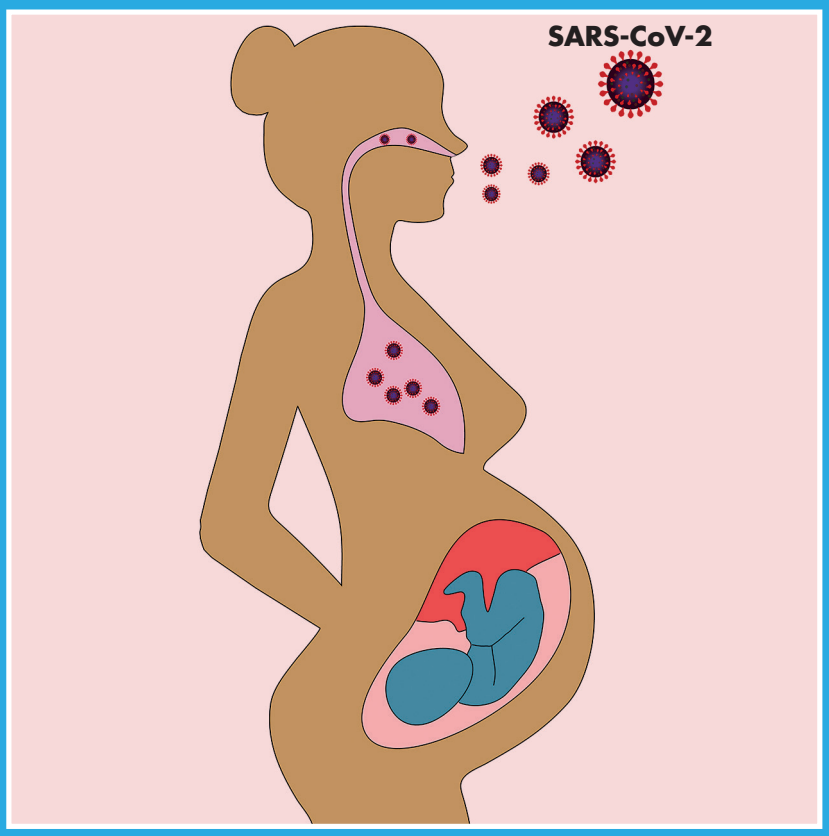
Volumen XXVIII • Número 2 • Julio - diciembre de 2021

ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea). Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

SAEGRE



Contenido de este número:

- Impacto de la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo
- Enfermedades gingivoperiodontales y complicaciones de la gestación. Revisión bibliográfica
- La pérdida recurrente del embarazo se asocia a una respuesta decidual prosenescente durante la ventana de periimplantación

ColpoEstriol®

estriol

LA ALTERNATIVA ESTRÓGENA NATURAL

PAMI INSSJP

MPN MEDICAMENTOS DE PRIMER NIVEL

Presentaciones

Envases con 15 g de crema vaginal, con aplicador
Envases con 15 óvulos

Neo Pelvicillín

Metronidazol / Miconazol/ Neomicina / Polimixina B / Centella Asiática

RÁPIDO ALIVIO DE LA SINTOMATOLOGÍA DE LA VULVOVAGINITIS DESDE EL COMIENZO

PAMI INSSJP

MPN MEDICAMENTOS DE PRIMER NIVEL

Presentación

Envases con 6 óvulos

LINEA GINECOLOGÍA

TEMIS LOSTALO
Excelencia farmacéutica

Mafel

PROGESTERONA MICRONIZADA

UN TRATAMIENTO NATURAL para cada mujer

El parto pretérmino se asocia con el 70% de los casos de mortalidad neonatal y en el 50% de los casos de discapacidad del neurodesarrollo a largo plazo.[1]

Mejor absorción y mayor biodisponibilidad.

No posee efectos teratogénicos.

Normaliza el ciclo menstrual en duración y cantidad de sangrado.

Referencia: 1- Romero, Roberto y Nicolaides, Kypros y Conde-Agudelo, Agustin y Tabor, Ann y O'Brien, John M. y Cetingoz, Elcin y Da Fonseca, Eduardo y Creasy, George W. y Klein, Katharina y Rode, Line y Soma-Pillay, Priya y Fusey, Shalini y Cam, Cetin y Alfirevic, Zarko y Hassan, Sonia S. y (2012), "LA ADMINISTRACIÓN DE PROGESTERONA POR VÍA VAGINAL A MUJERES CON ACORTAMIENTO DEL CUELLO UTERINO ASINTOMÁTICO DETECTADO POR ECOGRAFÍA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DISMINUYE EL PARTO PRETÉRMINO Y LA MORBILIDAD NEONATAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE DATOS DE PACIENTES INDIVIDUALES." Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Vol. 31, núm.4, pp.146-171 [Consultado: 14 de Mayo de 2020]. ISSN: 1514-9838. Disponible en : https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=912/91225242001

Megalabs

Vuelta de Obligado 2775 (C1428ADS).
Buenos Aires . Argentina . Tel. (+5411) 21 50 22 20
www.megalabs.com.ar . info@megalabs.com.ar

Aula . digital
www.auladigitalmegalabs.com.ar

Ferretab® Compuesto

Fumarato Ferroso + Ácido Fólico

Es **Tolerancia Controlada**

Exclusiva **Liberación Prolongada** del **Hierro** 4 hs

La compliance que su paciente necesita

desde la 1ra toma

Presentaciones:

Envase x 30 y 60 cápsulas

Línea Obstetricia

biol

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

ESPECIALIZADO EN ENDOCRINOLOGÍA, FERTILIDAD Y ANDROLOGÍA

Laboratorio CEUSA-LAEH

Acreditado por la Fundación Bioquímica Argentina. Controles de Calidad Externos: PEEC, CEMIC y RIQAS

Determinaciones destacadas:

• **Hormona Antimülleriana:** pioneros en el país en su evaluación como marcador de reserva ovárica en protocolos de fertilidad. • **Marcadores bioquímicos prenatales** del Screening de alteraciones cromosómicas del Primer Trimestre de embarazo (free beta hCG y PAPP-A) y del segundo, con metodologías avaladas por la Fetal Medicine Foundation (FMF). • **PIGF:** Factor de Crecimiento Placentario (semanas 11-13) para el Screening de Preeclampsia Temprana. • **ADN fetal:** estudio prenatal no invasivo a partir de la semana 10. • **Formas Moleculares y Glicosiladas de Prolactina** mediante técnicas cromatográficas específicas. • **Determinación de Testosterona Total** por método convalidado contra el "Gold Standard". • **Estudios especializados de Semen**. • **Estudios de Biología Molecular** relacionados con las especialidades del Laboratorio.• **Banco de semen.** HERES (opcional): determinación de más de 380 enfermedades monogénicas. FENOMATCH (opcional): análisis facial del donante a seleccionar de manera de lograr un alto grado de parecido con la receptora o con su pareja (según el caso)

Área de Endocrinología: Dr. Hugo E. Scaglia y Dra. Cecilia Zylbersztein
Área de Andrología: Dra. Jazán, Dra. Lidia Arévalo, Dr. Orlando Etchegoyen y Dr. Jorge Santiago

CEUSA LAEH

Laboratorio CEUSA-LAEH. Av. Pueyrredón 768 1º Piso (1032), Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./fax: 4961-8348/4962-3505.
E-mail: info@ceusa-laeh.com.ar / www.ceusa-laeh.com.ar

XIV Curso Superior Bianual de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

BUENOS AIRES 2021-2022

CONTENIDOS GENERALES

- Anticoncepción
- Reproducción
- Aborto Recurrente
- Climaterio
- Síndrome metabólico
- Sexualidad
- Envejecimiento
- Algoritmos diagnósicos y terapéuticos en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva
- Osteoporosis y Metabolismo fosfocálcico
- Imágenes
- Adolescencia
- Síndromes hiperandrogénicos
- Amenorreas
- Laboratorio en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva
- Endometriosis
- Psiconeuroinmunoendocrinología

SAEGRE

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

AFILIADA A LA INTERNATIONAL SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY (ISGE) Y A LA FEDERACIÓN LATINA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA (FLEG)

SAEGRE

Año 28 • Volumen XXVIII • Nº 2 • Julio - diciembre de 2021 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente: **Dra. Sandra Demayo**

DIRECTORA DE LA REVISTA

Dra. Rosanna Ramhorst, Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Principal del CONICET, Laboratorio de Inmunofarmacología IQUIBICEN-CONICET, Profesora Adjunta de la Universidad de Buenos Aires (UBA), CABA, Argentina.

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Dalhia Abramovich, Bioquímica y Farmacéutica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Independiente del CONICET, Laboratorio de Estudios de la Fisiopatología Ovárica, IBYME-CONICET.

COMITÉ EDITORIAL (continúa)

Dra. Yanina Azas, Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia (UBA), Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Especialista en Medicina Reproductiva. Docente auxiliar UBA. Médica de planta Ginecología Htal. M. V. de Martínez. Staff Halitus Instituto Médico.

Dra. Mariela Bilotas, Doctora en Ciencias Biológicas (UBA), Investigadora Adjunta del CONICET, Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, IBYME-CONICET.

Dra. S. Judith Setton, Médica especialista en Endocrinología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Médica del staff Hali- tus Instituto Médico.

Dra. Luciana Porrati, Médica Ginecóloga y Obstetra, Especialista en Medicina Endocrina y Reproductiva, Médica asociada en el Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER), Médica de la Sección de Reproducción del Hospital Bernardino Rivadavia, CABA, Argentina

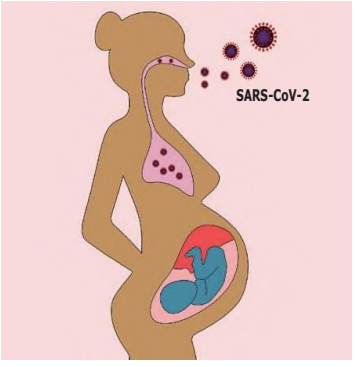
Propietaria:
Asociación Civil Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Domicilio Legal de la Revista:
Viamonte 2660, piso 6º, ofic. D (C1056ABR), CABA, Argentina
Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor:
Exp. Nº 14961376. ISSN 1515-8845 (impresa)
ISSN 2469-0252 (en línea)
Periodicidad: semestral

Edita:
Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.
Socio Gerente: Facundo Lugones
Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti
Coordinación Editorial: Ed. Carolina Bustos
Curapaligüe 202, 9º piso, ofic. B (1406),
CABA, Argentina. Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481
E-mail: administracion@lugones.com.ar
www.lugoneseditorial.com.ar

Año 28 • Volumen XXVIII • Nº 2 • Julio - diciembre de 2021
Imprenta: Sello Editorial Lugones® Editorial Biotecnológica S.R.L., Curapaligüe 202, 9º B (1406), CABA, Argentina

Tapa



Esquema de la infección de SARS-CoV-2
Autores: Esteban Grasso y Ana Schafir

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Año 28 • Volumen XXVIII • N° 2 • Julio - diciembre de 2021 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

Directores de Cursos Bianuales

Curso Superior Buenos Aires

Prof. Dra. Blanca Campostrini, Dra. Karina Tozzi, Dra. Sandra Demayo, Dra. Valeria Servetti

Curso Superior Córdoba

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dra. Viviana Mesch, Dra. Mercedes Lasaga, Dr. Domingo Mugnolo

Directores de Cursos Anuales

I Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - Mendoza

Dra. Lorena Giannoni, Dra. Yamile Mocarbel, Dra. Sonia García, Dra. Sara Papa, Dra. Fabiana Sayegh

Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - Patagonia

Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. Karina Sternberg, Dra. Carolina Yulan, Dra. Gisella Di Pietro

I Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - Santa Fe

Prof. Dr. Manuel Nölting, Dra. María Franchina, Dra. Delia Ostera, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Soledad Belingeri

I Curso Internacional Universitario Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Prof. Dr. Manuel Nölting, Prof. Dra. Blanca Campostrini, Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dra. Sandra Demayo

Coordinadores de Cursos Bianuales

Buenos Aires

Dra. Silvana Perez Andrada, Dra. Cecilia López Screnci, Dra. Yanina Azas

Córdoba

Dra. Vanina Drappa, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Solange Cieri

Coordinadores de Cursos Anuales

Mendoza

Seybold, Dra. Leticia Ojeda, Dra. Dra. Agostina Piacentini, Dra. Bárbara Raquel Martín

Patagonia

Dra. Guadalupe Rolo, Dra. Ana Ferrer

Santa Fe

Dr. Martín Rotella, Dra. Carolina Simonet, Dra. Fernanda Lamuraglia

Curso Universitario Internacional

Dra. Valeria Servetti, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Lorena Giannoni, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Mercedes Lasaga, Dra. Carolina Simonet

Comité de Certificación y Recertificación

Miembros:

Dra. Estela Estela D Isa
Dra. María Franchina
Dr. Fabián Gómez Giglio
Dra. María Fernanda González de Chazal
Prof. Dr. Manuel Nölting
Dra. María Belén Pérez Lana

Comité de Comunicación Institucional

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Prof. Dra. Blanca Campostrini, Dra. Lorena Giannoni, Dra. Valeria Servetti, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Yanina Azas

Directores Filiales

Filial Patagonia

Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. Carolina Yulan, Dra. Gisella Di Pietro

Filial NOA

Dr. Adrián Char

Filial Litoral

Dra. Graciela López, Dra. Mariana Degani

Filial Centro

Dra. María José Iturria, Dra. Delia Ostera, Dra. Sandra Antista

Filial Cuyo. Sede San Juan

A definir

Filial Córdoba

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dr. José Sad

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Viamonte 2660, piso 6°, ofic. D (C1056ABR), (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Tel.: (5411) 4961-0290. Email: saegre@saegre.org.ar. Sitio web: www.saegre.org.ar

Esta publicación ha sido seleccionada y será indizada para la base de datos LILACS - Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud de publicaciones científicas y la base de datos BINACIS - Bibliografía Nacional en Ciencias de la Salud de Argentina. Estas bases de datos están accesibles desde el sitio de la Biblioteca Virtual en Salud de Argentina en: http//www.bvs.org.ar y a nivel regional en el sitio: http//www.bireme.br

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Año 28 • Volumen XXVIII • N° 2 • Julio - diciembre de 2021 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

SAEGRE

ÍNDICE

ACTUALIZACIÓN

- Impacto de la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo 29
  Guillermina Calo, Soledad Gori, Ana Schafir, Lara Castagnola, Esteban Grasso

REVISIÓN

- Enfermedades gingivoperiodontales y complicaciones de la gestación. Revisión bibliográfica 39
  Luciana Raquel D'Eramo, Vanesa Hauk, Luciana Doga, Aldo Squassi, Claudia Pérez Leiros

ANÁLISIS CRÍTICOS POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS

- La pérdida recurrente del embarazo se asocia a una respuesta decidual prosenescente durante la ventana de periimplantación 46
  Comentario: Dras. Laura Fernández, Rosanna Ramhorst

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Evaluación de la asociación entre la periodontitis y el parto prematuro. Estudio de casos y controles 50

- Reserva ovárica funcional en hombres transgénero que reciben terapia de testosterona: evidencia de hormona antimülleriana y recuento de folículos antrales preservados bajo tratamiento prolongado 51

INDEX

UPDATE

- *Impact of SARS-CoV-2 infection on pregnancy* 29
  Guillermina Calo, Soledad Gori, Ana Schafir, Lara Castagnola, Esteban Grasso

REVIEW

- *Gingivoperiodontal diseases and pregnancy complications. Bibliographic review* 39
  Luciana Raquel D'Eramo, Vanesa Hauk, Luciana Doga, Aldo Squassi, Claudia Pérez Leiros

CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS' OPINIONS

- *Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window* 46
  Comment: Dras. Laura Fernández, Rosanna Ramhorst

NOVEL ARTICLE

- *Assessing the association between periodontitis and premature birth. A case-control study* 50

- *Functional ovarian reserve in transgender men receiving testosterone therapy: evidence for preserved anti-Müllerian hormone and antral follicle count under prolonged treatment* 51

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

Generalidades

Se podrán enviar artículos para publicar en las siguientes secciones: Trabajo original de Investigación (requiere resultados originales, no publicados previamente en otras Revistas Nacionales e Internacionales); Actualización; Revisión; Comentarios bibliográficos; Casos clínicos (en estas cuatro secciones los trabajos se realizarán por invitación del Comité Editorial, deben ser originales, no publicados previamente en Revistas Nacionales e Internacionales y deberán citarse las fuentes de los mismos); y Correo de lectores.
Los manuscritos deben tipearse a doble espacio en papel tamaño A4, en Word for Windows, fuente Times New Roman, tamaño 12, con extensión máxima de 20 páginas.
Los autores deberán enviar una versión electrónica al miembro del Comité Editorial que lo solicitó (artículos por Invitación) o a SAEGRE: administracion@saegre.org.ar.

Contenido de la Revista

La Revista consta de los siguientes espacios: Trabajo original de Investigación; Trabajos distinguidos; Actualización; Revisión; Análisis crítico; Casos clínicos; Novedades bibliográficas; Comentarios bibliográficos; Sesión científica; Simposio; Cursos; Correo de lectores; Calendario de eventos; Reglamento de publicaciones.

Todos los artículos enviados deberán incluir en la primera página: Título completo del artículo en castellano y en inglés; nombre y apellido del/los autor/es; título profesional; institución/es afiliada/s; dirección postal y electrónica del autor principal. Se deberá incluir además un título breve, de menos de 50 caracteres.

Se debe utilizar el formato que se ejemplifica a continuación:
La endometriosis es un factor de riesgo de hemoperitoneo espontáneo durante el embarazo
Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy
Ivo A. Brosens, Luca Fesi, Jan J. Brosens
Leuven Institute for Fertility and Embryology, Leuven, Belgium
E-mail: info@lifeleuven.be

Actualizaciones y Revisiones

Se deberá incluir un resumen de menos de 250 palabras en castellano y en inglés, y hasta 6 palabras clave.

Trabajos originales de investigación

Se deberá configurar el manuscrito de la siguiente forma: Resumen en castellano e inglés, que deberá incluir el objetivo, diseño, metodología, los resultados y las conclusiones, de extensión no superior a las 250 palabras. Hasta 6 palabras clave. Secciones: Introducción; Materiales y métodos; Resultados; Discusión; Agradecimientos; Referencias; Tablas; Figuras; Epígrafes.

Casos clínicos

Los casos clínicos deben ser concisos, informativos y con un límite de hasta 10 páginas a doble espacio, con hasta dos tablas/figuras.

Correo de lectores

Esta sección consiste en un espacio para comentarios de artículos publicados o comunicaciones de interés. Las cartas no deben exceder las 600 palabras, a doble espacio y con un límite de hasta 10 referencias. Incluir dirección completa, teléfono/fax y dirección de correo electrónico. No incluir resumen ni título en inglés.
El editor de la REVISTA SAEGRE se reserva el derecho de acortar las cartas que no se ajusten a las especificaciones mencionadas y realizar todo cambio que considere necesario con el objetivo de mantener el estilo de la Revista.

Referencias bibliográficas

Se solicita prestar especial atención para incluir y utilizar el formato apropiado al citar las referencias bibliográficas. Se debe utilizar el estilo Vancouver. El número de referencias máximo por artículo es 40. Numerar las referencias bibliográficas en forma consecutiva, en el orden en que fueron mencionadas por primera vez en el texto y entre paréntesis (Ejemplos: Texto (1), Texto (1-3), que identifica las citas 1 a 3, Texto (1,4), que identifica las citas 1 y 4, Texto (1, 5-7) que identifica las citas 1 y 5 a 7). En cada una de ellas deben figurar todos los autores si el trabajo tuviera hasta 6 autores, o 6 autores, seguido de "et al." si tuviera más de 6 autores. Las referencias bibliográficas que aparecen por primera vez en tablas y figuras deben ser numeradas en el orden que sigue el texto en donde se menciona el texto o la figura.
Las observaciones personales no publicadas o comunicaciones personales no podrán ser utilizadas como referencias. Pueden incluirse referencias a textos aceptados no publicados aún agregando la frase "en prensa". La información de artículos en vías de aceptación puede ser incluida como "observaciones no publicadas".
Se debe utilizar el formato de referencias bibliográficas "Vancouver", tal como se ejemplifica a continuación:

- **Artículos de Revistas**

1. Takihara H, Sakatoku J, Cockett ATK. The pathophysiology of varicocele in male infertility. Fertil Steril. 1991;55:861-8.

- **Libros**

2. Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment, 2nd ed. rev. London: S. Paul; 1986:478.
3. Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease, Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-72.

Abreviaturas y símbolos

Utilizar sólo abreviaturas estándar; en caso contrario, definirlas la primera vez que son utilizadas y procurar no incluirlas en exceso.

Tablas, ilustraciones, epígrafes y permisos

• Tablas

Deberán tipearse a doble espacio en páginas separadas y deberán ser numeradas en números arábigos en el orden en que fueron citadas en el texto por primera vez. Los textos explicativos se incluirán en la forma de notas de pie de página, no en el encabezado. Para las notas de pie de página, utilizar letras minúsculas en forma secuencial (a, b, c, etc.) en superíndice. Las tablas se referirán en el texto entre paréntesis, en letra mayúscula, y en números arábigos consecutivos, ejemplo (TABLA 1).

• Ilustraciones y epígrafes

No se aceptarán gráficos ni fotos en color. Las fotografías se enviarán en blanco y negro, en formato digital y con la mayor resolución posible (mayor de 200 ppp o, de ser posible, mayor de 280 ppp). Las ilustraciones se referirán en el texto entre paréntesis, en letra mayúscula y en números arábigos consecutivos, ejemplo (FIGURA 1). Los epígrafes (aclaraciones de las figuras) deberán tipearse a doble espacio al pie de la figura correspondiente.

• Permisos

Se deberá incluir la leyenda: Conflicto de interés: ninguno o especificar el conflicto de interés existente.
Todo material tomado de otras fuentes debe ser citado y en caso de ser mayor a un resumen (250 palabras), deberá estar acompañado de un consentimiento por escrito que otorgue el permiso a la REVISTA DE SAEGRE para su reproducción. Las figuras y/o tablas tomadas de otras fuentes también requieren citar la fuente e incluir el permiso de la editorial que posea los derechos de autor.

Impacto de la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo

Impact of SARS-CoV-2 infection on pregnancy

Guillermina Calo, Soledad Gori, Ana Schafir, Lara Castagnola y Esteban Grasso

Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET, Universidad de Buenos Aires.
Laboratorio de Inmunofarmacología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Contacto del autor: Esteban Grasso
E-mail: Estebangrasso@gmail.com
Correspondencia: Estebangrasso@gmail.com
Recibido: 1/9/21 Aceptado: 3/9/21
Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Resumen

La nueva enfermedad llamada COVID-19 (por ***coronavirus disease*** 2019) fue detectada por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, China, y se esparció con rapidez hacia prácticamente todo el mundo. El virus causante, SARS-CoV-2, da lugar a diversas manifestaciones clínicas que pueden ir desde muy leves, e incluso con presentación asintomática, hasta formas muy graves que pueden conducir a la muerte, en especial en los grupos con comorbilidades. Algunos de los síntomas más frecuentes son fiebre, mialgias, tos seca y cansancio. Las formas graves se caracterizan por insuficiencia respiratoria severa, neumonía, shock séptico o disfunción multiorgánica.

Históricamente, las embarazadas han sido afectadas de forma más severa frente a las infecciones respiratorias en comparación con las mujeres de grupos etarios similares no embarazadas. Hasta la fecha, se ha observado que las embarazadas son más propensas a padecer las formas más graves de la enfermedad y se describieron diversas complicaciones en el embarazo de pacientes con COVID-19. Aún existe escasa información acerca del impacto de la enfermedad durante la gestación. En este trabajo, se examinan diversos aspectos del embarazo afectado por el nuevo coronavirus y se resume la información acerca de las infecciones por SARS-CoV-2 en la placenta y la transmisión vertical. También se aborda la generación de anticuerpos maternos y la posible protección del bebé por transferencia maternofetal e inmunización pasiva mediante la lactancia.

Es crucial continuar investigando cómo la COVID-19 durante el embarazo altera los riesgos de resultados adversos maternos y neonatales para poder tomar las medidas más adecuadas.

Palabras clave: embarazo, COVID-19, células trofoblásticas, placenta, SARS-CoV-2.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2021; Vol. XXVIII Nº 2 Julio - diciembre de 2021: 29-38

Abstract

The 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) was first detected in December 2019 and became epidemic in Wuhan, China. COVID-19 has rapidly spread out in China and all over the world. COVID-19, caused by the new virus SARS-CoV-2, presents a broad spectrum of clinical manifestations, from an asymptomatic disease to life threatening forms, especially in people that have different risk factors. Some of the most common symptoms are fever, muscle pain, dry cough and fatigue, whereas the severe presentation of COVID-19 can present acute respiratory failure, pneumonia, septic shock and/or multiorganic failure.

Historically, pregnant women have been more severely affected by respiratory diseases in comparison with non-pregnant women of the same age. Up to this date, pregnant individuals are more likely to develop severe COVID-19 and a number of pregnancy complications have been observed in COVID-19 patients. To date, little is known about the impact of COVID-19 on pregnancy. In this review, we examine key aspects of pregnancy that are affected by COVID-19 and summarize the current literature on SARS-CoV-2 infection of the placenta and vertical transmission. Furthermore, we highlight recent studies exploring antibodies generation by natural infections or vaccination and the possible protection of the baby by materno-fetal transference and passive transfer through lactation.

It's essential to keep researching the possible effects of COVID-19 on maternal and fetal outcomes in order to take appropriate measures to ensure maternal and fetal health.

Key words: *pregnancy, COVID-19, trophoblast cells, placenta, SARS-COV-2.*

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2021; Vol. XXVIII Nº 2 Julio - diciembre de 2021: 29-38

DESCARGO DE RESPONSABILIDAD

La pandemia de COVID-19 no solo es un hecho muy reciente, sino que se está desarrollando en este momento. Este artículo fue escrito a fines de agosto de 2021 por lo que, en el momento de su lectura, puede no estar completamente actualizado. Se han publicado hasta ahora más de 190.000 artículos científicos relacionados con la COVID-19 y el SARS-CoV-2. Sin embargo, muchos de ellos son preliminares o no han pasado por la

revisión de pares. En este artículo solo se utilizaron publicaciones que pasaron por esa revisión, así como información proveniente de fuentes oficiales o con respaldo internacional.

EL SARS-COV-2 Y LA PANDEMIA

En diciembre de 2019, en Wuhan, China, se comenzaron a informar los primeros casos de un nuevo coronavirus causante de un síndrome respiratorio grave. Dadas su rápida expansión hacia otros países en todo el mundo y su similitud con otros coronavirus (como los causantes de SARS y MERS), el 30 de enero de 2020 la OMS declaró la emergencia sanitaria internacional y, finalmente, el 11 de marzo de 2020 se declaró la pandemia[1-3]. A la fecha, se han comunicado más de 218 millones de casos y 4,5 millones de muertes a nivel mundial[4].

Desde el punto de vista etiológico, el SARS-CoV-2 presenta un período de ventana de 7 a 14 días, con un período de hasta 5 días presintomático durante el cual la persona es infecciosa. En la mayoría de los casos, la enfermedad se resuelve de manera asintomática o con síntomas leves dentro de los siguientes 8 a 10 días (Figura 1)[5].

En los brotes de virus similares, SARS en 2002 y MERS en 2012, no solo hubo una mortalidad significativamente mayor en la población general (9,6% y 34,4% contra 2,1%, respectivamente), sino que más del 70% de las embarazadas afectadas por estas infecciones sufrieron complicaciones graves del embarazo (parto prematuro, aborto, muerte materna), lo que generó una gran preocupación al inicio de la pandemia[6,7]. Por este motivo, desde el comienzo de la pandemia se empezó a seguir de manera estrecha a todas las embarazadas para analizar el efecto de la infección por SARS-CoV-2 en ellas y en los bebés nacidos y por nacer. Numerosas organizaciones y universidades en todo el mundo establecieron registros con el propósito de entender cómo las embarazadas y las puérperas se ven afectadas por la COVID-19. Algunos ejemplos de registros en el mundo son los denominados *PRIORITY* (*Pregnancy Coronavirus Outcomes Registry*) de Estados Unidos y COVI-PREG de Europa, que son estudios observacionales en los que se evalúa la presentación clínica y la evolución de la enfermedad en este grupo de interés, así como el efecto de los distintos tratamientos farmacológicos.

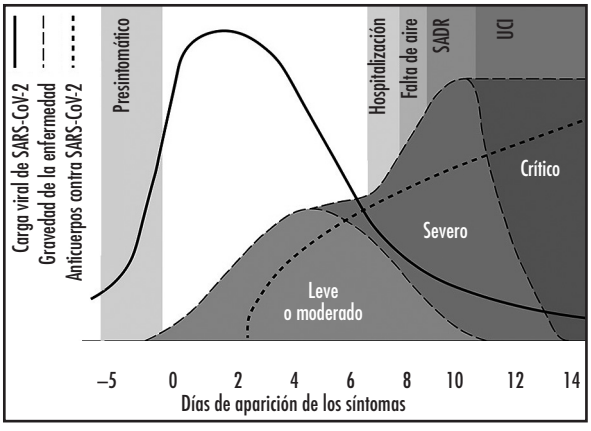


Figura 1: Progresión de la enfermedad según la gravedad del caso, la carga viral y la respuesta de anticuerpos a lo largo de los días de infección. SADR: síndrome agudo de dificultad respiratoria. UCI: unidad de cuidados intensivos. Modificada de referencia 5.

¿PUEDE EL SARS-COV-2 INFECTAR LA PLACENTA?

La placenta es un órgano vital que provee la interfaz entre la madre y el feto. Cuando la salud de la madre se ve comprometida por distintos motivos como las infecciones virales, se puede producir una disfunción placentaria que puede desencadenar complicaciones en el embarazo, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad de la madre y el feto. Es importante destacar que una alteración en la función placentaria puede también programar al feto a padecer enfermedades crónicas en etapas más avanzadas de la vida, como las afecciones cardiovasculares, la diabetes y la obesidad[8].

Algunos tipos de virus como el H1N1, el del herpes simple y el del Zika pueden infectar las células de la placenta y del feto. Dados los múltiples paralelismos entre el virus causante de la COVID-19 y estos últimos, una de las primeras preguntas que surgió fue si estando la madre infectada, el virus podía llegar a la placenta y al feto y causar daños irreversibles.

En el caso del SARS-CoV-2, la vía canónica de ingreso del virus en la célula involucra la unión de la partícula viral, más precisamente de la proteína S, al receptor celular ACE2. Esto es seguido por la escisión de la proteína por parte de la proteasa TMPRSS2, que da como resultado las subunidades S1 y S2 (Figura 2)[5]. La proteína ACE2 se encuentra en múltiples tipos celulares y tejidos como el epitelio de las vías respiratorias, el parénquima pulmonar, los enterocitos, la vejiga, los

cardiomiocitos, las células del tracto reproductor masculino y la vasculatura, entre otros[9]. Incluso, se han propuesto distintas terapias que utilizan bloqueantes del receptor para evitar la infección o, una vez infectada la persona, evitar que el virus ingrese en más células. Estas posibles terapias se encuentran aún en etapa de investigación[10].

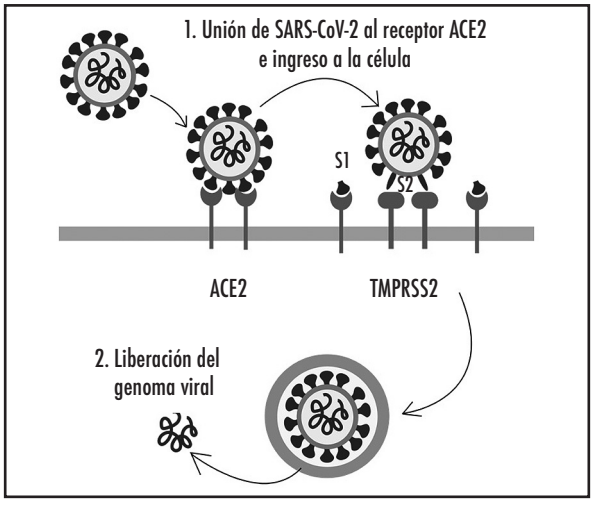


Figura 2: Vía canónica de ingreso del virus SARS-CoV-2 en la célula.

Sin embargo, esta no es la única vía de ingreso: existen vías no canónicas en las que participan los receptores CD147/Basigin (BSG) y DPP4, y las proteasas CTSL, CTSB, FURIN y ANPEP[5,11].

A través de una novedosa técnica que examina el perfil transcriptómico de células individuales mediante la medición simultánea de la expresión de cientos a miles de genes (*Single-Cell RNAseq*), se observó que las células trofoblásticas pueden expresar tanto moléculas involucradas en la vía canónica como en la no canónica. Sin embargo, su patrón de expresión depende del tipo específico de célula trofoblástica, así como del momento del embarazo: las células citotrofoblásticas (CBT) y las trofoblásticas extravellosas (EVT) de 8 semanas solo expresan proteínas de las vías no canónicas, mientras que el sincitiotrofoblasto (SBT) y las EVT de 24 semanas expresan proteínas de ambas (Figura 3)[11]. Por otro lado, distintos trabajos mostraron diferentes resultados en el compartimiento decidual. Algunos señalaron que las principales células deciduales solo expresaban moléculas de las vías no canónicas[11]. Otros detectaron la expresión de la vía canónica en estas mismas células, sobre todo en las etapas tempranas del embarazo[12,13]. Asimismo, se informó que las moléculas de la vía canónica aumentan en las células estromales endometriales como parte del proceso de decidualización de esta, con lo cual es esperable encontrar esta vía en las etapas iniciales del embarazo[14]. Estos resultados indican que existen múltiples tipos celulares en el tejido placentario que podrían ser blanco del coronavirus durante la gestación. Es importante tener en cuenta en este punto que el momento y la forma de aislamiento y purificación de los distintos tipos celulares, así como las técnicas utilizadas para evaluar las distintas vías, pueden variar ligeramente entre los distintos grupos de investigación y dar lugar a resultados a veces aparentemente contradictorios. Por este motivo, junto con lo reciente de la situación, aún no hay un consenso unificado sobre la expresión de estas moléculas en ciertas células.

Otros autores encontraron la presencia de la proteína ACE2 no solo en el sincitiotrofoblasto, el endotelio fetal y las células trofoblásticas extravellosas, sino también en los leucocitos infiltrantes de la placenta. Estos leucocitos, en particular los macrófagos y los neutrófilos –que expresan ACE2– han sido propuestos como posibles facilitadores de la infección al mover el SARS-CoV-2 hacia la placenta, con el consiguiente aumento del riesgo de transmisión vertical[15].

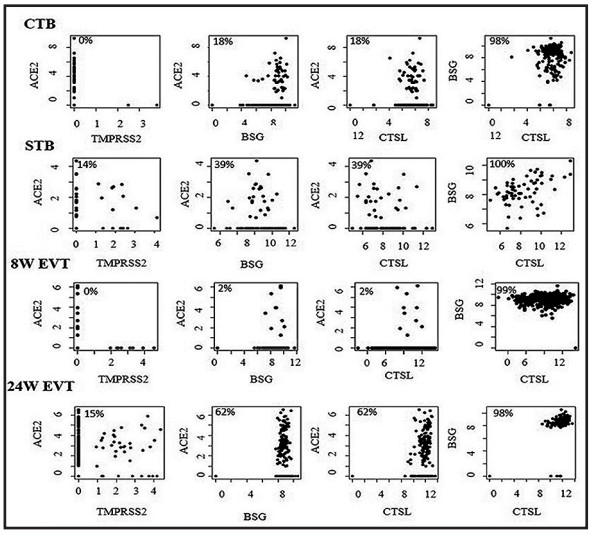


Figura 3: Se analizó la coexpresión de receptores y proteasas en células citotrofoblásticas (CTB), sincitiotrofoblásticas (STB) y trofoblásticas extravellosas (EVT) de 8 (8W EVT) o 24 semanas (24W EVT) por *Single-Cell RNASeq*. Cada punto en los gráficos representa la expresión relativa de los genes indicados en una única célula y los porcentajes señalan la expresión de ambos receptores. El porcentaje marca la proporción de células que expresan ambos genes a la vez. Modificada de referencia 11.

Más allá de la expresión de estas moléculas, distintos trabajos demostraron la presencia de partículas virales de SARS-CoV-2 dentro de las células trofoblásticas, endoteliales y fibroblásticas de la placenta (Figura 4)[16-18]. Cabe destacar que la mayoría de los casos en los que se hallaron virus en los distintos tipos celulares corresponden a mujeres que padecían formas graves de COVID-19, con altas cargas virales. Sin embargo, la tasa de transmisión vertical es muy baja y en la mayoría de las embarazadas infectadas no se detecta el virus en la placenta[17].

Un dato interesante, desde el punto de vista de la fertilidad, es que las células del endometrio materno, al decidualizarse, expresan ACE2 y TMPRSS2, es decir, moléculas involucradas en la vía canónica de ingreso en la célula[19]. Más aún, todas las células de la mórula y el blastocisto expresan moléculas, tanto la vía canónica como no canónica; sin embargo, aún no se conocen las posibles consecuencias de la infección por SARS-CoV-2 durante el período periimplantatorio[14].

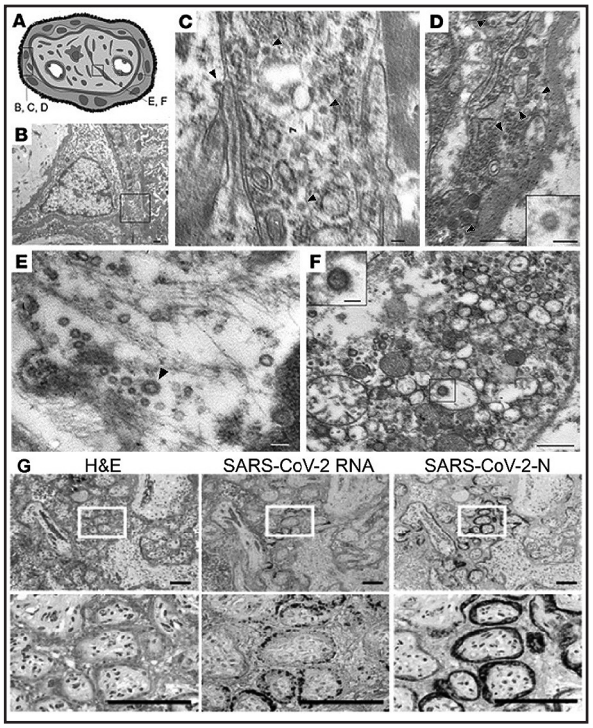


Figura 4: Evidencia de SARS-CoV-2 en la placenta. **A-F**. Microscopia electrónica. En **A** se ve un esquema de la ubicación de los otros paneles: sincitiotrofoblasto (**B, C**), citotrofoblasto (**D**) y fibroblastos (**E, F**). Las flechas marcan las partículas virales. **G**. Marcación mediante inmunohistoquímica del ARN del SARS-CoV-2 en células sincitiotrofoblásticas de embarazadas. Modificada de referencias 16 y 17.

CONSECUENCIAS DE LA INFECCIÓN EN LA PLACENTA

Aunque poco frecuente, dada la posibilidad de que la placenta sea infectada por el SARS-CoV-2, lo siguiente para plantearse son las posibles consecuencias de la infección.

Inflamación y daño tisular

En general, las infecciones virales se asocian a un microambiente inflamatorio y la infección por SARS-CoV-2 en la placenta no es la excepción. Como ya mencionamos, la mayoría de las placentas de las embarazadas no presentan virus. Sin embargo, al analizar en profundidad las placentas que sí los tienen, se encuentran diversos marcadores de inflamación. Cuando se realiza una inmunofenotipificación de las células infiltrantes de la placenta, se observan poblaciones heterogéneas, principalmente compuestas por macrófagos y neutrófilos maduros e inmaduros, que presentan marcadores de activación. Además, la presencia de estos grupos celulares en la placenta no es normal[20]. Acompañando estos resultados, los estudios genéticos pudieron identificar que distintas subpoblaciones celulares placentarias adquieren un perfil proinflamatorio en respuesta a la infección[21]. Entre las subpoblaciones alteradas se hallaron células NK y linfocitos T, con un aumento de la expresión de moléculas citotóxicas y marcadores de activación como GZMA, GZMB y CD69, y células presentadoras de antígenos profesionales con elevada expresión de genes asociados a inflamación y estrés oxidativo. Más aún, las células no inmunes de la placenta como las deciduales y las endoteliales también presentaron alteraciones en su transcriptoma, con aumento de la expresión de las proteínas asociadas a una respuesta inflamatoria antiviral y a situaciones de estrés o daño[21].

En paralelo, se observó una relación directa entre el grado de infección y la aparición de signos de daño tisular en la placenta, lo cual puede atribuirse a una respuesta inflamatoria local excesiva. En casos moderados, se detectan depósitos de fibrina, nodos sinciciales y presencia de macrófagos y neutrófilos. En casos más severos, se pueden detectar extensos depósitos de fibrina, necrosis del sincitiotrofoblasto, invasión masiva de macrófagos y neutrófilos, y una reducción del espacio intervelloso que puede ser total[22,23].

Trombosis y lesiones microvasculares

Otro efecto relevante asociado a la infección por SARS-CoV-2 en la placenta es la presencia de trombos y lesiones microvasculares. Como sucede con los procesos inflamatorios, cuanto mayor es la gravedad de la infección, más extenso es el daño. En los embarazos afectados por COVID-19, se ha visto un aumento de distintas coagulopatías y de la tromboembolia. La presencia de coagulopatías en los pacientes con COVID-19 está asociada a un peor pronóstico: alrededor del 71% de los que mueren tienen una coagulopatía intravascular diseminada[24]. En las infecciones moderadas, se observan depósitos de fibrina en el endotelio, células endoteliales apoptóticas y vellosidades terminales avasculares, mientras que en los casos graves se detectó trombosis, destrucción de vasos y vellosidades avasculares de mayor tamaño[25]. Más aún, se informó que la destrucción de los vasos puede ocurrir en las vellosidades troncales, lo que altera toda la vasculatura río abajo de estas[26].

A nivel molecular, la infección por SARS-CoV-2 indujo la expresión del factor de Von Willebrand, el cual suele ser inducido en respuesta a un microambiente inflamatorio y está asociado a la formación de coágulos[25]. Junto con este resultado, se observó una disminución de la claudina-5 y de la cadherina vascular endotelial, ambas moléculas esenciales para el mantenimiento de la integridad vascular[25].

Preeclampsia

Se informó una fuerte asociación entre la COVID-19 y la preeclampsia, sobre todo en las mujeres nulíparas[27]. Si bien todos los efectos que describimos (el microambiente inflamatorio, el daño tisular, las alteraciones vasculares y la formación de trombos) son posibles disparadores de la preeclampsia, dado que esta asociación parece ser independiente de la gravedad de la infección, es posible que el SARS-CoV-2 sea un responsable más directo de la inducción de preeclampsia[27].

Un metanálisis *in silico* de transcriptomas de placentas de mujeres infectadas halló una desregulación de los péptidos vasoactivos y de la homeostasis vascular con una sobreexpresión de las vías antiangiogénicas, además de las asociadas a la inflamación, el estrés celular, la isquemia y la hipoxia[28]. Otros investigadores observaron además que, durante la infección por SARS-CoV-2, las mujeres presentaron un incremento de algunos marcadores casi siempre relacionados con la preeclampsia, como proteína C-reactiva, sFLT1 y PLGF; del ratio entre sFLT1 y PLGF; de las enzimas hepáticas ALT y AST; de la tensión arterial, y de la proteinuria, con independencia de si la infección era moderada o grave[29,30]. En algunos casos, estas alteraciones revirtieron luego de finalizado el proceso infeccioso.

Un posible mecanismo propuesto es que la interacción del SARS-CoV-2 con el receptor ACE2 altera el funcionamiento del sistema renina-angiotensina (Figura 5). Normalmente, el angiotensinógeno es escindido por la renina a angiotensina I (Ang I), la cual luego es escindida por ACE a angiotensina II (Ang II). Según el tejido, la Ang II actúa sobre los receptores AT1 e induce vasoconstricción, inflamación y fibrosis, o sobre los receptores AT2 e induce vasodilatación. La ACE2 limita estos efectos, ya que convierte la Ang I en angiotensina 1-9 y la Ang II en angiotensina 1-7. Más aún, la angiotensina 1-7 activa los receptores llamados Mas, induce vasodilatación y disminuye la inflamación y la fibrosis. Se sugiere que la interacción del SARS-CoV-2 interfiere en el funcionamiento de ACE2, causa un incremento de los niveles de Ang I y II, y altera el balance del sistema renina-angiotensina en favor de mayor vasoconstricción e inflamación[31].

Como complemento de esta hipótesis, se informó que las placentas infectadas presentan una disminución de la expresión de ACE2 y un aumento de la expresión de sFLT1 y del receptor AT1[18].

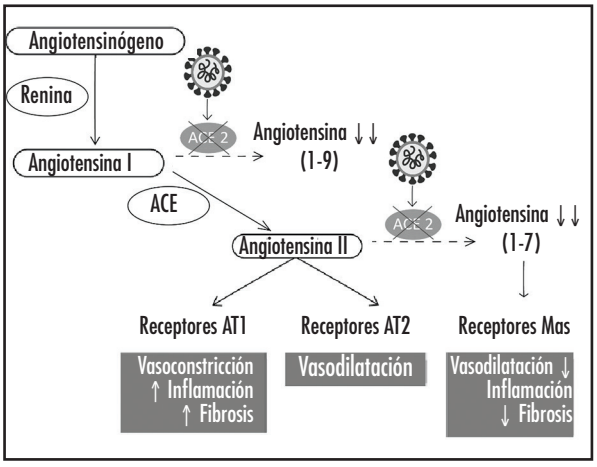


Figura 5: Posible mecanismo del SARS-CoV-2 de alteración del sistema renina-angiotensina. El SARS-CoV-2 interactúa directamente con ACE2 e interfiere en su capacidad de convertir las Ang I y II en Ang 1-9 y Ang 1-7, respectivamente. Modificada de referencia 31.

TRANSMISIÓN VERTICAL

La transmisión vertical, definida como la infección del feto a través de la madre, es una causa mayor de morbimortalidad en el embarazo. En algunos casos, las bacterias, virus o parásitos involucrados pueden inducir efectos nefastos en el feto. Por este motivo, una de las grandes preocupaciones sobre las infecciones causadas por virus capaces de infectar la placenta es si logran atravesarla e infectar al feto. Un ejemplo paradigmático es el virus del Zika y sus graves consecuencias neurológicas en el feto[32].

Es auspicioso que la mayoría de los estudios informen solo algunos casos de transmisión vertical[33,34]. Las consecuencias para el feto parecen estar asociadas tanto a la gravedad de la enfermedad en la madre como al momento del embarazo en el que ocurre. Si la infección se produce durante el segundo o el tercer trimestre, no se observan grandes consecuencias en la mayoría de los casos[34]. Sin embargo, se han informado algunos, sobre todo asociados a infecciones durante el primer trimestre, en los que hubo graves efectos en el feto (inflamación sistémica y disfunción multiorgánica) que llevan a la pérdida del embarazo o a la muerte neonatal[35-37]. Dado que es un virus que hace relativo poco tiempo que infecta a los seres humanos, aún no sabemos los efectos a largo plazo que puede tener sobre las madres que padecieron la infección durante el embarazo, así como en los bebés que nacieron de madres que la contrajeron en algún período de la gestación.

COVID-19 EN LA MUJER EMBARAZADA

Clínica del embarazo

Es sumamente difícil hablar en términos estadísticos pues, al igual que las tasas de infección y de muerte en la población general, las estadísticas sobre embarazadas infectadas varían mucho según el país e incluso las localidades. Esta variabilidad se da, por un lado, debido a la población misma, por ejemplo, mujeres con más comorbilidades como diabetes u obesidad o embarazos de edad más avanzada y, por otro lado, debido a cuestiones de cada localidad o país como el escaso acceso a condiciones básicas sanitarias y hospitalarias, o escasos testeos y vacunación. En estas condiciones subóptimas, la probabilidad de un desenlace mortal en mujeres con COVID-19 es alarmantemente alta y la mortalidad materna ha aumentado en comparación con años anteriores.

De todos modos, en general, la mayoría de las embarazadas no presentan síntomas y se recuperan sin dificultades. Sin embargo, no es una sorpresa que los virus respiratorios sean riesgosos para ellas, cuyos pulmones ya trabajan mucho más de lo usual. Debemos tener en cuenta que, aunque el riesgo absoluto de COVID-19 grave entre las mujeres es bajo, las embarazadas poseen significativamente mayor riesgo de requerir internación en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y asistencia respiratoria en comparación con las no embarazadas, sobre todo si tienen comorbilidades (como diabetes, hipertensión arterial o problemas cardíacos)[38-41]. Al respecto, la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) comunicó en junio que se incrementó el número de embarazadas en las UCI e hizo un llamado de alerta a la comunidad médica argentina[42].

Sumado a esto, se ha encontrado un aumento en la cantidad de partos por cesárea en pacientes con formas más graves de la enfermedad, así como del ingreso en las UCI neonatales, principalmente por prematuridad y dificultad respiratoria aguda[41].

Un punto interesante es que se ha asociado la COVID-19 a una mayor cantidad de partos prematuros[39]. Sin embargo, varios estudios cuestionan si esto es una consecuencia directa o no de la enfermedad, ya que en la mayoría de los casos podría existir un efecto iatrogénico por indicación médica en mujeres internadas en la UCI o que reciben asistencia respiratoria[39,43,44].

¿Vacunar o no vacunar?

Aunque en el momento de escribir este artículo los datos sobre las embarazadas y las distintas vacunas contra la COVID-19 son limitados y, en muchos casos preliminares, la evidencia en favor de su uso crece de manera continua[45-50]. A la fecha, los estudios indican que las vacunas tienen no solo una alta eficacia para prevenir la enfermedad en las embarazadas, sino que además no se han encontrado asociaciones con ningún tipo de complicación durante la gestación.

En primer lugar, se han realizado estudios de etapa preclínica en ratas inoculadas con la vacuna de Pfizer-BioNTech (BNT162b2) antes del apareamiento o durante la gestación con el objetivo de detectar efectos adversos en el desarrollo fetal, ya sea por los componentes de la vacuna en sí o por la respuesta inmune disparada a raíz de esta[51,52]. No se detectaron efectos adversos en

la sobrevida, crecimiento o desarrollo de los embriones ni de las crías durante la lactancia. Tampoco se alteró la fertilidad. La administración de dos dosis de la vacuna BNT162b2 antes del apareamiento y dos dosis más durante la gestación produjo una respuesta inmune materna y fetal robusta tanto antes del apareamiento como durante la gestación y la lactancia, y luego de la lactancia en las crías, lo que destaca el beneficio de la vacunación materna para estas últimas. Resultados similares arrojaron los estudios realizados con las vacunas Moderna y la plataforma de adenovirus Janssen COVID-19 de Johnson y Johnson[53,54].

Posteriormente, se realizaron ensayos clínicos en embarazadas. Un ejemplo de ellos es el seguimiento realizado en conjunto por los CDC y la FDA en Estados Unidos, llamado *V-safe*, donde se utilizó un programa de seguimiento de más de 35.000 embarazadas que habían recibido las vacunas Moderna y Pfizer-BioNTech[45]. Mediante ese programa, se registró el estado de cada embarazada en el momento de la vacunación y después[55]. No se observaron diferencias significativas entre las mujeres vacunadas y no vacunadas en cuanto a complicaciones relacionadas con el embarazo como abortos espontáneos, parto prematuro o bebés de tamaño o peso menor que el esperado. Estos resultados coinciden con otros estudios realizados por diferentes instituciones del mismo país[48].

Un punto interesante y no menor es que se ha detectado la transferencia maternofetal de anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2 en mujeres vacunadas. La transferencia transplacentaria, así como la inmunización pasiva mediante la lactancia, podría ofrecer protección a los recién nacidos[52].

En ese sentido, luego de la aplicación de la segunda dosis de vacunas de ARN mensajero, se han detectado anticuerpos específicos neutralizantes y también respuesta celular T CD4 y CD8 en mujeres embarazadas, lactantes y no embarazadas[56]. Estos anticuerpos también se encontraron en la leche materna y en el cordón umbilical del recién nacido[56-59]. Algunos estudios incluso afirman que los niveles eran mayores que los otorgados por la infección natural[46]. A su vez, se ha observado que la transferencia transplacentaria de anticuerpos ocurre eficientemente en madres positivas para IgG anti-Spike y anti-RBD en el momento del parto, ya sea que los obtuvieron por haber contraído la enfermedad o por haberse aplicado la vacuna[46,50,58-60]. Algunos autores incluso proponen que, cuanto más temprana sea la vacunación, mayor será la inmunidad conferida al feto y a la madre[59].

Finalmente, como era de esperar, los primeros datos sugieren que recibir una vacuna de ARN mensajero contra la COVID-19 durante el embarazo reduce el riesgo de infección. Un estudio reciente proveniente de Israel comparó a mujeres embarazadas que recibieron la vacuna con aquellas que no lo hicieron y en las primeras se vio reducido el riesgo de infección por SARS-CoV-2[61]. En cuanto a las vacunas elaboradas con virus inactivado como Sinopharm o Sinovac, es una tecnología de vacunas conocida y aplicada desde hace muchos años, sin informes de problemas en caso de administrarse a embarazadas. Además, usan adyuvantes empleados en otras vacunas de manera rutinaria y suelen tener un buen perfil de seguridad, incluso durante el embarazo. Estas vacunas no contienen el virus vivo y, por lo tanto, no pueden causar la enfermedad.

Sobre la base de estas evidencias, muchas organizaciones e instituciones de salud alrededor del mundo recomiendan que las mujeres gestantes o las que planean un embarazo se vacunen, en especial si pertenecen a los grupos de riesgo, ya sea por una alta exposición o por tener comorbilidades[42,62-64].

CONCLUSIONES

La pandemia de COVID-19 tuvo, y continúa teniendo, un enorme impacto en todo el mundo. Desde las medidas de restricción y confinamiento, con sus consecuencias económicas, sociales y psicológicas, hasta la creación en tiempo récord de *kits* de diagnóstico y vacunas, mediante las cuales ya se inmunizó, al menos parcialmente, al 40% de la población mundial en el momento de la escritura de este artículo. Esto demuestra que cuando hay disponibilidad de recursos, la comunidad científica es capaz de responder con el nivel que se necesita.

Un efecto inesperado fue que, así como hubo un incremento exponencial de trabajos científicos publicados sobre la COVID-19, también se inundaron las redes sociales y los medios de comunicación de un exceso de información relacionada con la pandemia o infodemia, como la denominó la OMS. Esto condujo a la circulación global de un grado alarmante de desinformación o información falsa o inexacta, la cual se propaga

a enorme velocidad y hasta ha tenido consecuencias trágicas. Como científicos, y más aún como comunicadores de ciencia, debemos más que nunca ser cuidadosos y seguir muy estrictamente y de manera actualizada la evidencia científica para comunicar.

La evidencia aquí presentada muestra que el SARS-CoV-2 puede infectar distintos tipos de células en la placenta, incluidas las células trofoblásticas, aunque esto es poco frecuente y se llevaría a cabo principalmente por vías no canónicas.

La gravedad de los efectos sobre el embarazo va a depender del momento en el que ocurra la infección y su impacto en la mujer. También depende en gran medida del estado de salud de esta antes y durante el embarazo. Por un lado, la infección puede inducir un microambiente inflamatorio que conduce a daño tisular, alteraciones vasculares y trombosis en la placenta, las cuales, si son graves, pueden llevar a restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia, parto prematuro e, incluso, abortos espontáneos. Por otro lado, hay evidencia que sugiere que la infección por SARS-CoV-2 podría inducir preeclampsia por un mecanismo independiente e interferir en la función de ACE2 en el sistema renina-angiotensina. Por fortuna, la transmisión vertical parece ser mínima.

Finalmente, debemos recordar que si bien las embarazadas con COVID-19 suelen recuperarse sin problemas, tienen más probabilidad de requerir internación en la UCI o asistencia respiratoria. Es importante destacar las recomendaciones de los CDC y de la OMS, entre otros, de vacunar a las embarazadas, sobre todo a aquellas de los grupos de riesgo, ya que cada vez se acumula más evidencia a favor de la seguridad y eficacia de esta conducta. La vacunación aporta beneficios no solo a la madre, sino también al bebé, gracias a la transferencia de anticuerpos a través de la placenta y de la leche materna.

REFERENCIAS

1. WHO. Director general's opening remarks at the mediabriefing on covid 19 [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-Covid-19-11-march-2020
2. Hui DS, Azhar E, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health- The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Int J Infect Dis [Internet]. 2020 Feb;91:264-6. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220300114
3. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. Infection [Internet]. 2021 Apr 4;49(2):199-213.
4. Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard [Internet]. Disponible en: https://coronavirus.jhu.edu/map.html
5. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. BMJ [Internet]. 2020 Oct 23;m3862. Disponible en: https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m3862
6. Hu T, Liu Y, Zhao M, Zhuang Q, Xu L, He Q. A comparison of COVID-19, SARS and MERS. PeerJ [Internet]. 2020 Aug 19;8:e9725. Disponible en: https://peerj.com/articles/9725
7. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal–fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res [Internet]. 2020 Dec 4;25(1):39. Disponible en: https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-020-00439-w
8. Thornburg KL, Marshall N. The placenta is the center of the chronic disease universe. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2015 Oct;213(4):S14-20. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937815008960
9. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci [Internet]. 2020 Dec 24;12(1):8. Disponible en: http://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x
10. Abd El-Aziz TM, Al-Sabi A, Stockand JD. Human recombinant soluble ACE2 (hrsACE2) shows promise for treating severe COVID19. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2020 Dec 3;5(1):258. Disponible en: http://www.nature.com/articles/s41392-020-00374-6
11. Ashary N, Bhide A, Chakraborty P, et al. Single-Cell RNA-seq Identifies Cell Subsets in Human Placenta That Highly Expresses Factors Driving Pathogenesis of SARS-CoV-2. Front Cell Dev Biol [Internet]. 2020 Aug 19;8. Disponible en: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcell.2020.00783/full
12. Azinheira Nobrega Cruz N, Stoll D, Casarini DE, Bertagnolli M. Role of ACE2 in pregnancy and potential implications for COVID-19 susceptibility. Clin Sci [Internet]. 2021 Aug 13;135(15):1805–24. Disponible en: https://portlandpress.com/clinsci/article/135/15/1805/229432/Role-of-ACE2-in-pregnancy-and-potential
13. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. Chan RWY, editor. PLoS One [Internet]. 2020 Apr 16;15(4):e0230295. Disponible en: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0230295
14. Colaco S, Chhabria K, Singh D, et al. Expression map of entry receptors and infectivity factors for pan-coronaviruses in preimplantation and implantation stage human embryos. J Assist Reprod Genet [Internet]. 2021 Jul 28;38(7):1709-20. Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/s10815-021-02192-3
15. Lye P, Dunk CE, Zhang J, et al. ACE2 Is Expressed in Immune Cells That Infiltrate the Placenta in Infection-Associated Preterm Birth. Cells [Internet]. 2021 Jul 8;10(7):1724. Disponible en: https://www.mdpi.com/2073-4409/10/7/1724
16. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, et al. SARS–CoV-2 infection of the placenta. J Clin Invest [Internet]. 2020 Aug 17;130(9):4947-53. Disponible en: https://www.jci.org/articles/view/139569
17. Argueta LB, Lacko LA, et al. SARS-CoV-2 Infects Syncytiotrophoblast and Activates Inflammatory Responses in the Placenta. bioRxiv Prepr Serv Biol [Internet]. 2021 Jun 17; Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34100019
18. Verma S, Joshi CS, Silverstein RB, He M, Carter EB, Mysorekar IU. SARS-CoV-2 colonization of maternal and fetal cells of the human placenta promotes alteration of local renin-angiotensin system.

Med [Internet]. 2021 May;2(5):575-590.e5. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666634021001586

19. Chadchan SB, Popli P, Maurya VK, Kommagani R. The SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, is required for human endometrial stromal cell decidualization†. Biol Reprod [Internet]. 2021 Feb 11;104(2):336-43. Disponible en: https://academic.oup.com/biolreprod/article/104/2/336/5987085
20. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. EBioMedicine [Internet]. 2020 Sep;59:102951. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352396420303273
21. Lu-Culligan A, Chavan AR, Vijayakumar P, et al. Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface. Med [Internet]. 2021 May;2(5):591-610.e10. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666634021001653
22. Baud D, Greub G, Favre G, et al. Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection. JAMA [Internet]. 2020 Jun 2;323(21):2198. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765616
23. Schwartz DA, Baldewijns M, Benachi A, et al. Chronic Histiocytic Intervillositis With Trophoblast Necrosis Is a Risk Factor Associated With Placental Infection From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Intrauterine Maternal-Fetal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transm. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2021 May 1;145(5):517-28. Disponible en: https://meridian.allenpress.com/aplm/article/145/5/517/450417/Chronic-Histiocytic-Intervillositis-With
24. Servante J, Swallow G, Thornton JG, et al. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2021 Dec 5;21(1):108. Disponible en: https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-021-03568-0
25. Flores-Pliego A, Miranda J, Vega-Torreblanca S, et al. Molecular Insights into the Thrombotic and Microvascular Injury in Placental Endothelium of Women with Mild or Severe COVID-19. Cells [Internet]. 2021 Feb 10;10(2):364. Disponible en: https://www.mdpi.com/2073-4409/10/2/364
26. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. Pediatr Dev Pathol [Internet]. 23(3):177-80. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32397896
27. Papageorghiou AT, Deruelle P, Gunier RB, et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2021 Jun 26; Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34187688
28. Beys-da-Silva WO, da Rosa RL, Santi L, et al. The risk of COVID-19 for pregnant women: Evidences of molecular alterations associated with preeclampsia in SARS-CoV-2 infection. Biochim Biophys acta Mol basis Dis [Internet]. 2021;1867(3):165999. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33137411
29. Giardini V, Carrer A, Casati M, Contro E, Vergani P, Gambacorti-Passerini C. Increased sFLT-1/PlGF ratio in COVID-19: A novel link to angiotensin II-mediated endothelial dysfunction. Am J Hematol [Internet]. 2020;95(8):E188-91. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32472588
30. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. BJOG [Internet]. 2020;127(11):1374-80. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32479682
31. Naidoo N, Moodley J, Naicker T. Maternal endothelial dysfunction in HIV-associated preeclampsia comorbid with COVID-19: a review. Hypertens Res [Internet]. 2021;44(4):386-98. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33469197
32. Chen W, Foo S-S, Hong E, et al. Zika virus NS3 protease induces bone morphogenetic protein-dependent brain calcification in human fetuses. Nat Microbiol [Internet]. 2021;6(4):455-66. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33510473
33. Goh XL, Low YF, Ng CH, Amin Z, Ng YPM. Incidence of SARS-CoV-2 vertical transmission: a meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2021 Jan;106(1):112-3. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32586828
34. Tolu LB, Ezeh A, Feyissa GT. Vertical transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A scoping review. PLoS One [Internet]. 2021;16(4):e0250196. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33886645
35. Valdespino-Vázquez MY, Helguera-Repetto CA, León-Juárez M, et al. Fetal and placental infection with SARS-CoV-2 in early pregnancy. J Med Virol [Internet]. 2021;93(7):4480-7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33764543
36. Schoenmakers S, Snijder P, Verdijk RM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Placental Infection and Inflammation Leading to Fetal Distress and Neonatal Multi-Organ Failure in an Asymptomatic Woman. J Pediatric Infect Dis Soc [Internet]. 2021 May 28;10(5):556-61. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33367801
37. Shende P, Gaikwad P, Gandhewar M, et al. Persistence of SARS-CoV-2 in the first trimester placenta leading to transplacental transmission and fetal demise from an asymptomatic mother. Hum Reprod [Internet]. 2021;36(4):899-906. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33346816
38. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. BMJ [Internet]. 2020;369:m2107. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32513659
39. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ [Internet]. 2020;370:m3320. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32873575
40. WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. 2021;57(2):232-41. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32926494
41. Vouga M, Favre G, Martinez-Perez O, et al. Maternal outcomes and risk factors for COVID-19 severity among pregnant women. Sci Rep [Internet]. 2021;11(1):13898. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34230507
42. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Recomendación vacunación contra SARS-CoV-2 en población obstétrica [Internet]. Disponible en: https://www.slideshare.net/SociedadArgentinadeT/obstetricia-critica-sati-recomendacion-vacunacion-contra-sarscov2-en-poblacion-obstetrica
43. Cruz Melguizo S, de la Cruz Conty ML, Carmona Payán P, et al. Pregnancy Outcomes and SARS-CoV-2 Infection: The Spanish Obstetric Emergency Group Study. Viruses [Internet]. 2021;13(5). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34067086
44. Martinez-Perez O, Prats Rodriguez P, Muner Hernandez M, et al. The association between SARS-CoV-2 infection and preterm delivery: a prospective study with a multivariable analysis. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2021 Apr 1;21(1):273. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33794829
45. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary Findings of

mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. N Engl J Med [Internet]. 2021;384(24):2273-82. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33882218

46. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2021 Mar 26; Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33775692
47. Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, et al. COVID-19 Vaccination During Pregnancy: Coverage and Safety. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2021 Aug 10; Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34389291
48. Trostle ME, Limaye MA, Avtushka MV, Lighter JL, Penfield CA, Roman AS. COVID-19 vaccination in pregnancy: early experience from a single institution. Am J Obstet Gynecol MFM [Internet]. 2021 Aug 16;100464. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34411758
49. Theiler RN, Wick M, Mehta R, Weaver AL, Virk A, Swift M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. Am J Obstet Gynecol MFM [Internet]. 2021 Aug 20;100467. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34425297
50. Cassaniti I, Percivalle E, Zelini P, et al. Both SARS-CoV-2 infection and vaccination in pregnancy elicited neutralizing antibodies in pregnant women and newborns. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2021 Aug 8; Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34371204
51. EMA. Clean COVID-19 Vaccine [Internet]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201221150522/anx_150522_en.pdf
52. Bowman CJ, Bouressam M, Campion SN, et al. Lack of effects on female fertility and prenatal and postnatal offspring development in rats with BNT162b2, a mRNA-based COVID-19 vaccine. Reprod Toxicol [Internet]. 2021;103:28-35. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34058573
53. FDA. Vaccines and related biological products advisory committee meeting [Internet]. Disponible en: https://www.fda.gov/media/144434/download
54. FDA. Emergency use authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 [Internet]. Disponible en: https://www.fda.gov/media/146304/download
55. CDC. V-Safe pregnancy surveillance [Internet]. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/vsafe-pregnancy-surveillance-protocol-508.pdf
56. Collier A-RY, McMahan K, Yu J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. JAMA [Internet]. 2021;325(23):2370-80. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33983379
57. Kelly JC, Carter EB, Raghuraman N, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibodies induced in breast milk after Pfizer-BioNTech/BNT162b2 vaccination. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2021;225(1):101-3. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33798480
58. Zdanowski W, Waniewski T. Evaluation of SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Titers in Cord Blood after COVID-19 Vaccination during Pregnancy in Polish Healthcare Workers: Preliminary Results. Vaccines [Internet]. 2021 Jun 19;9(6). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34205434
59. Mithal LB, Otero S, Shanes ED, Goldstein JA, Miller ES. Cord blood antibodies following maternal coronavirus disease 2019 vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2021;225(2):192-4. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33812808
60. Rottenstreich A, Zarbiv G, Oiknine-Djian E, Zigron R, Wolf DG, Porat S. Efficient maternofetal transplacental transfer of anti- SARS-CoV-2 spike antibodies after antenatal SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination. Clin Infect Dis [Internet]. 2021 Apr 3; Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33822014
61. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. JAMA [Internet]. 2021;326(8):728-35. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34251417
62. CDC. COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding [Internet]. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html
63. WHO. The Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine: what you need to know [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know
64. RCOG. COVID-19 vaccines, pregnancy and breastfeeding [Internet]. Disponible en: https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/covid-19-vaccines-pregnancy-and-breastfeeding/

Enfermedades gingivoperiodontales y complicaciones de la gestación. Revisión bibliográfica

Gingivoperiodontal diseases and pregnancy complications. Bibliographic review

Luciana Raquel D'Eramo[1,2], Vanesa Hauk[3], Luciana Doga[1], Aldo Squassi[1,2] y Claudia Pérez Leiros[3]

[1] Cátedra de Odontología Preventiva y Comunitaria, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires
[2] Instituto de Investigaciones en Salud Pública, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires
[3] Laboratorio de Inmunofarmacología, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, CONICET, IQUIBICEN, Universidad de Buenos Aires
Contacto de la autora: Luciana Raquel D'Eramo
E-mail:luciana.deramo@odontologia.uba.ar
Correspondencia: Marcelo T. de Alvear 2142, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Recibido: 1/7/2021 Aceptado: 4/7/2021
Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Resumen

En las últimas décadas, numerosos estudios han explorado la posible asociación entre la enfermedad periodontal y las diferentes condiciones o enfermedades sistémicas, incluidas las complicaciones de la gestación. Las enfermedades gingivoperiodontales constituyen patologías prevalentes en la población adulta, con un aumento de su frecuencia en las embarazadas. Este incremento de la frecuencia puede estar vinculado a cambios fisiológicos que pueden alterar la respuesta inflamatoria, a cambios en el sistema inmunitario y a cambios en la composición de la microbiota supragingival y subgingival. Los estudios y revisiones sistemáticas han demostrado asociaciones positivas entre la enfermedad periodontal y el parto prematuro, el bajo peso al nacer, la preeclampsia y el bajo peso al nacer prematuro. Es importante comprender los mecanismos biológicos subyacentes en la relación entre la enfermedad periodontal y los resultados adversos del embarazo para proveer una justificación racional de las intervenciones terapéuticas. Los patógenos periodontales podrían estar involucrados en este proceso, de forma directa, a través de subproductos o de la inducción de respuestas inmunoinflamatorias. Es necesario desarrollar estudios que permitan explicar los mecanismos etiopatogénicos involucrados y establecer recomendaciones para la implementación de protocolos de atención clínica efectivos.

Palabras clave: periodontitis, gingivitis, embarazo, preeclampsia, complicaciones de la gestación.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2021; Vol. XXVIII Nº 2 Julio - diciembre de 2021: 39-45

Abstract

Numerous studies have explored the possible association between periodontal disease and different conditions or systemic diseases, including pregnancy complications, in the last decades. Periodontal diseases are prevalent pathologies in the adult population, increasing their frequency in pregnant women. This increase may be linked to physiological changes that can alter the inflammatory response, changes in the immune system, and changes in the supra and subgingival microbiota composition. Different studies and systematic reviews have shown positive associations between periodontal disease and preterm birth, low birth weight, pre-eclampsia, and low preterm birth weight. It is essential to understand the underlying biological mechanisms in the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes to justify therapeutic interventions. Periodontal pathogens could be involved in this process directly, through by-products, or the induction of immune-inflammatory responses. It is necessary to develop studies to explain the etiopathogenic mechanisms involved and establish recommendations for implementing effective clinical care protocols.

Key words: *periodontitis, gingivitis, pregnancy, pre-eclampsia, pregnancy complications*

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2021; Vol. XXVIII Nº 2 Julio - diciembre de 2021: 39-45

INTRODUCCIÓN

La salud materna ha sido reconocida durante mucho tiempo como un determinante importante para reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con el embarazo como el parto prematuro y la preeclampsia.

El parto de pretérmino y el bajo peso al nacer se consideran factores biológicos determinantes de la supervivencia del recién nacido tanto en los países desarrollados como en desarrollo.

En 1996, se introdujo el término "medicina periodontal" para definir una disciplina centrada en

la evaluación de la relación bidireccional entre la salud general y el estado periodontal. Es decir que la enfermedad periodontal puede tener consecuencias importantes sobre la salud sistémica individual y, a su vez, las enfermedades sistémicas pueden influir en la salud periodontal[1].

En las últimas décadas, numerosos estudios han explorado la posible asociación entre la enfermedad periodontal y las enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, las infecciones respiratorias[2], la diabetes[3] y la osteoporosis[4].

Entre las complicaciones sistémicas, se ha estudiado la relación entre las complicaciones de la gestación y la periodontitis, así como los posibles mecanismos involucrados. En 1891, Miller planteó por primera vez la teoría de la "infección focal"[5]. Sobre la base de esta teoría, Collins et al. informaron que la enfermedad periodontal podría actuar como una fuente de bacterias y de mediadores inflamatorios que podrían diseminarse desde la cavidad bucal hasta la unidad fetoplacentaria a través de la circulación sanguínea e inducir posibles complicaciones durante el embarazo[6].

ENFERMEDADES GINGIVOPERIODONTALES EN LAS GESTANTES

La *American Academy of Periodontology* define la enfermedad periodontal como una enfermedad inflamatoria que afecta las estructuras blandas y duras que rodean las piezas dentarias y que las sostienen[7]. Las enfermedades periodontales representan una de las dos principales causas de pérdida dentaria y la sexta condición patológica más frecuente en la población mundial. La prevalencia de la gingivitis es de 50-90% de los adultos a nivel global[8].

En la etapa inicial, la enfermedad se conoce como gingivitis y afecta solo las encías, que presentan signos de inflamación como respuesta natural del organismo a la presencia de bacterias patógenas o sus productos. La enfermedad periodontal es una enfermedad crónica inflamatoria que, en sus estadios más avanzados, se caracteriza por la pérdida del ligamento periodontal y la destrucción de la estructura ósea de soporte dentario en respuesta a los microorganismos supragingivales y subgingivales[7], principalmente bacterias anaerobias gramnegativas, que elevan los niveles locales y sistémicos de mediadores proinflamatorios[9]. Puede clasificarse, según su extensión y severidad, y como generalizada o localizada.

Desde el punto de vista microbiológico, los microorganismos anaerobios gramnegativos del denominado "complejo rojo de Socransky" (*Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*) se asocian a la periodontitis crónica[10]. Estas bacterias, junto con *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, se observaron en los pacientes con un tipo particular de enfermedad periodontal denominado periodontitis agresiva[11]. A pesar de las diferencias en la composición microbiana entre los tejidos periodontales en estado de salud y los cuadros de enfermedad periodontal, los patógenos periodontales pueden no causar directamente periodontitis, sino interrumpir la relación homeostática normal en los tejidos del huésped a través de modificaciones de una microbiota simbiótica hacia una disbiótica[12]. La respuesta a la disbiosis periodontal no es homogénea en los seres humanos; se describieron diversos polimorfismos en los genes asociados a la producción de citoquinas. Algunos de estos polimorfismos se relacionaron con una mayor predisposición a padecer periodontitis en ciertas poblaciones[13].

Los cambios fisiológicos inducidos durante el embarazo pueden alterar la respuesta inflamatoria y aumentar los cuadros de inflamación gingival. Las concentraciones elevadas de estrógeno y progesterona aumentan la respuesta inflamatoria y, en consecuencia, alteran la respuesta de los tejidos gingivales[14]. La gingivitis durante el embarazo afecta a un 36-100% de las mujeres, con el consiguiente incremento de los parámetros clínicos utilizados como indicadores de enfermedad, como el sangrado al sondaje y la profundidad de la bolsa periodontal[15]. Por otra parte, la prevalencia de la periodontitis varía según la población estudiada y la definición utilizada; se calcula que es de 20-50% en las embarazadas[16].

Los mecanismos subyacentes en el aumento de la severidad de los procesos inflamatorios gingivales durante el embarazo se asociaron al aumento de la permeabilidad vascular, así como a cambios en el sistema inmunitario y en la composición de la microbiota supragingival y subgingival. Se ha demostrado que *Prevotella intermedia* y, en menor medida, *P. gingivalis* pueden utilizar progesterona y estradiol en reemplazo de la vitamina K como un factor de

crecimiento[17]. También un aumento en la concentración de progesterona salival durante el primero y el segundo trimestre del embarazo se ha relacionado con el incremento de los niveles de *P. gingivalis*[18]. Se utilizaron diferentes técnicas microbiológicas y moleculares para evaluar el efecto de la gestación sobre la microbiota oral. El aumento del valor en los parámetros clínicos de la severidad de las enfermedades gingivoperiodontales durante la gestación se vincula a un incremento de las especies anaerobias asociadas a una biopelícula dental madura e incluyen *Fusobacterium*, *Prevotella, Streptococcus anginosus* y *Streptococcus intermedius*[19], *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Parvimonas micra*[18].

ENFERMEDADES PERIODONTALES Y COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN

Las complicaciones del embarazo como preeclampsia, eclampsia, muerte fetal intrauterina, restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta y parto prematuro se observan en aproximadamente uno de cada seis embarazos y pueden afectar la salud y la supervivencia materna y fetal[20]. Aunque estas complicaciones afectan a muchas embarazadas en todo el mundo, la etiología en la mayoría de los casos se desconoce[21]. Sin embargo, se ha sugerido que las infecciones bacterianas podrían estar relacionadas con las complicaciones del embarazo e, incluso, podrían inducirlas[22]. Las investigaciones referidas al microbioma y la comprensión de los cambios de su composición durante la gestación permitieron establecer hipótesis que relacionan las comunidades microbianas presentes y la salud de las embarazadas.

El reconocimiento de la importancia de la salud bucal ha impulsado investigaciones acerca del papel que esta podría tener sobre el embarazo[23]. Varios estudios asociaron las enfermedades gingivoperiodontales maternas a las complicaciones de la gestación, como parto prematuro[24-26], preeclampsia[24,27,28], diabetes gestacional[29], bajo peso al nacer (BPN)[30-32] y pérdida fetal[33-35]. Sin embargo, otros estudios no pudieron confirmar tales asociaciones[36,37].

Una revisión sistemática reciente halló asociaciones positivas entre la enfermedad periodontal y el parto prematuro (RR: 1,6; IC 95: 1,3 a 2,0; 17 estudios, 6741 participantes), BPN (RR: 1,7; IC 95: 1,3 a 2,1; 10 estudios, 5693 participantes), preeclampsia (OR: 2,2; IC 95: 1,4 a 3,4; 15 estudios, 5111 participantes) y BPN prematuro (OR: 3,4; IC 95: 1,3 a 8,8; 4 estudios, 2263 participantes). Las fracciones atribuibles a la población estimadas para la enfermedad periodontal fueron del 5% al 38% para el parto prematuro, del 6% al 41% para el BPN y del 10% al 55% para la preeclampsia[38].

POTENCIALES MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS INVOLUCRADOS EN LAS COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN ASOCIADAS A ENFERMEDADES GINGIVOPERIODONTALES

Es importante comprender los mecanismos biológicos subyacentes en la relación entre la enfermedad periodontal y los resultados adversos del embarazo para proveer una justificación racional de las intervenciones terapéuticas.

Las infecciones pueden causar cambios estructurales de la placenta que conducen a la preeclampsia. La exposición fetal a microorganismos también puede derivar en daño tisular y aumentar el riesgo de morbimortalidad perinatal[39,40]. La enfermedad periodontal materna podría afectar negativamente el embarazo mediante la propagación de bacterias y mediadores inflamatorios desde la cavidad bucal hacia la unidad fetoplacentaria a través de la sangre[41]. La mayoría de los patógenos periodontales, como *A. actinomycetemcomitans, P. gingivalis* y *T. forsythia*, también se encuentran en las mucosas de la vagina y el intestino. *Fusobacterium nucleatum* ha sido encontrado en membranas mucosas bucales en salud y en enfermedad, y también mujeres con vaginosis bacteriana y en lìquido amnioòtico en partos pretermino con membrana intactas[42,43]. Sin embargo, algunos hallazgos fortalecen la hipótesis del origen bucal de las cepas de *F. nucleatum* en la unidad fetoplacentaria. En el análisis de las muestras obtenidas de los aspirados gástricos neonatales, solo se encontró este microorganismo en madres con bolsas periodontales[43] y la misma cepa no estuvo presente en las muestras obtenidas de la vagina[44]. *Fusobacterium nucleatum* es la especie detectada con mayor frecuencia en el líquido amniótico proveniente de nacimientos prematuros con membranas intactas y se la relacionó con la sepsis neonatal de aparición temprana cuando se detectó en muestras de sangre de cordón umbilical y de líquido amniótico de nacimientos de pretérmino[45-47].

Asimismo, en los análisis de muestras de líquido amniótico o de placenta se observó la presencia de varias bacterias orales, principalmente, *P. gingivalis* y *F. nucleatum*[48-50]. En un estudio de casos y controles, los niveles de ocho especies de bacterias periodontales (incluidos el complejo rojo y *A. actinomycetemcomitans*) tendieron a aumentar a partir de la semana 22 del embarazo en madres de bebés prematuros, mientras que se mantuvieron estables en las madres con parto a término. La prevalencia de *A. actinomycetemcomitans* alcanzó niveles 2,42 veces mayores en el grupo de pretérmino[51].

P. gingivalis se detectó en el líquido amniótico de madres con periodontitis y trabajo de parto prematuro. Posteriormente, se lo halló en la placenta, en los trofoblastos coriónicos y en diversos tipos de células como las epiteliales amnióticas y deciduales vasculares[52]. Este patógeno periodontal, junto con *A. actinomycetemcomitans*, se vinculó a infecciones placentarias en las mujeres hipertensas[53].

En otro estudio, el 50% de las muestras de placenta de mujeres con preeclampsia fueron positivas para uno o más patógenos periodontales, mientras que solo el 14,3% de las muestras del grupo de control tenían niveles detectables de periodontopatógenos[54].

Se caracterizó el microbioma placentario en un estudio de cohorte de base poblacional con muestras de placenta de 320 sujetos. Se observó una mayor similitud entre los microbiomas placentarios y bucales respecto de los pertenecientes a otros nichos como el tracto genitourinario o el intestino[55].

Los datos actuales apoyan la hipótesis de que las bacterias bucales pueden alcanzar la unidad maternofetal y conducir a alteraciones gestacionales. Sin embargo, todavía no está claramente definido el impacto de esta colonización. Es necesario realizar otros estudios que utilicen técnicas de secuenciación para evaluar la diversidad de la microbiota en la unidad fetoplacentaria y la cavidad bucal, a fin de establecer la asociación de comunidades microbianas específicas con las alteraciones de la gestación.

Por otra parte, la presencia de patógenos periodontales o los subproductos en el compartimiento fetoplacentario puede estimular una respuesta inmunoinflamatoria caracterizada por la producción de anticuerpos IgM contra los patógenos y la secreción de niveles elevados de mediadores inflamatorios, que a su vez podrían provocar un aborto espontáneo o un parto prematuro. La cascada de mediadores inmunoinflamatorios como PGE2, IL-6, IL-1, TNF-α, asociados a la periodontitis, también podría estar implicada en un resultado adverso del embarazo[56].

EFECTO DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL SOBRE LA PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN

Debido a la evidencia que asocia la periodontitis a complicaciones gestacionales, se han realizado varios estudios de intervención para determinar el efecto del tratamiento periodontal en los resultados del embarazo.

Los estudios sobre el efecto del tratamiento mecánico no quirúrgico en embarazadas con inflamación gingival y destrucción periodontal limitada indicaron una mejora en los parámetros clínicos de la enfermedad periodontal y una disminución de los marcadores inflamatorios del líquido gingival, pero no obtuvieron diferencias significativas en los resultados gestacionales, como parto prematuro o bajo peso al nacer[57,58]. Estos resultados se confirmaron en diferentes revisiones sistemáticas[59,60]. Sin embargo, López et al. describieron una reducción en el número de partos prematuros y de niños con bajo peso al nacer luego de implementar protocolos de tratamiento de la gingivitis en embarazadas[61]. Kim et al., en otra revisión sistemática, sugirieron un efecto significativo en la reducción del parto de pretérmino luego de la realización del tratamiento básico periodontal en embarazadas con periodontitis[62].

Estos resultados contradictorios referidos al efecto de la terapia periodontal en la prevención de las complicaciones gestacionales pueden explicarse por las diferencias en los criterios de diagnóstico de la periodontitis, así como por la presencia de factores de confusión, como tabaquismo, edad y etnia. Algunos estudios se realizaron en pacientes con enfermedad leve[61], mientras que en otros se utilizaron valores más elevados en los parámetros clínicos para establecer los criterios de corte y definir la enfermedad[63]. Los estudios también difirieron en las estrategias de tratamiento. En algunos casos, luego de la terapia básica, las pacientes recibieron un mantenimiento periodontal mensual[64], mientras que en otros no se mencionó el seguimiento[63] o se combinaron

los tratamientos quirúrgicos locales con el uso de antibióticos[65]. Por último, las diferencias pueden estar explicadas por la selección de los grupos de control o las estrategias terapéuticas implementadas en esos grupos. En varios estudios, el grupo de control no recibió ningún tratamiento periodontal durante el embarazo, sino que este se realizó después del parto[57,61,65]. Otro estudio no fue diseñado con un grupo de control[58] y en otro se emplearon diferentes técnicas[63]. El momento de la gestación en que se realizaron las intervenciones para tratar la enfermedad periodontal tampoco fue uniforme en todos los estudios. No hay informes que comparen el efecto del tratamiento antes del embarazo o en el primer mes de gestación respecto del obtenido cuando se aplica el tratamiento en etapas posteriores. Esto es especialmente importante en una enfermedad con las características de la periodontitis, que en la mayoría de los casos presenta un avance muy lento, con un inicio anterior al período gestacional. Es decir que la gestación es un proceso fisiológico relativamente corto si se considera una enfermedad crónica como la periodontitis. Los estudios en seres humanos y en animales informaron un cambio microbiano hacia una microbiota más patógena en los sitios subgingivales de las pacientes con periodontitis durante todo el período gestacional. Así, el tratamiento periodontal anterior al embarazo o en las primeras semanas podría ser más efectivo que cuando se realiza en etapas posteriores.

A pesar de las evidencias que asocian las enfermedades gingivoperiodontales a resultados adversos en la gestación, el efecto del tratamiento periodontal en el embarazo todavía no está respaldado por estudios clínicos. Es necesario diseñar e implementar estudios con protocolos de tratamiento que evalúen la eficacia de estas medidas.

CONCLUSIÓN

Existe evidencia que asocia las enfermedades gingivoperiodontales con resultados adversos en el proceso gestacional. Los patógenos periodontales podrían estar involucrados en este proceso de forma directa a través de subproductos, o indirecta a través de la inducción de respuestas inmunoinflamatorias. Se requieren más estudios que permitan explicar los mecanismos etiopatogénicos involucrados a fin de establecer recomendaciones para la implementación de protocolos de atención clínica efectivos.

REFERENCIAS

1. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. J Periodontol. 1996 Oct;67(10 Suppl):1103-13.
2. Sharma N, Shamsuddin H. Association between respiratory disease in hospitalized patients and periodontal disease: a cross-sectional study. J Periodontol. 2011 Aug;82(8):1155-60.
3. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: Associations with diabetes, glycemic control and complications. Oral Dis. 2008;14(3):191-203.
4. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. J Periodontol. 1999 Aug;70(8):823-8.
5. Miller WD. Diseases of the human body which have been traced to the action of mouth-bacteria. Am J Dent Sci [Internet]. 1891 Nov;25(7):311-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30749695
6. Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of Escherichia coli and Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. Infect Immun. 1994 Oct;62(10):4652-5.
7. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. J Periodontol. 2018;89(March):1-8.
8. Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, et al. Global burden of oral conditions in 1990-2010: A systematic analysis. J Dent Res. 2013;92(7):592-7.
9. Nabet C, Lelong N, Colombier M-L, et al. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study. J Clin Periodontol. 2010 Jan;37(1):37-45.
10. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent Jr. RL. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol [Internet]. 1998 Feb 1;25(2):134-44. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x
11. Faveri M, Figueiredo LC, Duarte PM, Mestnik MJ, Mayer MPA, Feres M. Microbiological profile of untreated subjects with localized aggressive periodontitis. J Clin Periodontol. 2009;36(9):739-49.
12. Hajishengallis G, Lambris JD. Complement and dysbiosis in periodontal disease. Immunobiology. 2012;217(11):1111-6.
13. Finoti LS, Anovazzi G, Pigossi SC, et al. Periodontopathogens levels and clinical response to periodontal therapy in individuals with the interleukin-4 haplotype associated with susceptibility to chronic periodontitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013;32(12):1501-9.
14. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang H-L. Influence of sex hormones on the periodontium. J Clin Periodontol. 2003 Aug;30(8):671-81.
15. Gürsoy M, Pajukanta R, Sorsa T, Könönen E. Clinical changes in periodontium during pregnancy and post-partum. J Clin Periodontol. 2008;35(7):576-83.
16. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. J Periodontol. 2013;84(4):S170-80.
17. Kornman KS, Loesche WJ. Effects of estradiol and progesterone on Bacteroides melaninogenicus and Bacteroides gingivalis. Infect Immun. 1982;35(1):256-63.
18. Carrillo-De-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: II. Influen-

ce of hormonal variations on the subgingival biofilm. J Clin Periodontol. 2010;37(3):230-40.

19. Adriaens LM, Alessandri R, Spörri S, Lang NP, Persson GR. Does Pregnancy have an impact on the subgingival microbiota? J Periodontol. 2009;80(1):72-81.
20. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. Am J Obstet Gynecol. 2004 Aug;191(2):412-24.
21. Rizzo G, Arduini D. Intrauterine growth restriction: diagnosis and management. A review. Minerva Ginecol. 2009 Oct;61(5):411-20.
22. Seong HS, Lee SE, Kang JH, Romero R, Yoon BH. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(4):375.e1-375.e5.
23. Sanz M, Kornman K. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Periodontol. 2013;84(4):S164-9.
24. Siqueira FM, Cota LOM, Costa JE, Haddad JPA, Lana ÂMQ, Costa FO. Maternal periodontitis as a potential risk variable for preeclampsia: a case-control study. J Periodontol. 2008;79(2):207-15.
25. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Goldenberg RL, Hauth JC. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. Ann Periodontol. 2001 Dec;6(1):183-8.
26. Siqueira FM, Cota LOM, Costa JE, Haddad JPA, Lana ÂMQ, Costa FO. Intrauterine Growth Restriction, Low Birth Weight, and Preterm Birth: Adverse Pregnancy Outcomes and Their Association With Maternal Periodontitis. J Periodontol. 2007;78(12):2266-76.
27. Kunnen A, Van Doormaal JJ, Abbas F, Aarnoudse JG, Van Pampus MG, Faas MM. Review Article: Periodontal disease and pre-eclampsia: A systematic review. J Clin Periodontol. 2010;37(12):1075-87.
28. Boggess KA, Lieff S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003 Feb;101(2):227-31.
29. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Pridjian G. Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2006 Oct;195(4):1086-9.
30. Marin C, Segura-Egea JJ, Martínez-Sahuquillo Á, Bullón P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. J Clin Periodontol. 2005;32(3):299-304.
31. Pozo E, Mesa F, Ikram MH, et al. Preterm birth and/or low birth weight are associated with periodontal disease and the increased placental immunohistochemical expression of inflammatory markers. Histol Histopathol. 2016;31(2):231-7.
32. Vettore MV, Leal MDC, Leão AT, Monteiro Da Silva AM, Lamarca GA, Sheiham A. The relationship between periodontitis and preterm low birthweight. J Dent Res. 2008;87(1):73-8.
33. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. Obstet Gynecol. 2006;107(1):29-36.
34. Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, et al. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. Br Dent J. 2004 Sep;197(5):251-8; discussion 247.
35. Jarjoura K, Devine PC, Perez-Delboy A, Herrera-Abreu M, D'Alton M, Papapanou PN. Markers of periodontal infection and preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(2):513-9.
36. Gomes-Filho IS, Da Cruz SS, Rezende EJC, et al. Periodontal status as predictor of prematurity and low birth weight. J Public Health Dent. 2006;66(4):295-8.
37. Bassani DG, Olinto MTA, Kreiger N. Periodontal disease and perinatal outcomes: A case-control study. J Clin Periodontol. 2007;34(1):31-9.
38. Daalderop LA, Wieland BV, Tomsin K, et al. Periodontal disease and pregnancy outcomes: Overview of systematic reviews. JDR Clin Transl Res. 2018;3(1):10-27.
39. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. J Periodontol. 2013 Apr;84(4 Suppl):S170-80.
40. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Yu SM. Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. Obstet Gynecol Surv. 2007 Sep;62(9):605-15.
41. Cetin I, Pileri P, Villa A, Calabrese S, Ottolenghi L, Abati S. Pathogenic mechanisms linking periodontal diseases with adverse pregnancy outcomes. Reprod Sci. 2012;19(6):633-41.
42. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The Normal Vaginal Flora, H2O2-Producing Lactobacilli, and Bacterial Vaginosis in Pregnant Women. Clin Infect Dis [Internet]. 1993 Jun 1;16(Supplement_4):S273-81. Disponible en: https://doi.org/10.1093/clinids/16.Supplement_4.S273
43. Gonzales-Marin C, Spratt DA, Millar MR, Simmonds M, Kempley ST, Allaker RP. Levels of periodontal pathogens in neonatal gastric aspirates and possible maternal sites of origin. Mol Oral Microbiol. 2011;26(5):277-90.
44. Gonzales-Marin C, Spratt DA, Allaker RP. Maternal oral origin of Fusobacterium nucleatum in adverse pregnancy outcomes as determined using the 16S-23S rRNA gene intergenic transcribed spacer region. J Med Microbiol. 2013;62(PART1):133-44.
45. Liu H, Redline RW, Han YW. Fusobacterium nucleatum Induces Fetal Death in Mice via Stimulation of TLR4-Mediated Placental Inflammatory Response. J Immunol. 2007;179(4):2501-8.
46. Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2002;109(5):527-33.
47. Han YW, Wang X. Mobile microbiome: Oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. J Dent Res. 2013;92(6):485-91.
48. Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002;8(1):3-13.
49. Eke PI, Dye BA, Wei L, et al. Update on prevalence of periodontitis in adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. J Periodontol. 2015 May;86(5):611-22.
50. Fardini Y, Chung P, Dumm R, Joshi N, Han YW. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: Evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. Infect Immun. 2010;78(4):1789-96.
51. Lin D, Moss K, Beck JD, Hefti A, Offenbacher S. Persistently high levels of periodontal pathogens associa-

ted with preterm pregnancy outcome. J Periodontol. 2007;78(5):833-41.

52. Kotz J, Chegini N, Shiverick KT, Lamont RJ. Localization of P. gingivalis in preterm delivery placenta. J Dent Res. 2009 Jun 1;88(6):575-8.
53. Swati P, Thomas B, Vahab SA, Kapaettu S, Kushtagi P. Simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2012;285(3):613-9. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00404-011-2012-9
54. Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, Sprecher H, Ohel G. Evidence of Periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. J Periodontol. 2007;78(4):670-6.
55. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med. 2014;6(237).
56. Williams CECS, Davenport ES, Sterne JAC, Sivapathasundaram V, Fearne JM, Curtis MA. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. Periodontol 2000;23(1):142-50.
57. Fiorini T, Susin C, da Rocha JM, et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. J Periodontal Res. 2013 Feb;48(1):126-33.
58. Kaur M, Geisinger ML, Geurs NC, et al. Effect of intensive oral hygiene regimen during pregnancy on periodontal health, cytokine levels, and pregnancy outcomes: a pilot study. J Periodontol. 2014 Dec;85(12):1684-92.
59. Chambrone L, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight: I. A systematic review of prospective cohort studies. J Clin Periodontol. 2011;38(9):795-808.
60. Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, et al. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010 Dec 29;341:c7017.
61. López NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutiérrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. J Periodontol. 2005;76(11-s):2144-53.
62. Kim AJ, Lo AJ, Pullin DA, Thornton-Johnson DS. Scaling and root planing treatment for periodontitis to reduce preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Periodontol. 2012 Dec;83(12):1508-19.
63. Macones GA, Parry S, Nelson DB, et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth : results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). YMOB [Internet]. 2010;202(2):147.e1-147.e8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.10.892
64. Michalowicz BS, Gustafsson A, Thumbigere-Math V, Buhlin K. The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. J Periodontol. 2013;84(4-s):S195-208.
65. López NJ, Smith PC, Gutiérrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with peridontal disease: a randomized controlled trial. J Periodontol. 2002;73(8):911-24.

La pérdida recurrente del embarazo se asocia a una respuesta decidual prosenescente durante la ventana de periimplantación

Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window

Emma Lucas, Pavle Vrljicak, Joanne Muter, Maria M. Diniz-da-Costa, Paul J. Brighton, Chow-Seng Kong, Julia Lipecki, Katherine J. Fishwick, Joshua Odendaal, Lauren J. Ewington, Siobhan Quenby, Sascha Ott y Jan J. Brosens

Commun Biol 2020 Jan 21;3(1):37.

RESUMEN

Durante la ventana de implantación, el endometrio se prepara para la transición a un estado de embarazo, un proceso impulsado por la diferenciación de las células estromales en células deciduales (DC). Las perturbaciones en este proceso, denominado decidualización, conducen a la rotura de la interfaz maternofetal y al aborto espontáneo, pero los mecanismos subyacentes aún no se comprenden en profundidad. Aquí, reconstruimos la vía de decidualización a nivel de célula única utilizando un modelo *in vitro* y demostramos que las células estromales primero generan una respuesta de estrés agudo antes de emerger como DC o DC senescentes (snDC). En ausencia de la depuración de snDC mediada por células inmunitarias, la senescencia secundaria transforma DC en células resistentes a la progesterona que expresan abundantemente factores de remodelación de la matriz extracelular. El análisis adicional del transcriptoma en cada célula individual del endometrio lúteo identificó a DIO2 y SCARA5 como genes marcadores de una respuesta decidual divergente *in vivo*. Finalmente, informamos un vínculo evidente entre una respuesta decidual prosenescente en el endometrio periimplantacional y la pérdida recurrente del embarazo, lo que sugiere que la detección y la intervención previas al embarazo pueden reducir la tasa del aborto espontáneo.

COMENTARIO

Dra. Laura Fernández y Dra. Rosanna Ramhorst

CONICET, Universidad de Buenos Aires, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), Laboratorio de Inmunofarmacología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Contacto: laufernandez@qb.fcen.uba.ar

Una de las etapas más importantes que determinan el éxito de la implantación embrionaria es la decidualización de las células estromales endometriales[1]. Este proceso involucra un espectro de cambios biomecánicos y transiciones bioquímicas de las células estromales que dependerán del contexto de señalización, dado tanto por las hormonas como por mediadores locales, para establecer un ambiente uterino receptivo[2].

La diferenciación endometrial en los seres humanos, a diferencia de los roedores, se induce luego de la ovulación, con independencia de la presencia de un blastocisto. Los reguladores maestros de la decidualización son la progesterona (producida por el cuerpo lúteo) y el AMPc[3].

El perfil de secreción de las células decidualizadas es complejo y estrictamente dependiente del tiempo. Entre los primeros 2 a 4 días de iniciada la decidualización, los factores proinflamatorios liberados por las células estromales sustentan la receptividad endometrial, ya que a través de la señalización autocrina y paracrina aumenta la expresión de los principales genes necesarios para la implantación embrionaria[4,5]. Luego, las células cambian su perfil y comienzan a secretar factores solubles como citoquinas y la hormona cortisol, los cuales tienen una potente acción antiinflamatoria[6,7]. Esta fase también se caracteriza por la migración activa de células deciduales de tal forma que encapsulan al embrión[8].

En ausencia de implantación, la disminución gradual del nivel de progesterona desencadena una tercera fase, caracterizada por una segunda ola de secreción de factores proinflamatorios por parte de las células deciduales. Esto conduce a la activación y el reclutamiento de leucocitos, el desprendimiento del tejido endometrial y el sangrado menstrual[9].

Como parte de la reprogramación que sufren las células deciduales, adquieren la capacidad de secretar una gran variedad de factores proimplantatorios e inmunorreguladores. Estos cambios se asocian a una expansión de la membrana del retículo endoplásmico y a la repoblación de este orgánulo con nuevas proteínas de secreción. Esto da lugar a una saturación de la maquinaria de plegamiento del retículo endoplásmico y genera un tipo de estrés celular denominado estrés del retículo endoplásmico o estrés reticular (ER). Este proceso desencadena la respuesta de proteínas mal plegadas (UPR, *unfolded protein response*), que activa la degradación de estas últimas e induce la expresión de chaperonas, con el objetivo de restablecer el funcionamiento normal del retículo endoplásmico y recuperar la homeostasis celular[10].

La generación de la respuesta inflamatoria durante la implantación embrionaria es crucial para alcanzar la receptividad endometrial, y la expresión de la mayoría de las citoquinas proinflamatorias y quimioquinas se incrementa en las células endometriales durante la ventana de implantación[11]. Entre ellas, la familia de IL-1 se expresa tanto en el endometrio como en el blastocisto, media el diálogo entre ambos e incrementa la receptividad del endometrio a través de la inducción de integrinas y de la producción del factor inhibidor de leucemia (LIF), esencial en el proceso implantatorio (revisado en la referencia 12).

Generación de una respuesta inflamatoria estéril a través del programa de senescencia celular

La senescencia celular se estudia desde hace más de 50 años y, originalmente, se definió como el fenómeno por el cual las células normales (no tumorales) dejan de dividirse. Las células pueden entrar en senescencia porque alcanzan una longitud crítica de sus telómeros o en respuesta a ciertos estresores, como el daño al ADN, el estrés oxidativo, la inflamación y el estrés proteotóxico[13,14]. En todos los casos, la senescencia celular conlleva un arresto irreversible del ciclo celular[15].

Las células senescentes presentan un metabolismo activo, pero alterado. Se han hallado 279 genes humanos que se modulan en la senescencia, asociados a alteraciones en la estructura nuclear y en la membrana plasmática, interrupción del funcionamiento de los ribosomas, mitocondrias, lisosomas, proteasomas y reprogramación epigenética. Asimismo, las células senescentes secretan una gran variedad de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, metaloproteasas de la matriz y factores de crecimiento que en su conjunto, se denominan "fenotipo secretor asociado a la senescencia" (SASP, *senescence-associated secretory phenotype*)[16]. Si bien la composición cualitativa y cuantitativa del SASP depende del tipo celular, los factores más comunes son IL-6, CXCL-8, IL-1, GROα, GROβ, CCL2, CCL5, CCL16, CCL26, CCL20, TGFβ, GM-CSF, MMP-1, MMP-10, MMP-3, entre otros[17].

A través de mecanismos paracrinos, el SASP media la comunicación de células senescentes con el microambiente circundante. En condiciones fisiológicas, el SASP induce el reclutamiento de células inmunes, responsables de la posterior eliminación de las células senescentes; remodela la matriz extracelular al facilitar el acceso de las células inmunes, y promueve la regeneración de los tejidos por la estimulación de las células progenitoras cercanas[18]. Por el contrario, en un escenario patológico, la eliminación ineficaz de las células senescentes perpetúa la producción de SASP, propaga la senescencia dentro del tejido y lleva a la inflamación crónica y a la disfunción tisular[19-22].

En el contexto de la decidualización, recientemente se ha informado un *subset* de células estromales endometriales que completa la maduración decidual, mientras que otro sufre senescencia celular prematura[9,23]. Se ha propuesto que el SASP proveniente de estas últimas contribuiría a la receptividad de las células deciduales maduras y a la regeneración tisular del endometrio en cada ciclo, por estimulación de las células madre mesenquimáticas[9].

Las células senescentes deciduales surgirían a partir de células estromales estresadas (presenescentes) presentes en el endometrio. En este sentido, el pretratamiento de cultivos primarios con fármacos senolíticos que inducen la muerte de las células senescentes, como el inhibidor de la tirosina-cinasa de amplio espectro dasatinib, redujo la frecuencia de células deciduales senescentes[9,24].

Alteraciones en el proceso de decidualización: efectos de la senescencia

Evidencias recientes mostraron que los defectos en la decidualización del endometrio

condicionan los futuros embarazos[25]. Los cultivos primarios obtenidos de endometrios de pacientes con pérdida recurrente del embarazo (RPL: *recurrent pregnancy loss*) mostraron una respuesta proinflamatoria prolongada y muy alterada tras la decidualización[7,23]. También, en mujeres que se sometieron a un tratamiento de fertilización *in vitro*, se analizó la composición de factores secretados por las células decidualizadas y resultó que, en aquellas que lograron una implantación exitosa, el perfil de factores proinflamatorios secretados fue estrictamente regulado, mientras que aquellas en las cuales la implantación fracasó presentaron una transición del secretoma alterado[26].

Los mecanismos involucrados en estos procesos en la decidua, así como su regulación, se desconocen. En los últimos años, se ha logrado realizar la secuenciación del ARN de células a nivel individual aisladas de un tejido, lo que ofrece una notable cantidad de información sobre qué genes se expresan sobre cada célula individualmente y también de las posibles interacciones célula-célula entre las poblaciones celulares presentes en un mismo tejido. Mediante esta técnica (scRNAseq: *single cell RNA sequencing*), se ha avanzado sobre el mapa de las células del endometrio durante el ciclo menstrual[27,28].

Particularmente, el análisis del mapa transcripcional realizado por el grupo de Brosens, reveló que la decidualización es un proceso de varios pasos que comienza con una respuesta de estrés agudo seguida por la transición de las células a través de estados intermedios y luego la aparición de células deciduales (DC) y algunas senescentes (snDC). A su vez, las células uNK eliminarían a las snDC para evitar una senescencia crónica. Los autores proponen que la pérdida recurrente del embarazo estaría asociada a una "senescencia decidual excesiva" y a la "deficiencia de células uNK" que conducen a la senescencia crónica, un estado celular incompatible con la formación de una interfaz deciduo-placentaria funcional. Además, identificaron genes marcadores selectivos para DC y snDC, SCARA5 y DIO2, respectivamente.

El presente trabajo es muy prometedor, ya que se abordó el estudio de la senescencia endometrial como un proceso fisiológico durante la decidualización y se demostró cómo la eliminación de las células senescentes estaría afectada en las pacientes con RPL. La persistencia de las células senescentes llevaría a una respuesta asociada a la inflamación crónica y a la disfunción endometrial. Asimismo, la identificación de genes marcadores que pueden usarse para mapear defectos putativos de la decidualización del endometrio plantea un nuevo enfoque y la posibilidad de la utilización de una simple prueba de detección para identificar a las mujeres con riesgo de sufrir un aborto espontáneo.

REFERENCIAS

1. Loke YW, King A, Burrows TD. Decidua in human implantation. Hum Reprod. 1995 Dec;10 Suppl 2:14-21.
2. Boomsma CM, Kavelaars A, Eijkemans MJC, et al. Endometrial secretion analysis identifies a cytokine profile predictive of pregnancy in IVF. Hum Reprod. 2009;24(6):1427-35.
3. Deryabin P, Griukova A, Nikolsky N, Borodkina A. The link between endometrial stromal cell senescence and decidualization in female fertility: the art of balance. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2020;77(7):1357-70.
4. Brosens JJ, Salker MS, Teklenburg G, et al. Uterine Selection of Human Embryos at Implantation. Sci Rep [Internet]. 2015;4(1):3894.
5. Marquez CMD, Ibana JA, Velarde MC. The female reproduction and senescence nexus. Am J Reprod Immunol. 2017 May;77(5):e12646.
6. Kuroda K, Venkatakrishnan R, Salker MS, et al. Induction of 11β-HSD 1 and Activation of Distinct Mineralocorticoid Receptor- and Glucocorticoid Receptor-Dependent Gene Networks in Decidualizing Human Endometrial Stromal Cells. Mol Endocrinol. 2013 Feb;27(2):192-202.
7. Salker MS, Nautiyal J, Steel JH, et al. Disordered IL-33/ST2 Activation in Decidualizing Stromal Cells Prolongs Uterine Receptivity in Women with Recurrent Pregnancy Loss. Fritz JH, editor. PLoS One. 2012 Dec;7(12):e52252.
8. Macklon NS, Brosens JJ. The Human Endometrium as a Sensor of Embryo Quality. Biol Reprod. 2014 Oct;91(4):98.
9. Brighton PJ, Maruyama Y, Fishwick K, et al. Clearance of senescent decidual cells by uterine natural killer cells in cycling human endometrium. Elife. 2017;6:1-23.
10. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: From stress pathway to homeostatic regulation. Science. 2011 Nov 25;334(6059):1081-6.
11. Altmäe S, Reimand J, Hovatta O, et al. Research Resource: Interactome of Human Embryo Implantation: Identification of Gene Expression Pathways, Regulation, and Integrated Regulatory Networks. Mol Endocrinol [Internet]. 2012;26(1):203-17.
12. Soczewski E, Grasso E, Gallino L, et al. Immunoregulation of the decidualization program: Focus on the endoplasmic reticulum stress. Reproduction. 2020 Apr;159(4):R203-R211.
13. Burova E, Borodkina A, Shatrova A, Nikolsky N. Sublethal Oxidative Stress Induces the Premature Senescence of Human Mesenchymal Stem Cells Derived from Endometrium. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013:1-12.
14. Fridlyanskaya I, Alekseenko L, Nikolsky N. Senescence as a general cellular response to stress: A mini-review. Exp Gerontol. 2015 Dec;72:124-8.
15. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from

physiology to pathology. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014 Jul;15(7):482-96.

16. Fumagalli M, d'Adda di Fagagna F. SASPense and DDRama in cancer and ageing. Nat Cell Biol. 2009 Aug;11(8):921-3.
17. Coppé J-P, Desprez P-Y, Krtolica A, Campisi J. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2010 Jan;5(1):99-118.
18. van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. Nature. 2014 May;509(7501):439-46.
19. Lujambio A. To clear, or not to clear (senescent cells)? That is the question. BioEssays. 2016 Jul;38:S56-64.
20. Malaquin N, Martinez A, Rodier F. Keeping the senescence secretome under control: Molecular reins on the senescence-associated secretory phenotype. Exp Gerontol. 2016 Sep;82:39-49.
21. Rao SG, Jackson JG. SASP: Tumor Suppressor or Promoter? Yes! Trends in Cancer. 2016 Nov;2(11):676-87.
22. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. Nat Cell Biol. 2013 Aug;15(8):978-90.
23. Lucas ES, Vrljicak P, Muter J, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window. Commun Biol [Internet]. 2020;3(1):1-14.
24. Childs BG, Gluscevic M, Baker DJ, et al. Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing. Nat Rev Drug Discov. 2017 Oct;16(10):718-35.
25. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. Proc Natl Acad Sci USA. 2017 Oct 3;114(40):E8468-E8477.
26. Peter Durairaj RR, Aberkane A, Polanski L, et al. Deregulation of the endometrial stromal cell secretome precedes embryo implantation failure. Mol Hum Reprod. 2017 Jul;23(7):478-87.
27. Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. Nature. 2018 Nov;563(7731):347-53.
28. Wang W, Vilella F, Alama P, et al. Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle. Nat Med. 2020 Oct;26(10):1644-53.

Evaluación de la asociación entre la periodontitis y el parto prematuro. Estudio de casos y controles

Assessing the association between periodontitis and premature birth. A case-control study

Peace Uwambaye, Cyprien Munyanshongore, Stephen Rulisa, Harlan Shiau Assuman Nuhu y Michael S. Kerr

BMC Pregnancy Childbirth 2021 Mar 12;21(1):204.

RESUMEN

Antecedentes

El parto prematuro es una de las principales causas de morbimortalidad perinatal en las sociedades desarrolladas, lo que constituye un importante problema obstétrico. La periodontitis materna es una afección prevalente y se sospecha que está asociada a resultados adversos del embarazo, como el nacimiento prematuro. Sin embargo, los resultados sobre esta posible relación todavía son contradictorios, por lo que este estudio fue diseñado para probar la asociación entre la periodontitis materna y el parto prematuro.

Este estudio también proporciona información sobre un nuevo instrumento de detección de las enfermedades periodontales recomendado para ser utilizado por las enfermeras y parteras durante las consultas prenatales a fin de mejorar la salud de las madres y los niños.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en 12 establecimientos de salud en la provincia sur de Ruanda, de febrero a agosto de 2018. Se incorporaron en el estudio 555 mujeres en el período posparto. Los casos y controles se inscribieron en una proporción de 1:2; cada caso inscripto de parto prematuro fue seguido por dos sujetos de control no emparejados que fueron los siguientes en el registro y que dieron a luz a término. En el estudio se inscribieron 185 casos de partos prematuros y 370 controles de partos a término. Se utilizó el análisis de regresión multivariante y las variables independientes se ingresaron jerárquicamente en tres grupos: el primero involucró las variables demográficas que se colocaron en el modelo de regresión como paso 1. El segundo se compuso de otros factores de riesgo que se colocaron en la regresión como modelo de segundo paso. La periodontitis se ingresó en el paso de regresión final, ya que se consideró la principal variable predictora.

Resultados

Se encontró una asociación significativa entre la periodontitis y el parto prematuro. Las mujeres con periodontitis tenían seis veces más probabilidades de dar a luz a bebés prematuros en comparación con las que no la padecían (OR: 6,360; IC 95%: 3,9 a 10,4).

Conclusión

Los resultados del estudio indican que la periodontitis está fuertemente asociada al nacimiento prematuro. Se recomiendan con firmeza soluciones preventivas, incluido el uso, por parte de enfermeras y parteras, de un método para la detección de la periodontitis en las consultas de atención prenatal.

Palabras clave

Estudios de casos y controles, periodontitis, nacimiento prematuro, factores de riesgo.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva Vol. XXVIII N° 2 Julio - diciembre de 2021: 51-52 ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

Reserva ovárica funcional en hombres transgénero que reciben terapia de testosterona: evidencia de hormona antimülleriana y recuento de folículos antrales preservados bajo tratamiento prolongado

Functional ovarian reserve in transgender men receiving testosterone therapy: evidence for preserved anti-Müllerian hormone and antral follicle count under prolonged treatment

I. Yaish, K. Tordjman, H. Amir, G. Malinger, Y. Salemnick, G. Shefer, M. Serebro, F Azem, N. Golani, Y. Sofer, N. Stern e Y. Greenman

Hum Reprod. 2021 Aug 19;deab169

RESUMEN

Pregunta de estudio

¿La reserva ovárica funcional en los hombres transgénero es afectada por la terapia con testosterona?

Resumen de la respuesta

Los niveles séricos de la hormona antimülleriana (AMH) disminuyen levemente durante el tratamiento con testosterona, pero permanecen dentro del rango normal. Esto sugiere que la reserva ovárica funcional está preservada.

Lo que se conoce hasta ahora

Algunos pocos y pequeños estudios han investigado el impacto del tratamiento de afirmación de género sobre la reproducción en hombres transgénero. Se ha llegado a resultados controvertidos respecto de la morfología ovárica y los niveles de AMH en este contexto.

Diseño experimental, tamaño y duración

Este estudio consistió en dos brazos. El primer brazo fue un estudio piloto prospectivo, el cual incorporó a 56 hombres transgénero (mediana de edad 22,5 [rango intercuartílico (IQR) 19-27,7] años), 27 de los cuales sufrían síndrome del ovario poliquístico (SOP) antes de iniciar la terapia de afirmación de género con testosterona. Se realizó una evaluación estructurada antes y después de 3 y 12 meses del inicio del tratamiento. El segundo brazo fue un estudio transversal que incluyó a 47 hombres transgénero (mediana de edad 24 [IQR 20-31] años), que recibieron testosterona por una duración media de 35 (IQR 13-62) meses. Las mediciones principales fueron la AMH sérica y el recuento de folículos antrales como indicadores de la reserva folicular ovárica.

Participantes/materiales, marco y métodos

El estudio se realizó en un centro terciario para la salud transgénero. La terapia de afirmación de género se administró de acuerdo con las prácticas estándares. El recuento de folículos antrales se determinó mediante ecografía pélvica (abdominal o transvaginal) y la recolección de sangre para la medición de AMH, testosterona, estradiol, LH y FSH se realizó según los tiempos designados.

Principales resultados y papel del azar

En el brazo prospectivo se observó una disminución de 0,71 ng/ml en los niveles de AMH entre la línea de base y los 12 meses en todo el grupo (p = 0,01). Cuando se lo expresó según los percentiles específicos de la edad, la AMH varió del percentil 47,37 al 40,25 en 12 meses (p < 0,001). En un análisis de subgrupo, se observó una disminución de 9,52 puntos en el percentil específico de la edad en el grupo con SOP (p < 0,001), mientras que no hubo cambios en el grupo sin SOP. El tratamiento con testosterona no afectó el recuento de folículos antrales en el tiempo al analizar la cohorte completa. En el análisis por subgrupos, se detectó una disminución media de 5,0 folículos entre la línea basal y los 12 meses (p = 0,047) solo en los sujetos con SOP. En el estudio transversal, la AMH se correlacionó inversamente con la edad, pero no con la duración del tratamiento. De manera notable, la AMH no se desvió del

percentil 50 específico de la edad. Por último, cuatro hombres concibieron hijos biológicos luego de recibir tratamiento con testosterona durante 12 meses.

Limitaciones y razones de cautela

Es necesario tener presente el tamaño limitado de la muestra del estudio piloto. Una limitación adicional es la falta de un grupo de control en el estudio prospectivo, dado que cada participante se utilizó como su propio control. Además, un 40% de las examinaciones ecográficas se realizaron de forma transabdominal, lo que puede afectar la exactitud del recuento de folículos antrales. Como los participantes del estudio eran bastante jóvenes, estos datos promisorios podrían no ser aplicables a hombres transgénero de mayor edad, ya sea por una disminución de la reserva ovárica relacionada con la edad como por posibles efectos de la terapia con testosterona durante mayor tiempo. Asimismo, las probabilidades de preservación de la fertilidad podrían ser más limitadas en los sujetos con SOP.

Implicancias de los hallazgos

Esta es una contribución adicional a la evidencia de que el tratamiento prolongado con testosterona podría no ser un gran obstáculo para la potencial fertilidad futura en los hombres transgénero que desean tener hijos. Se necesitan estudios más grandes, particularmente con más datos de resultados reproductivos, para poder aconsejar a estas personas, con base en la evidencia científica, antes del inicio del tratamiento.

Curso Internacional de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

"Hermanando Países"

SAEGRE 2020 - 2021

Curso Intensivo para profesionales extranjeros médicos especialistas en ginecología, obstetricia, endocrinología, clínica médica y bioquímicos, dictado por expertos. Vía Zoom

CONTENIDOS GENERALES

- Anticoncepción
- Reproducción
- Aborto Recurrente
- Climaterio
- Síndrome metabólico
- Sexualidad
- Envejecimiento
- Algoritmos diagnósicos y terapéuticos en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva
- Osteoporosis y Metabolismo fosfocálcico
- Imágenes
- Adolescencia
- Síndromes hiperandrogénicos
- Amenorreas
- Laboratorio en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva
- Endometriosis
- Psiconeuroinmunoendocrinología

DIRECTORES

Dra. Sandra Demayo - Prof. Dra. Blanca Campostrini
Prof. Dr. Natalio Kuperman - Prof. Dr. Manuel Nólting

SAEGRE

SAEGRE

DÓNDE
Mendoza
DIRIGIDO A LA FILIAL
SAEGRE CUYO

2021
SAEGRE

Curso Superior Intensivo Anual de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Modalidad

Teórico Práctica
vía Zoom

SAEGRE

Dra. Sonia García
Dra. Sara Papá
Dra. Fabiana Sayegh

SAEGRE

Dra. Lorena Giannoni
Dr. Gustavo Litterio
Dra. Yamile Mocarbel

SOGM SOCIEDAD DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE MENDOZA

SAEGRE SAEGRE SAEGRE

SAEGRE

DÓNDE
Santa Fe
DIRIGIDO A LAS FILIALES SAEGRE CENTRO Y LITORAL

2021
SAEGRE

Curso Superior Intensivo Anual de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Modalidad Teórico Práctica
vía Zoom

SAEGRE SAEGRE

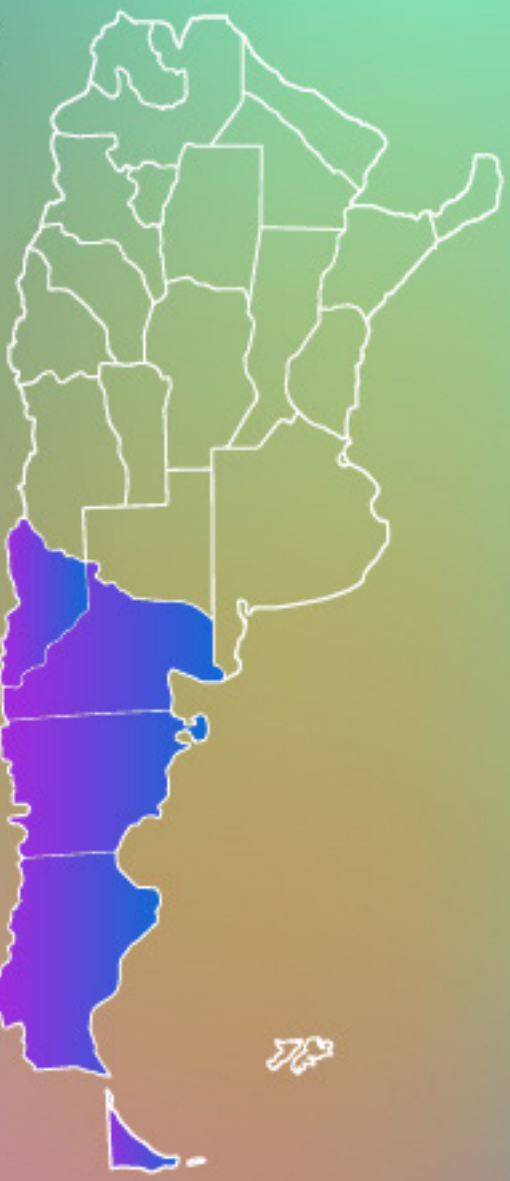
Prof. Dr. Manuel Nölting
Prof. Dra. María Franchina
Dra. Soledad Belingeri

Dra. Delia Ostera
Dra. Fernanda González de Chazal

SAEGRE SAEGRE

SAEGRE

DÓNDE
Patagonia
DIRIGIDO A LA FILIAL DEL SUR



2021

SAEGRE

Curso Superior Intensivo Anual de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Modalidad Teórico Práctica
vía Zoom

SAEGRE SAEGRE

DIRECTORES
Carolina Yulan (Ushuaia)
Fabian Gomez Giglio (Bariloche)
Gisella Di Pietro (Río Grande)
Karina Sternberg (Bs As)

COORDINADORES
Guadalupe Rolo (General Roca)
Ana Ferrer (Neuquén)

SECRETARIOS
Luciana Soria (Bariloche)
Florencia Andrade (Esquel)

SAEGRE SAEGRE

V Curso Superior Bianual de Especialización en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva Córdoba

SAEGRE 2021 - 2022

1ra y 2da Cátedra de Ginecología
de la Universidad Nacional de Córdoba

Directores
Prof. Dra. Mónica Ñañez y Prof. Dr. Natalio Kuperman

www.saegre.org.ar - congresosaegre@gmail.com