



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**INTERLEUCINA 6 EN EMBARAZADAS CON ENFERMEDAD
PERIODONTAL.**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

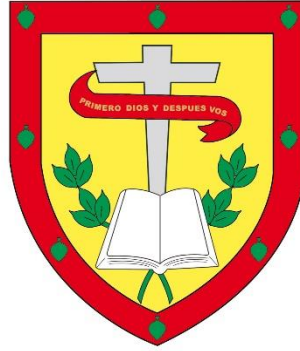
AUTOR: BRYAN XAVIER DIAZ TOLEDO.

DIRECTOR: OD.ESP.ANDREA PAOLA PÉREZ MORA.

CUENCA-ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**INTERLEUCINA 6 EN EMBARAZADAS CON ENFERMEDAD
PERIODONTAL**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

AUTOR: BRYAN XAVIER DIAZ TOLEDO.

DIRECTOR: OD.ESP.ANDREA PAOLA PÉREZ MORA.

CUENCA-ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

INTERLEUCINA 6 EN EMBARAZADAS CON ENFERMEDAD PERIODONTAL.

INTERLEUKIN 6 IN PREGNANT WOMEN WITH PERIODONTAL DISEASE.

Bryan Xavier Diaz Toledo ¹ Andrea Paola Pérez Mora²

Amanda Isabel Pesantez Coronel ³ Rafael Bernardo Piedra Andrade ⁴

¹ Estudiante de la Carrera de Odontología, Universidad Católica de Cuenca. Ecuador, e-mail: bxdiazt19est.ucacue.edu.ec , ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0009-0009-4221-1416>

² Docente de la Carrera de Odontología, Od. Esp., Universidad Católica de Cuenca. Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-7993-8082>

³ Docente de la Carrera de Odontología, Od. Esp., Universidad Católica de Cuenca. Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2377-1898>

⁴ Docente de la Carrera de Odontología, Od. Esp., Universidad Católica de Cuenca. Ecuador, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0247-4950>

RESUMEN

La enfermedad periodontal es una inflamación de los tejidos que rodean el diente, impulsada por bacterias que generan un daño irreversible, cuando se establece esta infección se produce la liberación de varios tipos de citocinas ocasionados por las células que protegen los tejidos orales. El cual es un proceso fisiológico normal, ya que el sistema inmune lo utiliza para defenderse, debido a que estas proteínas proinflamatorias pueden migrar a los tejidos uterinos mediante una vía directa o indirecta, se puede decir que existe un lazo muy significativo y peligroso de la enfermedad periodontal con el embarazo, generando así posibles riesgos de parto prematuro.

Materiales y Métodos : Las herramientas y métodos usados para esta revisión bibliográfica se basó en la búsqueda de artículos con reconocimiento científico, los cuales ayudan evidenciar que toda la información planteada en este artículo es actual y totalmente confiable, misma información que fue encontrada en los siguientes buscadores científicos: Google académico, Scielo, PubMed, Medline, Scopus, Dialnet, Redalyc, World Wide Science.

Palabras clave: enfermedad periodontal ,embarazo prematuro, citocinas, IL6, inflamación, citocinas

ABSTRACT

Periodontal disease is an inflammation of the tissues surrounding the tooth, driven by bacteria that generate irreversible damage. When this infection is established, several types of cytokines are released by the cells that protect the oral tissues. This is a normal physiological process since the immune system uses it to defend itself. However, since these proinflammatory proteins can migrate to the uterine tissues through a direct or indirect route, it can be said that there is a very significant and dangerous link between periodontal disease and pregnancy, thus generating possible risks of premature delivery.

Materials and Methods: The tools and methods used for this literature review were based on the search for articles with scientific recognition, which helped to demonstrate that all the information presented in this article is current and reliable; the same information was found in the following scientific search engines: Google Scholar, SciELO, PubMed, Medline, Scopus, Dialnet, Redalyc, World Wide Science.

Keywords: periodontal disease, preterm pregnancy, cytokines, IL-6, inflammation, cytokines.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal se ha convertido en un tema de absoluto valor para la salud oral mundial, debido a que es uno de los principales factores causantes de la pérdida dental, el origen de esta alteración se genera por una concentración alta de microorganismos que forman un nicho vital en determinados espacios orales, los cuales sirven para su crecimiento y proliferación, ocasionando así la destrucción de los tejidos de soporte dental (Cuya García et al.2019).

Las principales bacterias causantes de dicha enfermedad son la *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, es importante mencionar que todas estas bacterias están presentes en el biofilm oral de la mayoría de personas, pero del huésped depende el crecimiento y desarrollo de estos patógenos (Hurtado Camarena et al.2016). En Latinoamérica según un estudio efectuado señala que la periodontitis leve fue una de las enfermedades orales encontradas con mayor porcentaje en la población (Viera-sirit. 2020).

Es importante mencionar que la enfermedad periodontal no se muestra de manera directa, puesto que se origina por un factor preestablecido, conocido como gingivitis, la cual afecta aproximadamente al 5 % y al 70% de la población mundial (Pardo Romero & Hernández. 2018), mientras que la EP propiamente dicha afecta al 30% (Cruz Romero et al. 2022). Las personas que tienen mayor riesgo a desarrollar EP son aquellas que tienen enfermedades cardiovasculares, respiratorias, diabetes, así mismo influyen factores como la edad y los malos hábitos (Tamayo et al. 2019), sin embargo uno de los grupos de mayor delicadeza que presenta un alto grado de susceptibilidad a tener periodontitis son las mujeres gestantes debido a los cambios hormonales producidos (Hernández Gudiño M. 2020).

La inflamación periodontal inicia con una biopelícula de origen bacteriano, que puede ocasionar sangrado gingival, movimiento dental y falta de función masticatoria. A nivel clínico se va a observar la pérdida de inserción, aumento de la profundidad del sondaje y radiográficamente la pérdida de hueso alveolar (Inönü et al. 2020).

Durante el transcurso de la infección se producen mediadores químicos inflamatorios, los cuales son parte de este proceso natural que el organismo desempeña para protegerse, enviando leucocitos e interleucinas como la IL6 (Interleucina 6), IL-1B (Interleucina 1 beta), TNF-a (Factor de necrosis tumoral alfa), IFN-y (Interferón gamma), TGF (Factor de crecimiento transformante), mediante la interleucina 6 se produce una importante transición de fase aguda a crónica, esta cumple varias funciones en el organismo, entre ellas se destaca la que realiza en combinación con otras interleucinas (Kaur et al. 2020). A su vez, se relaciona a la IL6 con la Osteoclastogénesis, lo cual es proceso que integra 24 genes que mediante los ejes RANK, RANK L, OPG influyen directamente en la resorción ósea (Despaigne D. A. N. 2019), y con el desplazamiento de las células inflamatorias (Bohórquez Dinorath. 2017).

Las células que están relacionadas con la producción de la IL6 son los fibroblastos, queratinocitos, células T, células B y células dendríticas ; esta proteína también sirve como anti inflamador y pro inflamador, mantiene el orden de los linfocitos cuando existe un proceso infeccioso; artículos científicos señalan lo esencial que es esta proteína para el funcionamiento inmunológico del organismo, ya que ayuda a establecer la reacción de las células T y la remodelación de los tejidos que han sido afectados (Velazquez-Salinas et al.2019). Es importante recalcar que tanto las citocinas como quimiocinas generadas son producidas en el tejido periodontal por lo tanto pueden detectarse fácilmente en el fluido crevicular (Amanda F. Stadler. 2016).

La primera investigación realizada en torno a este tema fue dada a conocer en 1996 por Offenbacher desde entonces se cree que los cambios hormonales producidos en el embarazo son la llave directa para entender esta correlación (Namrata S Jajoo a. 2018).Las principales hormonas relacionadas a la enfermedad periodontal son los estrógenos y la progesterona, porque causan alteración en la producción de citocinas y antioxidantes, lo cual contribuye a la inflamación gingival (Silveyra et al. 2022), incluso también existe una hormona conocida como relaxina que tiene la capacidad de generar movilidad dentaria (Rivera lugo. 2022).

Durante años se creía que durante el embarazo la madre estaba libre de bacterias, sin embargo mediante muestras clínicas se encontró que también en un embarazo normal la gestante puede tener su propia microbiota, inclusive se pudo obtener muestras de líquido amniótico en donde se encontró a la *Fusobacterium nucleatum*, siendo uno de los principales microorganismos causantes de la enfermedad periodontal (Britos Maria Rosenda. 2022).

Debido a estas sustancias pro inflamatorias generadas durante la enfermedad periodontal, se puede determinar que este factor podría ser uno de los causantes del parto prematuro, dado que la respuesta inmune puede provocar que las membranas se rompan prematuramente, esto no se había tomado en cuenta tiempo atrás, puesto que principalmente se pensaba que el feto podría tener una alta capacidad inmunitaria (Iza Quieta & Bustillos Solórzano. 2022). Además muestras clínicas señalan que la IL1-B fue encontrada como una de las principales citocinas inflamatorias presentes durante partos prematuros (Kayar et al. 2019).

Esta constante interrelación inmunitaria generada por sustancias inflamatorias proteínicas con capacidad antimicrobiana aumenta la posibilidad de una posible labor de parto prematuro (Villalón et al. 2021). A este tipo de parto se lo define como el alumbramiento antes de las 37 de semanas, siendo así uno de las principales causantes de mortalidad. La OMS indica que en el mundo existen alrededor de 15 millones de partos prematuros cada año (Iza Quieta & Bustillos Solórzano. 2022).

Este proceso fue mencionado por Gomes R. en el año de 1998, que lo describía como síndrome de respuesta inflamatoria fetal, señalando que se generaba por exposición a microorganismos, el cual comenzaba por la sustitución de la flora normal del cuello uterino con los patógenos, una vez afectada los productos y microorganismos llegan al feto por medio del líquido amniótico, dando como resultado una posible respuesta inmune innata (Molina Giraldo et al. 2022).

Entonces toda esta evidencia científica nos permite determinar que efectivamente las gestantes que padecen de enfermedad periodontal, son más propensas a la labor de parto antes de las 37 semanas o a un aborto espontáneo, debido al foco infeccioso que produce la liberación de inflamadores sistémicos, los cuales también pueden ingresar a los tejidos uterinos, generando así contracciones que conducen a la ruptura temprana de las membranas (Latorre Uriza C. 2018).

METODOLOGÍA

Las herramientas y métodos usados para esta revisión bibliográfica se basó en la búsqueda de artículos con reconocimiento científico, los cuales ayudan evidenciar que toda la información planteada en este artículo es actual y totalmente confiable, misma información que fue encontrada en los siguientes buscadores científicos: Google académico, Scielo, PubMed, Medline, Scopus, Dialnet, Redalyc, World Wide Science.

Las palabras clave usadas para realizar esta búsqueda fueron: (enfermedad periodontal); (embarazo prematuro); (citocinas); (IL6); (inflamación); (citocinas)

Se recolecto un total de 32 artículos de los cuales 17 son revisiones bibliográficas, 11 artículos originales, 1 revisión sistemática, 1 metaanálisis, 1 estudio transversal, 1 estudio piloto, en todos los idiomas. De los cuales no se excluyó a ningún artículo.

DISCUSIÓN

En el año 2012, la Federación Europea de Periodoncia propuso dos vías en las que se encontró relación del embarazo con la presencia de la interleucina 6, concluyendo así que la primera vía se origina de manera directa en donde los microorganismos cruzan la pared placentaria, afirmando que se podía encontrar bacterias de la enfermedad periodontal en los tejidos de la placenta (Namrata S. Jajoo a. 2018).

Por otro lado, Blanc afirma que es natural encontrar algunos organismos orales en la placenta, sin embargo, señala que los niveles bacterianos van a depender totalmente de como esté el periodonto de la madre, estableciendo la vía indirecta que se basa en mediadores inflamatorios producidos en la cavidad oral los mismo que pasan mediante el sistema circulatorio a la placenta (Namrata S. Jajoo a. 2018).

Bobetsis propone que la forma en que la interleucina IL6 y otros mediadores se infiltran en los tejidos placentarios es mediante los niveles altos de hormonas femeninas, provocando que a nivel vascular los tejidos sean más filtrables, así mismo añadiendo a esto el sangrado gingival debido a la enfermedad ya establecida, generando así el paso de bacterias periodontales a la circulación, también asoció a la treponema Denticola, Flusobacterium nucleatum con el desarrollo de preeclampsia y nacimientos prematuros (Bobetsis et al. 2020).

Figuro en cambio propuso que la vía directa consiste en una transmisión hematógona, la cual es la forma en que bacterias y otros componentes inflamatorios como la interleucina 1, prostaglandinas, interleucina 6, factores de necrosis tumoral se transmitían a los componentes del feto (Figuro et al. 2020).

Un estudio realizado en Colombia en el año 2018, con el objetivo de identificar la relación que tiene la enfermedad periodontal con el embarazo con respecto a las citocinas presentes, destacó un análisis de 46 pacientes gestantes de las cuales el 50% de estas presentaba periodontitis con características crónicas, cuando se realizó la cuantificación de citocinas se demostró que las mujeres que tenían mayor riesgo de parto prematuro presentaban un alto nivel de citocinas a diferencia de aquellas que no presentaban ningún riesgo de parto, los valores encontrados para la interleucina 6 fueron elevados en comparación a otras interleucinas (Escobar Arregoces et al. 2018).

Por otro lado Offenbacher S, indica según sus investigaciones que la enfermedad periodontal produce citocinas proinflamatorias, los cuales por medio de la diseminación hematogena tienen la capacidad de llegar a los tejidos uterinos, provocando que se dé una posible labor de parto prematuro (Barroso et al. 2022).

Corbella mediante un metaanálisis indica que la enfermedad periodontal y sus componentes inflamatorios, representan una vía peligrosa que va a conducir a problemas durante el embarazo, en lo cual se analizó a aproximadamente a 17,053 gestantes en 22 estudios diferentes confirmando así que esta enfermedad representa un factor de riesgo para que se origine un parto prematuro y recién nacidos con bajo peso al nacer (Corbella et al. 2016).

Milán Terzic indica que las infecciones periodontales y los mediadores inflamatorios producidos establecen la elaboración de endotoxinas que junto a las citocinas entre ellas la IL6, alteran la matriz y dañan así la funcionalidad del miometrio, dando lugar a que aumente los movimientos uterinos, señalando así que puede ser el culpable del 40% de casos de parto prematuro (Terzic et al. 2021).

Ahmed Y. Gama menciona que las pacientes embarazadas que tienen enfermedad periodontal tienen un aumento marcado de mediadores inflamatorios como la IL6, TNF- α , los cuales mediante el fluido crevicular ingresan al torrente sanguíneo, generando de esta manera la aceleración de la maduración cervical, dando así origen a las contracciones y posibles riesgos de parto prematuro (Gamal et al. 2017).

Perunovic en un estudio transversal el cual incluyó a 120 mujeres gestantes, señaló la relación de los niveles de citocinas con el parto prematuro, en lo cual se mostraba un aumento significativo de la IL6 en gestantes con este tipo de parto (Perunovic et al. 2015).

Francisco Mesa en 2015 analizó las citocinas mediante pruebas ELISA, en el cual 64 mujeres gestantes tuvieron una labor de parto normal, mientras que 67 gestantes con parto menor a 37 semanas, en las cuales se encontró que habían tres citocinas pro inflamatorias activas, la IL-1 β - IL-6- IL-8 (Francisco Mesa. 2016).

Reyna en un estudio realizado en Perú obtuvo muestras de 613 embarazadas, de las cuales 52 pacientes tuvieron una labor de parto prematuro, mientras que 561 realizaron su labor de parto normal, verificaron la presencia de la interleucina 6 por medio de muestras cérvico-vaginales, dando como resultado que efectivamente las pacientes con parto prematuro tuvieron

concentraciones más altas de esta interleucina en comparación al grupo término, de esta manera se concluyó que efectivamente la interleucina 6 tiene una gran relación con el parto pre término. (E.Reyna villasmil. 2016).

Catalina Latorre mediante un estudio piloto realizado en Bogotá establece gran similitud en comparación a otros autores, en lo cual se afirmó que las gestantes con enfermedad periodontal y con riesgo de parto prematuro tienen una gran cantidad de interleucinas activas entre ellas a la IL6 (Latorre Uriza C. 2018).

CONCLUSIÓN

Las citocinas son células o proteínas proinflamatorias generadas por las células inmunitarias del cuerpo, causadas por el contacto con un determinado antígeno, lo cual es un proceso vital que el organismo utiliza para su protección y remodelación, sin embargo estas proteínas presentan un gran riesgo en las gestantes, ya que pueden migrar a través de diferentes vías a los tejidos adyacentes al útero materno generando así una posible ruptura de las membranas debido a los productos inflamatorios, dando como resultado un parto prematuro, en muchos de los casos puede ser la consecuencia de la muerte fetal o incluso de la madre.

Así mediante esta revisión bibliográfica podemos confirmar que la enfermedad periodontal no controlada puede ser peligrosa para la gestante, por tal motivo es importante intentar tener control de la salud oral de las mujeres embarazadas para evitar complicaciones y consecuencias fatales.

Referencias bibliográficas

- 1) Amanda F. Stadler, Patricia DM Angst, Roger M. Arce, Sabrina C. Gomes¹, Rui V. Oppermann, Cristiano Susin.(2016). *Niveles de citocinas / quimiocinas en el líquido crevicular gingival en la periodontitis crónica : un metanálisis.*
- 2) Barroso, R. L., López, V. P., Aurora, L., & Sisto, P. (2022). *Estado actual y metaanálisis de la relación entre nacimientos prematuros , bajo peso y enfermedades periodontales Current state and metaanalysis of the relationship between premature births , low weight and periodontal diseases.* 26(1), 141–159.
- 3) Bobetsis, Y. A., Graziani, F., Gürsoy, M., & Madianos, P. N. (2020). Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontology 2000*, 83(1), 154–174. <https://doi.org/10.1111/prd.12294>
- 4) Britos, Maria Rosenda ¹ Sin, Cyntya Solange ² Ortega, Silvia Mercedes ³ 1. (2022). Relación entre la Enfermedad periodontal y complicaciones en el Embarazo Relationship between periodontal disease and complications in pregnancy. *Revista Odontología Vital* , 1, 23-33.
- 5) Bohórquez Dinorath^{1*}, Viera Ninoska² , Morón–Medina Alejandra³ , Morales-Rojas Thais⁴ , Guevara Coram. (2017). Rol de la IL-17 y la MMP-8 en la inmunopatogénesis de la enfermedad periodontal. *ciencia odontologica*, 35-45.
- 6) Corbella, S., Taschieri, S., Massimo, /, Fabbro, D., Francetti, L., Weinstein, R., Ferrazzi, E., & Gyn⁶, O. /. (2016). QU I NTESENCIA I NTERNAT I ONAL PERIODONTOLOGÍA Resultados adversos del embarazo y periodontitis: una revisión sistemática y un metanálisis que explora una posible asociación. *Traducido Del Inglés Al Español*, 193–204. www.onlinedoctranslator.com
- 7) Cruz Romero, V. M., Tan Suárez, N., Espino Delgado, R. M., Tan Suárez, N. T., Machado Pina, A., & García Vitar, L. (2022). Comportamiento de la enfermedad periodontal inflamatoria crónica en pacientes diabéticos. *Revista Archivo Médico de Camagüey* , 26. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552022000100030

- 8) Cuya García, R., Flores Culqui, S., Quinto Benalcázar, R., Chávez Raymi, A., Párraga Navarro, M., & Tafur Vásquez, Ó. (2019). Enfermedad periodontal asociada al embarazo. *Revista Científica Odontológica*, 7(1), 132–139. <https://doi.org/10.21142/2523-2754-0701-2019-132-139>

- 9) Escobar-Arregoces, F., Latorre-Uriza, C., & Roa-Molina, N. (2018). Respuesta inflamatoria en pacientes embarazadas con alto riesgo de parto pretérmino y su relación con la enfermedad periodontal: Estudio piloto. *Repositorio de La Pontificia Universidad Javeriana*, 31, 53–57. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-48342018000100008&lang=pt

- 10) Eduardo Reyna-Villasmil^{1,a}, Jorly Mejia-Montilla^{1,2,b}, Nadia Reyna-Villasmil^{1,2,b}, Duly Torres-Cepeda^{1,a}, Joel Santos-Bolívar^{1,a}, Andreina Fernández-Ramírez^{1,2,a}. Resumen. (2016). INTeRLeUCINA 6 CeRvICOvAGINAL eN LA pRedICCIÓN de pARTO pReTéRmINO. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 175-181.

- 11) Francisco Mesa, Elena Pozo, Francisco O'Valle, Alberto Puertas, Antonio Magán Fernández, Eva Rosel, Manuel Bravo.(2016). Relación entre parámetros periodontales y perfiles de citoquinas en plasma en mujeres embarazadas con parto prematuro o bajo peso al nacer. *Clin Oral Investig.*, 20(4), 669–674.

- 12) Figuero, E., Han, Y. W., & Furuichi, Y. (2020). *Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes : Mechanisms*. 175–188. <https://doi.org/10.1111/prd.12295>

- 13) Gamal, A., Agoor, M., & Sweed, M. (2017). *posible marcador de parto prematuro en pacientes con periodontitis crónica Niveles de líquido crevicular gingival y tejido placentario de interleucina-17 como posible marcador de trabajo de parto prematuro en pacientes con periodontitis crónica*.

- 14) Hurtado Camarena, A., Bojórquez Anaya, Y., de Lourdes Montaña Pérez, M., & Armando López Mendoza, J. (2016). Bacterias asociadas a enfermedades periodontales. *ORAL ORAL ORAL ORAL ORAL*. 1374 *Oral*, 17(54), 1374–1378.

- 15) Hernández-Gudiño, M. J., Rylander-Yamada, J., Roa-González, S. D. C., Rodríguez-López, D. M., & Morales-González, Y. (2020). Enfermedad periodontal durante el embarazo. Artículo. *Rev Mex Med Forense*, 157-160.
- 16) Irina Teresita Rivera-Lugo 1? , Miladys Martínez-Díaz 1 , Yislién Hernández- Suárez 2 , Maidelyn Martínez-Díaz3 , Yudit García-Hernández. (2022). Prevalencia de la enfermedad periodontal en el embarazo Prevalence of periodontal disease in pregnancy Irina. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 1-10.
- 17) Inönü, E., Ali, S., Mehmet, K., Eskan, A., & Hakki, S. S. (2020). *Salivary Del-1 , IL-17 , and LFA-1 levels in periodontal health and disease. July 2019*, 1–8. <https://doi.org/10.1111/jre.12738>
- 18) Iza Aquieta, L. L., & Bustillos Solórzano, M. E. (2022). Amenaza de parto prematuro predicción prevención y manejo. *Recimundo*, 6(3), 393–408. [https://doi.org/10.26820/recimundo/6.\(3\).junio.2022.393-408](https://doi.org/10.26820/recimundo/6.(3).junio.2022.393-408)
- 19) Despaigne, D. A. N. (2019). Remodelado óseo: funciones y diana terapéutica para la osteoporosis. *Revista Cubana de Endocrinología.*, 46-49.
- 20) Kaur, S., Bansal, Y., Kumar, R., & Bansal, G. (2020). A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 28(5), 115327. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115327>
- 21) Kayar, N. A., Alptekin, N. O., & Haliloglu, S. (2019). *Original Artículo Niveles de antagonista del receptor de interleucina-1 en suero y líquido crevicular gingival en mujeres no fumadoras con bajo peso al nacer prematuro e intrauterino retraso del crecimiento.* 9, 109–116.
- 22) Latorre Uriza, C., Velosa-Porras, J., Roa, N. S., Quiñones Lara, S. M., Silva, J., Ruiz, A. J., & Escobar Arregoces, F. M. (2018). Periodontal Disease, Inflammatory Cytokines, and PGE2 in Pregnant Patients at Risk of Preterm Delivery: A Pilot Study. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7027683>
- 23) Molina-Giraldo, S., Franco Torres, R. V., & Torres-Valencia, N. (2022). Fetal inflammatory response syndrome: Pathophysiology, outcomes, and prenatal ultrasound study.

- 24) Namrata S. Jajoo a, Anup U. Shelke a, Rajat S. Bajaj, B, Priyanka P. Patil a, Manali A. Patil (2018). Asociación de periodontitis con parto prematuro y bajo peso al nacer: una revisión exhaustiva. *Maternal- Fetal & Neonatal Medicine*, 31(5), 597–602.
- 25) Pardo Romero, F. F., & Hernández, L. J. (2018). Periodontal disease: Epidemiological approaches for its analysis as a public health concern. *Revista de Salud Publica*, 20(2), 258–264. <https://doi.org/10.15446/rsap.v20n2.64654>
- 26) Perunovic, N. D., Sm, D. D., Rakic, M., Nikolic, L. I., Sc, M., Jankovic, S. M., Aleksic, M., Plecas, V., Madianos, P. N., Cakic, S., Belgrado, D., Nantes, U. De, Ginecología, D., Clinicael, O. De, & Serbia, D. (2015). *desencadena niveles elevados de citocinas en el parto prematuro : un estudio transversal 4- B citocinas atoriales sobre lipopolisacárido la relación entre inflamación periodontal y parto prematuro y El sist hed que la periodontitis materna con aumento loca..*
- 27) Silveyra, E., Pereira, V., Asquino, N., Vigil, G., Bologna, R., Bueno, L., & Regina, C. (2022). Probióticos y enfermedad periodontal . Revisión de la Probiotics and periodontal disease . Review of the literature . *Oid*, 15(1), 54–58.
- 28) Tamayo, B., Pérez, L., & Cabalé, M. (2019). Relación entre las enfermedades periodontales y sistémicas. *Correo Científico Médico de Holguín.*, 23(2), 623–629.
- 29) Terzic, M., Aimagambetova, G., Terzic, S., Radunovic, M., Bapayeva, G., & Lagana, A. S. (2021). *patógenos Patógenos periodontales y parto prematuro: conocimientos actuales y otras intervenciones.* <https://www.mdpi.com/journal/pathogens>
- 30) Velazquez-Salinas, L., Verdugo-Rodriguez, A., Rodriguez, L. L., & Borca, M. V. (2019). The role of interleukin 6 during viral infections. *Frontiers in Microbiology*, 10(MAY). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01057>
- 31) Viera-sirit, N. (2020). *Sirley Alcocer-Díaz.* 5(03), 703–722. <https://doi.org/10.23857/pc.v5i3.1359>

- 32) Villalón, H., Pantoja, S., Vergara, N., Caussade, M.-C., Vial, M. de los Á., Pinto, M., & Silva, C. (2021). Síndrome Inflamatorio Perinatal Persistente Del Prematuro Extremo. Importante Factor De Morbimortalidad. Parte Ii: Compromiso Multisistémico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(6), 672–681. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2021.10.004>

