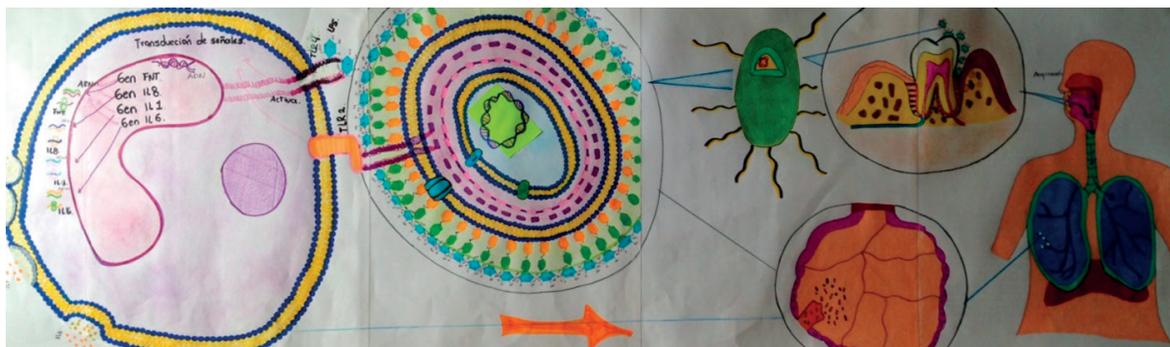


Figura 5. Representación del mecanismo de asociación entre *Porphyromonas gingivalis* y la inducción de inflamación al tejido respiratorio. Dibujo original de los autores. (Parra, Fandiño, Orrego, Muñoz, Salgado, 2014).

Porphyromonas gingivalis está implicada en la neumonía por aspiración, este microorganismo induce respuestas innatas predominantemente

a través de TLR2 (63). Se ha determinado que el TLR2 participa en los mecanismos de control de la infección pulmonar aguda relacionada con *P.g.*

y la respuesta pro-inflamatoria en pulmón se reduce en modelos animales (KC, MIP-1 α , TNF- α , IL-6, IL-12). Además, la cantidad de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y macrófagos en el pulmón también se encuentran alterados. Por lo tanto, el TLR2 puede mediar alteraciones a nivel periodontal y en arterioesclerosis, pero, a su vez, se ha demostrado que el mismo receptor confiere protección contra *P.g.* en la infección pulmonar aguda (4, 63, 64).

Asociación entre la enfermedad periodontal, parto pretérmino y bajo peso al nacer

La asociación entre enfermedad periodontal y parto pretérmino ha sido ampliamente estudiada y documentada en los últimos años. Es importante conocer los mecanismos bioquímicos que permiten explicar la relación entre enfermedad periodontal y parto pretérmino.

La enfermedad periodontal es uno de los factores de riesgo para el nacimiento pretérmino (24). La mujer embarazada, después de presentar cambios hormonales, como aumento en los niveles de estrógeno y progesterona, posee un mayor riesgo de desarrollar esta patología. Las concentraciones habituales de progesterona y estradiol durante el embarazo estimulan la síntesis de prostaglandinas en el tejido gingival y periodontal de la embarazada y conllevan al aumento de la cantidad de microorganismos anaerobios gram negativos que se acumula en las encías, así como de las concentraciones de lipopolisacáridos (LPS) y endotoxinas producidos por esos microorganismos (65, 66).

Además, de los cambios hormonales en la mujer embarazada, la severidad de la enfermedad periodontal depende de la magnitud de la respuesta inflamatoria, principalmente, del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), de las interleucinas 1 y 6, (IL-1, IL-6), de la prostaglandina E2 (PGE₂) y de las metaloproteinasas (65).

La combinación de los cambios hormonales y de la magnitud de la respuesta inflamatoria puede constituir un riesgo para la integridad del feto y de la placenta en mujeres con una respuesta inmune celular reducida producto del embarazo (66).

Para que se desencadene un parto pretérmino como consecuencia de la enfermedad periodontal, en primer lugar, esta debe producirse por un crecimiento anormal de patógenos periodontales en la placa subgingival, seguido de respuesta inflamatoria del hospedero. Tanto, las bacterias periodonto-patógenas como la respuesta inmune desencadenada, pueden causar destrucción tisular y pérdida de estructuras dentarias. En segundo lugar, de los sitios subgingivales se liberan, de manera crónica, al torrente sanguíneo, bacterias generalmente anaerobias Gram negativas, productos bacterianos, endotoxinas, lipopolisacáridos (LPS) y productos de la respuesta inflamatoria del hospedero, que diseminados por vía hematológica transplacentaria producen inflamación intrauterina y parto pretérmino (67). La mayor repuesta inflamatoria ocurre cuando la periodontitis clínicamente es severa o generalizada y en estos casos el riesgo de parto pretérmino es mayor (67).

En 1931, Galloway fue el primero en sugerir que la infección periodontal podría jugar un papel en complicaciones del embarazo como aborto, mastitis, flebitis y toxemia del embarazo (preclamsia) (67). Algunos de los resultados perinatales adversos con los que se ha asociado la enfermedad periodontal son: parto pretérmino (PP), bajo peso al nacer (PBN), ruptura prematura de membranas (RPM) y preclamsia. Factores de gran importancia por las consecuencias, ya que son las patologías obstétricas más frecuentes y conllevan a una elevada morbimortalidad materna y fetal (68).

Se ha demostrado que *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, y *P. intermedia*, son los principales microorganismos causantes de la enfermedad

periodontal. Experimentalmente, se ha encontrado que estas bacterias pueden activar los monocitos en sangre periférica, con el consiguiente incremento de interleucinas 1 y 6 (IL 1, IL 6) y del FNT-alfa (Figura 6), disminución del peso fetal y aumento de la mortalidad en fetos de animales de laboratorio.

Se sabe, además, la vinculación existente entre la concentración de prostaglandina PGE_2 en el fluido crevicular y el líquido amniótico. Estos datos implican a la enfermedad periodontal como factor de riesgo para partos pretérmino y nacimiento de niños con bajo peso (69).

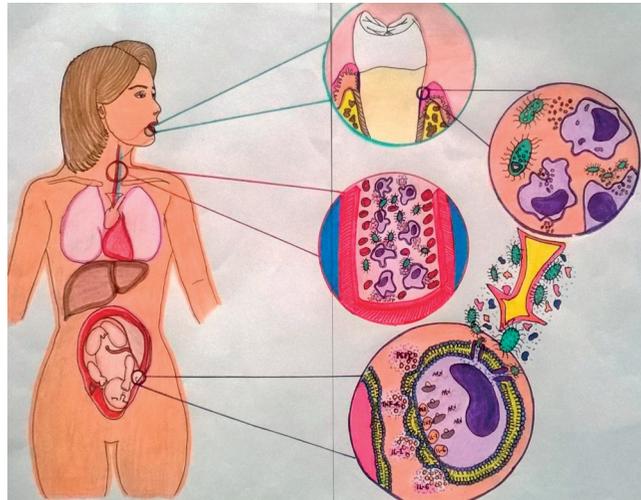


Figura 6. Representación de los mecanismos mediante los cuales una infección remota puede afectar al embarazo y desencadenar el parto pretérmino. Dibujo original de los autores. (Muñoz, Fandiño, Parra, Salgado, Orrego, 2014).

En condiciones normales, los niveles de PGE_2 y FNT-alfa aumentan progresivamente durante el embarazo hasta que se alcanza un umbral crítico para inducir el parto, pero en relación con los nacimientos pretérmino, como se puede observar en la figura 6, en una primera vía, las citocinas y otros mediadores inflamatorios generados en el periodonto frente a la infección, se diseminan por vía sanguínea hasta alcanzar la cavidad uterina, atraviesan la placenta e incrementan los niveles de PGE_2 y FNT-alfa en el líquido amniótico (70).

Entre los diversos efectos producidos por estos mediadores de la inflamación se encuentran los siguientes: la PGE_2 produce estrés oxidativo, contracción del músculo liso y oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LBD); la IL-1, el FNT-alfa y la IL-6 son capaces de estimular adhesión

endotelial, hiperlipidemia, liberación hepática de proteínas de la fase aguda y catabolismo del tejido conectivo, eventos específicos del parto prematuro (71).

Algunos estudios han mostrado que la concentración de IL-6 en líquido amniótico se ve aumentada cuando el parto se produce antes de las 34 semanas de gestación y la concentración de IL-6 en líquido amniótico es un marcador de infección en mujeres que sufren parto pretérmino o ruptura prematura de membranas. Se ha sugerido también que la IL-6 estimula la producción de prostaglandinas por las propias membranas placentarias. Las contracciones de la musculatura uterina provocadas por las prostaglandinas conducen a dilatación del cuello uterino que directamente podría desencadenar el parto y que, en cualquier caso

facilita la entrada de otras bacterias al útero, y se completa así un proceso circular que finalmente desencadena el parto pretérmino (70, 72).

Por otra parte, en una segunda vía, la infección podría generar una bacteriemia transitoria o los productos bacterianos como el LPS de *P.g.*, pueden alcanzar el torrente circulatorio (Figura 6). Por lo tanto, la interacción de estas bacterias o sus productos con los tejidos placentarios estimula, también, la síntesis de prostaglandinas y la contracción de la musculatura uterina. Además, se ha sugerido, que el LPS de patógenos Gram negativos orales es capaz de inducir una disminución en la expresión de moléculas de adhesión endoteliales que participan en la respuesta inmune celular, confiriendo así una mayor susceptibilidad a las infecciones genitourinarias y también al parto pretérmino (35).

Además, de las dos vías mencionadas anteriormente, otra hipótesis sugiere que los estímulos inflamatorios producidos de manera directa por el paso de los microorganismos periodontales o sus productos a través de la barrera placentaria, inducen hiper-irritabilidad de la musculatura lisa del útero y generan contracciones, adelgazamiento cervical y dilatación cervical, lo cual genera labor de parto pretérmino. El daño placentario puede causar áreas focales de hemorragia y necrosis que llevan a una pobre perfusión fetal y retardo del crecimiento intrauterino (73).

Se ha propuesto un modelo del mecanismo patogénico entre la enfermedad periodontal y el nacimiento pretérmino, que considera: la colonización bacteriana inicial en la madre, la respuesta materna con anticuerpos específicos contra estos microorganismos y la consecuencia final, que puede ser el nacimiento pretérmino con ruptura prematura de membranas y/o nacimiento de un bebé con bajo peso. Este modelo describe como colonizadores de la placa, a los microorganismos del llamado

"complejo rojo", *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* y *Treponema denticola* (73, 74).

Existen evidencias científicas de la relación entre periodontitis y nacimiento prematuro, entre las cuales, se describen las siguientes:

Collins y col., (1994), realizaron estudios con hámsteres dorados. Inocularon subcutáneamente un patógeno periodontal, generaron infección subclínica, crónica y localizada, parecida a la periodontitis. La inoculación se realizó en cuatro grupos: en un primer grupo inocularon *Porphyromonas gingivalis* muertas por calor y, tres semanas después inocularon *P. g.* vivas; un segundo grupo recibió solamente *P. g.* vivas, al tercer grupo se le administró sólo *P.g.* muertas y un cuarto grupo sirvió de control, este grupo recibió únicamente el vehículo. Los investigadores encontraron que una vez ocurrido el parto, los animales inoculados con *P.g.* vivas y muertas (grupo 1) o inoculados con sólo *P. gingivalis* vivas (grupo 2) tuvieron crías con un peso entre un 15-18% menor al peso normal. La inmunización previa no logró, por tanto, protección a la hora de prevenir el bajo peso al nacimiento. Encontraron, también, concentraciones elevadas de PGE_2 y FNT-alfa en el fluido aspirado de las cámaras subcutáneas (75).

Estudios realizados por Tarannum (2006), confirmaron que la enfermedad periodontal se encuentra implicada en el desencadenamiento de partos pretérmino y neonatos con bajo peso, evidenciaron que la terapia periodontal puede reducir significativamente la incidencia de estos dos eventos y que el aumento de los niveles de PGE_2 y FNT- α influye directamente en la generación de estos partos y nacimientos con bajo peso (72).

Es importante resaltar que factores patogénicos como los lipopolisacáridos y las endotoxinas, procedentes de bacterias como *P.g.* estimulan la

producción de citoquinas por parte del hospedero. Estos factores patogénicos, las citocinas y los cambios hormonales en la madre se convierten en factores de riesgo para el nacimiento de niños con bajo peso y suponen un riesgo para la unidad feto-placenta.

Teniendo en cuenta las recientes investigaciones que relacionan enfermedad periodontal, bajo peso al nacer y partos pretérmino, aumenta la necesidad de investigar sobre el reconocimiento del periodonto como un foco de infección con efectos sistémicos potencialmente de amplio alcance (76, 77).

Conclusiones

Porphyromonas gingivalis es un patógeno periodontal implicado en la patogénesis de enfermedades sistémicas como aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, infecciones respiratorias como neumonía y nacimientos pretérmino, entre otras.

En general, no hay pruebas suficientes para apoyar la necesidad de tratamiento de la periodontitis en las gestantes para reducir el riesgo de parto pretérmino.

La explicación de los eventos moleculares que se desencadenan en la boca y los sistemas afectados por *Porphyromonas gingivalis* contribuye a tener una mejor comprensión de los fenómenos infecciosos.

Referencias

1. Nishiyama S, Murakami Y, Nagata H, Shizukuishi S, Kawagishi I, Yoshimura F. Involvement of minor components associated with the FimA fimbriae of *Porphyromonas gingivalis* in adhesive functions. *Microbiology*. 2007;153(Pt 6):1916-25.
2. Wang M, Shakhathreh MA, James D, Liang S, Nishiyama S, Yoshimura F, et al. Fimbrial proteins of *porphyromonas gingivalis* mediate in vivo virulence and exploit TLR2 and complement receptor 3 to persist in macrophages. *Journal of immunology*. 2007;179(4):2349-58.
3. Ramos Perfecto D, Moromi Nakata H, Martínez Cadillo E. *Porphyromonas gingivalis*: patógeno predominante en la periodontitis crónica. *Odontología Sanmarquina*. 2014;14(1):34-8.
4. Lamont RJ, Jenkinson HF. Life below the gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiology and molecular biology reviews* : MMBR. 1998;62(4):1244-63.
5. Kuramitsu H, Yoneda M, Madden T. Proteases and collagenases of *Porphyromonas gingivalis*. *Advances in dental research*. 1995;9(1):37-40.
6. oshimura F, Takahashi Y, Hibi E, Takasawa T, Kato H, Dickinson DP. Proteins with molecular masses of 50 and 80 kilodaltons encoded by genes downstream from the fimbriin gene (*fimA*) are components associated with fimbriae in the oral anaerobe *Porphyromonas gingivalis*. *Infection and immunity*. 1993;61(12):5181-9.
7. Takahashi Y, Yoshimura F, Kawanami M, Kato H. Detection of fimbriin gene (*fimA*) in *Porphyromonas* (*Bacteroides*) *gingivalis* by Southern blot analysis. *Journal of periodontal research*. 1992;27(6):599-603.
8. Watanabe K, Onoe T, Ozeki M, Shimizu Y, Sakayori T, Nakamura H, et al. Sequence and product analyses of the four genes downstream from the fimbriin gene (*fimA*) of the oral anaerobe *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiology and immunology*. 1996;40(10):725-34.

9. Nishikawa K, Yoshimura F, Duncan MJ. A regulation cascade controls expression of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae via the FimR response regulator. *Molecular microbiology*. 2004;54(2):546-60.
10. Wu J, Lin X, Xie H. *Porphyromonas gingivalis* short fimbriae are regulated by a FimS/FimR two-component system. *FEMS microbiology letters*. 2007;271(2):214-21.
11. Wang M, Liang S, Hosur KB, Domon H, Yoshimura F, Amano A, et al. Differential virulence and innate immune interactions of Type I and II fimbrial genotypes of *Porphyromonas gingivalis*. *Oral microbiology and immunology*. 2009;24(6):478-84.
12. Kerr JE, Abramian JR, Dao DH, Rigney TW, Fritz J, Pham T, et al. Genetic exchange of fimbrial alleles exemplifies the adaptive virulence strategy of *Porphyromonas gingivalis*. *PLoS one*. 2014;9(3):e91696.
13. Rosen G, Sela MN. Coaggregation of *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* PK 1594 is mediated by capsular polysaccharide and lipopolysaccharide. *FEMS microbiology letters*. 2006;256(2):304-10.
14. Brunner J, Wittink FR, Jonker MJ, de Jong M, Breit TM, Laine ML, et al. The core genome of the anaerobic oral pathogenic bacterium *Porphyromonas gingivalis*. *BMC microbiology*. 2010;10:252.
15. Naito Y, Tohda H, Okuda K, Takazoe I. Adherence and hydrophobicity of invasive and noninvasive strains of *Porphyromonas gingivalis*. *Oral microbiology and immunology*. 1993;8(4):195-02.
16. Park Y, Lamont RJ. Contact-dependent protein secretion in *Porphyromonas gingivalis*. *Infection and immunity*. 1998;66(10):4777-82.
17. Veith PD, Chen YY, Gorasia DG, Chen D, Glew MD, O'Brien-Simpson NM, et al. *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles exclusively contain outer membrane and periplasmic proteins and carry a cargo enriched with virulence factors. *Journal of proteome research*. 2014;13(5):2420-32.
18. Furuta N, Takeuchi H, Amano A. Entry of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles into epithelial cells causes cellular functional impairment. *Infection and immunity*. 2009;77(11):4761-70.
19. Lantz MS, Allen RD, Duck LW, Switalski LM, Hook M. *Porphyromonas gingivalis* surface components bind and degrade connective tissue proteins. *Journal of periodontal research*. 1991;26(3 Pt 2):283-5.
20. Lantz MS, Allen RD, Duck LW, Blume JL, Switalski LM, Hook M. Identification of *Porphyromonas gingivalis* components that mediate its interactions with fibronectin. *Journal of bacteriology*. 1991;173(14):4263-70.
21. Grenier D, Labbe S, Mouton C, Meyrand D. Hydrolytic enzymes and lectin-binding activity of black-pigmented anaerobic rods. *Microbiology*. 1994;140 (Pt 4):873-8.
22. Pavloff N, Potempa J, Pike RN, Prochazka V, Kiefer MC, Travis J, et al. Molecular cloning and structural characterization of the Arg-gingipain proteinase of *Porphyromonas gingivalis*. Biosynthesis as a proteinase-adhesin polyprotein. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(3):1007-10.
23. Graves DT, Delima AJ, Assuma R, Amar S, Oates T, Cochran D. Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis. *Journal of periodontology*. 1998;69(12):1419-25.

24. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lief S, McKaig RG, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2006;107(1):29-36.
25. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *Journal of periodontology*. 2009;80(2):190-01.
26. Premoli G, Villarreal J, González A. Proteína c reactiva y su relación con la enfermedad periodontal y aterosclerosis. *Acta Odontológica Venezolana*. 2008;46(1):92-93.
27. De Freitas RBC, Luz de Aquino AR, Costa de Lima K, da Fonte Porto Carreiro A. Proteína C-reativa ultrasensible en pacientes con y sin periodontitis crónica severa generalizada. 2009; 21(3):145-155.
28. Smalley JW, Shuttleworth CA, Birss AJ. Collagenolytic activity of the extracellular vesicles of *Bacteroides gingivalis* W50 and an avirulent variant W50/BE1. *Archives of oral biology*. 1989;34(7): 579-83.
29. Larjava H, Hakkinen L, Rahemtulla F. A biochemical analysis of human periodontal tissue proteoglycans. *Biochem J*. 1992;284:267-74.
30. Cutler CW, Kalmar JR, Genco CA. Pathogenic strategies of the oral anaerobe, *Porphyromonas gingivalis*. *Trends in microbiology*. 1995;3(2):45-51.
31. Sandros J, Papapanou P, Dahlen G. *Porphyromonas gingivalis* invades oral epithelial cells in vitro. *Journal of periodontal research*. 1993;28(3):219-26.
32. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskan MA, et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell host & microbe*. 2011;10(5):497-06.
33. Clark RB, Cervantes JL, Maciejewski MW, Farrokhi V, Nemati R, Yao X, et al. Serine lipids of *Porphyromonas gingivalis* are human and mouse Toll-like receptor 2 ligands. *Infection and immunity*. 2013;81(9):3479-89.
34. Gibson FC, 3rd, Genco CA. *Porphyromonas gingivalis* mediated periodontal disease and atherosclerosis: disparate diseases with commonalities in pathogenesis through TLRs. *Current pharmaceutical design*. 2007;13(36):3665-75.
35. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, Mauriello SM, Mendoza LC, Couper DJ, et al. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(3):551-9.
36. Offenbacher S, Collins JG, Arnold RR. New clinical diagnostic strategies based on pathogenesis of disease. *Journal of periodontal research*. 1993;28(6 Pt 2):523-35.
37. Lopez R, Oyarzun M, Naranjo C, Cumsille F, Ortiz M, Baelum V. Coronary heart disease and periodontitis -- a case control study in Chilean adults. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(5):468-73.
38. Lamont RJ, Oda D, Persson RE, Persson GR. Interaction of *Porphyromonas gingivalis* with gingival epithelial cells maintained in culture. *Oral microbiology and immunology*. 1992;7(6):364-7.

39. Lamont RJ, Chan A, Belton CM, Izutsu KT, Vasel D, Weinberg A. Porphyromonas gingivalis invasion of gingival epithelial cells. Infection and immunity. 1995;63(10):3878-85.
40. Bermúdez V, Leal E, Bermúdez F, Cano C, Cabrera M, Ambard M, et al. Enfermedad Periodontal como factor de riesgo para la Aterosclerosis. AVFT. 2003;22(2):153-62.
41. Miyakawa H, Honma K, Qi M, Kuramitsu HK. Interaction of Porphyromonas gingivalis with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. Journal of periodontal research. 2004;39(1):1-9.
42. Mattila KJ. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. Journal of internal medicine. 1989;225(5):293-6.
43. Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. Journal of periodontology. 2000;71(12):1882-6.
44. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. Bmj. 1989;298(6676):779-81.
45. Padilla C, Lobos O, Hubert E, Gonzalez C, Matus S, Pereira M, et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. Journal of periodontal research. 2006;41(4):350-3.
46. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. Circulation. 2002;105(16):1890-6.
47. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. Journal of periodontology. 1996;67(10 Suppl):1123-37.
48. Rahman AU, Rashid S, Noon R, Samuel ZS, Lu B, Borgnakke WS, et al. Prospective evaluation of the systemic inflammatory marker C-reactive protein in patients with end-stage periodontitis getting teeth replaced with dental implants: a pilot investigation. Clinical oral implants research. 2005;16(1):128-31.
49. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, Nardin ED. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. Journal of periodontology. 2001;72(9):1221-7.
50. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. Bmj. 1993;306(6879):688-91.
51. Meikle MC, Heath JK, Reynolds JJ. Advances in understanding cell interactions in tissue resorption. Relevance to the pathogenesis of periodontal diseases and a new hypothesis. Journal of oral pathology. 1986;15(5):239-50.
52. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Vilkkuna-Rautiainen T, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. Journal of lipid research. 2004;45(1):139-47.
53. Li L, Michel R, Cohen J, Decarlo A, Kozarov E. Intracellular survival and vascular cell-to-cell transmission of Porphyromonas gingivalis. BMC Microbiology. 2008;8:26.

54. Li L, Messas E, Batista EL, Jr., Levine RA, Amar S. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation*. 2002;105(7):861-7.
55. Pussinen PJ, Jousilahti P, Alfthan G, Palosuo T, Asikainen S, Salomaa V. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(7):1250-4.
56. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(7):1245-9.
57. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2004;15(6):403-13.
58. O'Mahony DS, Pham U, Iyer R, Hawn TR, Liles WC. Differential constitutive and cytokine-modulated expression of human Toll-like receptors in primary neutrophils, monocytes, and macrophages. *International journal of medical sciences*. 2008;5(1):1-8.
59. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *Journal of periodontology*. 1999;70(7):793-02.
60. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *The American journal of medicine*. 1978;64(4):564-8.
61. Mojon P. Oral health and respiratory infection. *J Can Dent Assoc*. 2002;68(6):340-5.
62. Scannapieco FA, Rethman MP. The relationship between periodontal diseases and respiratory diseases. *Dentistry today*. 2003;22(8):79-83.
63. Hajishengallis G, Wang M, Bagby GJ, Nelson S. Importance of TLR2 in early innate immune response to acute pulmonary infection with Porphyromonas gingivalis in mice. *Journal of immunology*. 2008;181(6):4141-9.
64. Hajishengallis G, Wang M, Liang S. Induction of distinct TLR2-mediated proinflammatory and proadhesive signaling pathways in response to Porphyromonas gingivalis fimbriae. *Journal of immunology*. 2009;182(11):6690-6.
65. Wilder R, Robinson C, Jared HL, Lieff S, Boggess K. Obstetricians' knowledge and practice behaviors concerning periodontal health and preterm delivery and low birth weight. *J Dent hyg Fall*. 2007;81(4):81-95.
66. Castaldi JL, Bertin MS, Gimenez F, Lede R. [Periodontal disease: Is it a risk factor for premature labor, low birth weight or preeclampsia?]. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2006;19(4):253-8.
67. Ovalle A, Gamonal J, Martinez MA, Silva N, Kakarieka E, Fuentes A, et al. [Relationship between periodontal diseases and ascending bacterial infection with preterm delivery]. *Revista medica de Chile*. 2009;137(4):504-14.

68. Zermeño JdJ, Flores CdC, Saldívar D, Soria JA, Garza M, Iglesias JL. Enfermedad periodontal como factor de riesgo para presentar resultados perinatales adversos. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2011;76(5):338-43.
69. Rascon C, Saraya L. Asociación de la presencia de *aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *porphyromonas gingivalis* y *prevotella intermedia* en conjunto con la enfermedad periodontal con embarazo pretérmino y producto de bajo peso: [Master Thesis] Url: <http://eprint.unal.mx/id/eprint/2612> Universidad Autónoma de Nuevo León; 2012.
70. Flores J, Oteo A, Mateos L, Bascones A. Relación entre enfermedad periodontal y parto prematuro. Bajo peso al nacimiento: una revisión de la literatura. *Avances en Periodoncia* [revista en la Internet]. 2004 Ago [citado 2015 Jul 30]; 16(2): 93-105. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852004000200004&lng=es
71. Paquette D. Periodontal disease and the risk for adverse pregnancy outcomes. *Grand Rounds Oral-Sys Med*. 2006;4:14-25.
72. Tarannum F, Faizuddin M. Effect of periodontal therapy on pregnancy outcome in women affected by periodontitis. *Journal of periodontology*. 2007;78(11):2095-103.
73. Agueda A, Ramon JM, Manau C, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(1):16-22.
74. Robles Ruiz JJ, Salazar Silva F, Proaño de Casalino D. Enfermedad periodontal como factor de riesgo de retardo del crecimiento intrauterino. *Rev Estomatol Herediana*. 2004;14(1-2):27-34.
75. Collins JG, Windley HW, 3rd, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infection and immunity*. 1994;62(10):4356-61.
76. Peña M, Peña L, Díaz Á, Torres D, Lao N. La enfermedad periodontal como riesgo de enfermedades sistémicas. *Rev Cubana Estomatol* [revista en la Internet]. 2008 Mar [citado 2015 Jul 30]; 45(1):. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072008000100006&lng=es.
77. Peña M, Ortiz C, Peña L, Pascual V, Toirac A. La enfermedad periodontal como factor de riesgo para partos pretérmino y nacimiento de niños con bajo peso [artículo en línea]. *MEDISAN* 2006;10(esp).<[http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10_\(esp\)_06/san04\(esp\)06.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10_(esp)_06/san04(esp)06.htm)> [consulta: 2015 Jul 30].



UNIVERSIDAD CES

Un compromiso con la excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007