



UNIVERSIDAD FINIS TERRAE  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA

**INFLUENCIA DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL SOBRE LA  
INFLAMACIÓN GINGIVAL.  
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

ROMINA VENTURINO SOLAR  
SAIDE RIVEROS XHEMALE

Tesis presentada a la Facultad de Odontología de la Universidad Finis Terrae para  
Optar al Título de Cirujano Dentista

Profesor Guía: Hugo Buitano Faundez

Santiago, Chile

2017

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a nuestro profesor el Dr. Hugo Buitano quien con sus conocimientos, paciencia y motivación logró guiarnos durante todo este proceso.

A nuestras familias y parejas que fueron parte fundamental por todo el apoyo incondicional otorgado en todo este proceso y a lo largo de nuestra carrera.

## ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	ii
ÍNDICE GENERAL.....	iii
ÍNDICE DE TABLAS.....	iv
ÍNDICE DE FIGURAS.....	v
RESUMEN.....	vi
INTRODUCCIÓN.....	1
1. OBJETIVOS.....	2
2. MATERIAL Y MÉTODO.....	2
3. MARCO TEÓRICO.....	3
3.1. Enfermedad Periodontal.....	3
3.1.1. Etiopatogenia de la enfermedad periodontal.....	3
3.1.2. Clasificación de la enfermedad periodontal.....	5
3.2. Enfermedades gingivales.....	8
3.2.1. Clasificación de las enfermedades gingivales.....	9
3.2.2. Enfermedad gingival inducida por placa bacteriana.....	9
3.2.3. Enfermedad gingival no inducida por placa bacteriana.....	14
3.3. Hormonas sexuales femeninas y su relación con el periodonto.....	24
3.3.1. Las hormonas sexuales femeninas y su función en el organismo.....	24
3.3.2. Receptores de estrógeno y progesterona: efectos y modulación.....	26
3.3.3. Hormonas sexuales en los estadios fisiológicos de la mujer.....	36
3.4. Anticonceptivos Orales.....	55
3.4.1. Historia de los anticonceptivos orales.....	55
3.4.2. Tipos de Anticonceptivos Orales.....	57
3.4.3. Anticonceptivos orales combinados.....	58
3.4.4. Anticonceptivos orales con solo progestinas.....	74
3.4.5. Anticonceptivos orales en Chile.....	76
4. DISCUSIÓN.....	77
CONCLUSIONES.....	83
BIBLIOGRAFÍA.....	84
ANEXOS.....	103
4.1.1. Píldoras de COC disponibles en Chile.....	103
4.1.2. Píldoras de progestina disponibles en Chile.....	106

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 4-1: Evolución de la clasificación de la enfermedad periodontal (37).....	6
Tabla 4-2: Versión abreviada de la clasificación de 1999 (37).....	8
Tabla 4-3: Enfermedad gingival inducida por placa bacteriana (47) (42).....	10
Tabla 4-4: Características de la gingivitis (41). ....	11
Tabla 4-5: Cambios frecuentes desde salud gingival a gingivitis (43).....	11
Tabla 4-6: Enfermedad gingival no inducida por placa bacteriana (42) (47).....	14
Tabla 4-7: Acciones de los estrógenos (114) (115) (116). ....	25
Tabla 4-8: Acciones de la progesterona (114) (115) (116).....	26
Tabla 4-9: Hormonas sexuales en los cultivos de fibroblastos de encía (112).....	35
Tabla 4-10: Efectos de los estrógenos en el periodonto (3) (111).....	35
Tabla 4-11: Efectos de la progesterona en el periodonto (3) (111).....	35
Tabla 4-12: Gingivitis de la pubertad (41). ....	38
Tabla 4-13. Gingivitis asociada al ciclo menstrual (41). ....	42
Tabla 4-14: Gingivitis asociada al embarazo (41). ....	50
Tabla 4-15: Acción de las hormonas sexuales en el embarazo (157).....	50
Tabla 4-16. Gingivitis asociada a la menopausia (111).....	55
Tabla 4-17: Beneficios no anticonceptivos de los COC (214). ....	70
Tabla 4-18. Condiciones categorías 3 y 4 de la OMS (214).....	74

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estructural del estradiol, etinilestradiol y mestranol (5). .....	27
Figura 2. Estructura química de la progesterona (5). .....	31
Figura 3. Reducción de la dosis de estrógeno en los productos anticonceptivos orales con el tiempo (212). .....	61

## RESUMEN

En el Simposio Internacional de la American Academy of Periodontology se acordó incluir una categoría que hiciera alusión a las lesiones ubicadas únicamente a nivel gingival y cuya extensión no afecte a los tejidos subyacentes, donde están las enfermedades gingivales inducidas por placa bacteriana y las no inducidas por placa bacteriana. Dentro de las lesiones inducidas por placa bacteriana se encuentran; “Las Enfermedades Gingivales modificadas por medicamentos”, que considera a la gingivitis asociada al uso de anticonceptivos orales. Estos fármacos, desde su introducción en 1960, son utilizados en muchos países para regular la fertilidad y natalidad, planificación familiar y como terapia hormonal de sustitución.

Los anticonceptivos están fabricados en base a hormonas sexuales femeninas, cuyo efecto es similar al de los estrógenos y progesteronas naturales del organismo, con diferencias en las características farmacológicas. En los estadios fisiológicos de la mujer; pubertad ciclo menstrual, embarazo, menopausia y postmenopausia, estas hormonas se encuentran alteradas en cuanto a su peak de secreción, generando cambios a nivel vascular, celular e inmunológico.

La cavidad oral presenta receptores de hormonas sexuales, a nivel de epitelio oral y glándulas salivales, demostrando ser un tejido diana. Por ende, estudios iniciales entre los años 60-70 vincularon el uso de anticonceptivos orales con el aumento de inflamación y exudado gingival, y, en algunos; pérdida de inserción, pero las dosis utilizadas eran muy superiores a las disponibles actualmente. Estudios más recientes, con anticonceptivos modernos de bajas dosis, son controversiales, no todos encontraron asociación. Por lo tanto, se requieren más estudios, con buenos diseños metodológicos y anticonceptivos modernos para aseverar esta vinculación y su mecanismo implicado.

**Palabras claves:** gingivitis y anticonceptivos orales, hormonas sexuales femeninas y gingivitis, anticonceptivos orales, estrógenos y periodonto, progesterona y periodonto.

## INTRODUCCIÓN

Se ha establecido que el factor etiológico principal iniciador de la enfermedad periodontal es la placa bacteriana (1). No obstante, sin un huésped susceptible, los patógenos periodontales son necesarios, pero no suficientes para que se produzca la enfermedad periodontal. Las condiciones del huésped afectan a la prevalencia, progresión y severidad de la enfermedad periodontal (2) (3). Además, la respuesta inmunológica del hospedero frente al desafío impuesto por los microorganismos de la biopelícula puede ser modulada tanto por factores locales como sistémicos; dentro de los factores sistémicos de naturaleza endógena, destacan las hormonas sexuales (4).

Hay estudios que indican una correlación positiva en la incidencia de enfermedad gingival con las concentraciones de hormonas sexuales, aumentadas durante la pubertad, el ciclo menstrual y el embarazo, modulando en particular el proceso inflamatorio que se genera como respuesta a la noxa microbiana (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20).

Los anticonceptivos orales se introdujeron en 1960, asociándose desde ese entonces con un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares. El principal mecanismo de acción de estos fármacos corresponde a inhibir la ovulación, debido a su acción sobre el hipotálamo y centros nerviosos superiores, impidiendo la secreción de gonadotrofina (5).

En la actualidad muchas mujeres consumen anticonceptivos orales en el mundo y dicha tendencia ha ido en aumento, especialmente en Asia y América Latina, pero sigue siendo bajo en África. Su uso a escala mundial, en 1990 era de un 54% y el 2014 aumentó a 57.4%, En África pasó de 23.6% a 27.64%; en Asia, el uso de anticonceptivos modernos ha aumentado ligeramente de un 60.9% a un 61%, y en América Latina y el Caribe pasó de 66.7% a 67% (21).

Estudios de años 1960-1970 vincularon el uso de anticonceptivos orales y su relación con las enfermedades gingivales. Los anticonceptivos orales que

participaron de esas investigaciones, llamados de primera generación, contenían altas dosis hormonales; de hasta el doble de los utilizados hoy en día (22).

El propósito de esta revisión bibliográfica es describir y analizar la posible influencia de la anticoncepción hormonal en el periodonto de protección.

## **1. OBJETIVOS**

### Objetivo general:

- Identificar, analizar, valorar e interpretar el cuerpo de conocimientos disponible sobre la relación existente entre la inflamación gingival y el uso de anticonceptivos hormonales en mujeres.

### Objetivos específicos:

- Comparar los resultados obtenidos en la investigación con estudios similares, discutiendo críticamente conclusiones contradictorias procedentes de diferentes estudios.
- Usar la revisión bibliográfica para explicar, apoyar y ampliar la teoría generada en los estudios de investigación utilizados.

## **2. MATERIAL Y MÉTODO**

### I. Diseño de estudio:

Revisión de Literatura

### II. Criterios de Selección:

Se realizará una selección de acuerdo al título y resumen de cada artículo relacionado con el tema, en la que participarán los tutores y alumnos. De cada artículo seleccionado, se extraerán los siguientes datos: autor; año; país (lugar de estudio) y el tipo de diseño del estudio. Además se obtendrá la información acerca de la relación existente entre la enfermedad gingival y



el uso de anticonceptivos orales. Cualquier desacuerdo respecto de la inclusión de un artículo será resuelto mediante una discusión.

### III. Técnica de recolección de datos:

La estrategia de búsqueda fue a través de la obtención de artículos mediante las bases de datos de Medline (a través de Pubmed), EBSCO Y SCIELO. Además se obtendrá información de la revista Periodontology 2000 y Journal Of Clinical Periodontology. No habrá un límite en cuanto al período de publicación; se citarán publicaciones actuales y estudios clásicos. El idioma de búsqueda será en inglés y español.

Las palabras claves utilizadas fueron: periodontal disease and contraceptives, oral contraceptives and gingivitis, female sexual hormone and periodontal disease, oral contraceptives, hormonal contraception, estrogens on periodontium.

## **3. MARCO TEÓRICO**

### **3.1. Enfermedad Periodontal**

#### **3.1.1. Etiopatogenia de la enfermedad periodontal**

La enfermedad periodontal (EP) es una afección inmuno-inflamatoria que se desarrolla en respuesta a la placa bacteriana madura, organizada a modo de biopelícula (23). La respuesta del hospedero frente al acúmulo de placa bacteriana es representada por un proceso inflamatorio, el cual dependiendo de su ubicación en relación a los tejidos periodontales, puede designarse como gingivitis o periodontitis, la primera afecta únicamente al periodonto de protección (encía) y la segunda; al periodonto de inserción (hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento) (24) (25). La complejidad de este biofilm ha sido reconocida desde que Van Leeuwenhoek realizó el examen microscópico por primera vez en el año 1683 (26).

Se ha demostrado que hay asociaciones específicas entre bacterias en los biofilms dentales (23). Socransky y col. examinaron más de 13.000 muestras de placa subgingivales de 185 adultos para demostrar la presencia de grupos microbianos dentro de la placa. De acuerdo a sus estudios, fueron reconocidos 5 grupos de especies bacterianas (26). Las bacterias representativas del “complejo rojo”: *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola*, se consideran los agentes etiológicos más importantes de la EP crónica (26) (27). Por otro lado, *Agregatibacter actinomycetemcomitans* se ha relacionado tradicionalmente con cuadros periodontales de naturaleza agresiva (23). Ciertos complejos se observan juntos con mayor frecuencia que otros en la placa subgingival; es decir, es poco probable que se encuentren especies del “complejo rojo” en ausencia de miembros del “complejo naranja”, por el contrario, los miembros del complejo “amarillo”, “verde” y “púrpura”, se observan con frecuencia sin la presencia de miembros del complejo naranja o rojo (28).

Las bacterias que conforman el biofilm subgingival maduro, asociado a una pérdida de la eubiosis a nivel gingivo periodontal, se caracterizan por ser de naturaleza anaeróbica, proteolítica y Gram (-) (29); precisamente, el hecho de ser Gram (-) les confiere importantes factores de virulencia que desencadenan la respuesta inmune en el paciente (30). Las bacterias periodontopatógenas producen proteasas y diversos metabolitos tóxicos como los lipopolisacáridos (LPS), que estimulan a las células del huésped para que liberen mediadores inflamatorios, tales como: factor de necrosis tumoral (TNF  $\alpha$ ), interleuquinas (IL), citoquinas y prostaglandinas (PG), los cuales exacerbaban el daño a los tejidos periodontales al provocar resorción ósea y destrucción de colágeno (31). Por lo tanto, si bien son necesarias las bacterias para dar inicio a este cuadro inmunoinflamatorio, es el sistema inmune del hospedero, a través de diversos mediadores proinflamatorios, el responsable final de la pérdida ósea y de tejido blando que caracteriza a la periodontitis (32). Ciertas personas son más susceptibles a la EP y esto está determinado por el tipo de respuesta que se desarrolla en presencia de placa bacteriana, por ejemplo; en determinados individuos las toxinas bacterianas generan cantidades excesivas de mediadores

inflamatorios en comparación a otros individuos (31). Dentro de las enfermedades sistémicas que afectan los mecanismos de defensa del huésped se encuentran: el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Diabetes y trastornos en los neutrófilos, que predispondrán al individuo a la enfermedad. La gingivitis y la periodontitis son un continuo de la misma enfermedad inflamatoria y aunque no todos los pacientes con gingivitis progresan a periodontitis, el tratamiento de la gingivitis es una estrategia de prevención primaria para la periodontitis (33).

### **3.1.2. Clasificación de la enfermedad periodontal**

Las EP han sido reconocidas y tratadas durante al menos 5000 años. Los dentistas han señalado durante muchos años que hay diferencias en la presentación de las EP y por eso se ha intentado clasificarlas (34). Han surgido distintos sistemas de clasificación, a través de los años, con el fin de dar herramientas a los clínicos para identificar enfermedades en relación con la etiología, la patogénesis y el tratamiento (35).

El hecho de contar con un claro y ordenado sistema de clasificación, permite a los clínicos de los distintos países realizar un buen diagnóstico y entender la patogénesis, para así obtener un tratamiento adecuado para sus pacientes (36).

La clasificación ha ido variando durante los años, de 1977 a 1989 la Academia Americana de Periodontología (AAP) pasó de tener dos categorías principales de EP a tener 5 categorías (37).

**Tabla 3-1: Evolución de la clasificación de la enfermedad periodontal (37).**

1977	1986	1989
I. Periodontitis Juvenil	I. Periodontitis Juvenil	I. Periodontitis de inicio temprano
II. Periodontitis Marginal Crónica	A. Pre puberal	A. Periodontitis Pre puberal
	B. Periodontitis Juvenil	1. Localizada
	Localizada	2. Generalizada
	C. Periodontitis Juvenil	B. Periodontitis Juvenil
	Generalizada	1. Localizada
	II. Periodontitis del adulto	2. Generalizada
	III. Periodontitis Gingivo ulceroso	C. Periodontitis Progresión Rápida
	necrotizante	II. Periodontitis del adulto
	IV. Periodontitis Refractaria	III. Periodontitis Ulcero
		necrotizante
		IV. Periodontitis Refractaria
		II. Periodontitis Asociada a Factor Sistémico

La clasificación de 1989 constituyó una mejora respecto de las clasificaciones anteriores. El cambio más importante es que se reconoció el efecto de la salud sistémica sobre la salud periodontal, por lo que se agregó como una categoría; “Periodontitis asociada a Factor Sistémico”. A pesar de las mejoras introducidas, respecto a las versiones anteriores, esta nueva clasificación aún arrastraba defectos: superposición de categorías, ausencia de categoría para las enfermedades gingivales (EG), inconsistencias respecto a la edad de inicio en que se presentaba la enfermedad, así como también en sus tasas de progresión (36) (37) (38).

Para superar las deficiencias de la clasificación de 1989 se llevó a cabo el Internacional Workshop de; “Clasificación de enfermedades periodontales y sus condiciones” realizado en el año 1999, organizado por la American Academy of Periodontology (AAP). Esta clasificación de 1999 es la que se mantiene en la actualidad (37) (38) (39) (40).

Dentro de los cambios propuestos en la clasificación de 1999 tenemos (34) (37) (39):

- Se realizó una categoría para las enfermedades gingivales.
- La periodontitis de adultos fue reemplazada por periodontitis crónica.
- La periodontitis de inicio temprano fue reemplazada por periodontitis agresiva.
- La periodontitis asociada con enfermedad sistémica se redefinió como “Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas.”
- La categoría de enfermedades periodontales necrotizantes incorporó tanto Gingivitis Necrotizante como Periodontitis Necrotizante.
- Se agregaron categorías separadas para Abscesos del periodonto, Periodontitis asociada a lesiones endodónticas y Condiciones del Desarrollo o Adquiridas.
- La periodontitis refractaria se eliminó como una categoría de enfermedad.

Tabla 3-2: Versión abreviada de la clasificación de 1999 (37).

<p><b>I. Enfermedad Gingival</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Enfermedad gingival inducida por placa</li><li>B. Enfermedad gingival no inducida por placa</li></ul> <p><b>II. Periodontitis crónica</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Localizada</li><li>B. Generalizada</li></ul> <p><b>III. Periodontitis agresiva</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Localizada</li><li>B. Generalizada</li></ul> <p><b>IV. Periodontitis como manifestación de una enfermedad sistémica</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Asociada con enfermedades hematológicas</li><li>B. Asociada con desórdenes genéticos</li><li>C. Otros no especificados</li></ul> <p><b>V. Enfermedad Periodontal Necrotizante</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Gingivitis ulcero necrotizante</li><li>B. Periodontitis ulcero necrotizante</li></ul> <p><b>VI. Abscesos del Periodonto</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Absceso Gingival</li><li>B. Absceso Periodontal</li><li>C. Absceso Pericoronar</li></ul> <p><b>VII. Periodontitis asociada con lesiones endodónticas</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Lesión combinada endoperiodontal</li></ul> <p><b>VIII. Deformidades y condiciones del desarrollo y adquiridas</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Factores relacionados al diente que predisponen la acumulación de placa</li><li>B. Deformidades y condiciones mucogingivales alrededor del diente</li><li>C. Deformidades y condiciones mucogingivales en crestas edéntulas</li><li>D. Trauma oclusal</li></ul>
--

### 3.2. Enfermedades gingivales

Las EG son consideradas como una familia heterogénea de diversas y complejas patologías encontradas dentro de la encía, las cuales resultan de una gran variedad de etiologías (41) (42).

La inflamación de los tejidos gingivales puede ser provocada por una gran diversidad de factores, dentro de los cuales se encuentran: la placa bacteriana, traumatismos, agentes químicos, temperaturas extremas, virus, hongos, defectos inmunitarios y radiaciones ionizantes, sin embargo, la forma más común es provocada por placa bacteriana (43).

Definir a todas las diversas entidades clínicas que afectan a la gingiva como “gingivitis” es demasiado restrictivo y tiende a ser confuso, en cambio el término “enfermedades gingivales” es una definición más amplia y abarcadora de las diferentes entidades que afectan a la encía (41).

### **3.2.1. Clasificación de las enfermedades gingivales**

La clasificación publicada en el año 1999 por la Academia Americana de Periodoncia pretende hacer una diferenciación de las EG en dos tipos; aquellas causadas o inducidas por la presencia de placa bacteriana de las que no están relacionadas con la presencia de placa bacteriana (42).

### **3.2.2. Enfermedad gingival inducida por placa bacteriana**

La Gingivitis inducida por placa bacteriana es una inflamación de la encía que es iniciada por la presencia de ésta y que puede ser influida por factores locales, que fomenten su acúmulo en los dientes y/o encía (factores anatómicos de la pieza dentaria, restauraciones dentales, fracturas radiculares, aparatos ortodóncicos) y por factores sistémicos que modifiquen su expresión y/o progresión (44).

Los factores sistémicos involucrados son: el sistema endocrino, enfermedades hematológicas, el consumo de determinados medicamentos y/o la desnutrición (44) (43). Todos ellos pueden incrementar la susceptibilidad del tejido gingival al ataque microbiano (45).

**Tabla 3-3: Enfermedad gingival inducida por placa bacteriana (47) (42).**

<p><b>1. Enfermedad gingival inducida por placa bacteriana exclusivamente</b></p> <p>A. Sin otros factores locales asociados</p> <p>B. Con otros factores locales asociados</p> <p><b>2. Enfermedad gingival modificada por factores sistémicos</b></p> <p>A. Asociados con el sistema endocrino</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• gingivitis asociada a la pubertad</li><li>• gingivitis asociada al ciclo menstrual</li><li>• gingivitis asociada al embarazo</li><li>• gingivitis asociada a Diabetes Mellitus</li></ul> <p>B. Asociadas a Discrasias sanguíneas</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• gingivitis asociada a la leucemia</li><li>• otras</li></ul> <p><b>3. Enfermedad gingival modificada por medicamentos</b></p> <p>A. Agrandamientos gingivales inducidos por drogas</p> <p>B. Gingivitis influenciada por drogas</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• gingivitis asociada a anticonceptivos</li><li>• otras</li></ul> <p><b>4. Enfermedades gingivales modificadas por malnutrición</b></p> <p>A. gingivitis por deficiencia de ácido ascórbico</p> <p>B. otras</p>
--

La placa supragingival se localiza en el margen gingival o por encima de éste, dando origen a la gingivitis y conformando las bacterias que se ubican en forma de biopelícula, la cual provoca una respuesta inflamatoria de las células defensivas del hospedero (4) (41).

Como se señaló anteriormente, el biofilm es el responsable de dar inicio tanto a la EP como gingival (45). Las bacterias implicadas en la etiología de la gingivitis incluyen: especies específicas de *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Treponema* y posiblemente *Bacteroides*, *Capnocytophaga* y *Eikenella* (45). La colonización y participación microbiana es secuencial y con el tiempo la flora se torna más compleja (45) (41).

En 1976 Page y Schroeder dividieron la lesión progresiva de los tejidos gingivales en lesión inicial, temprana, establecida y avanzada (46). La lesión establecida



caracteriza a la gingivitis crónica y la lesión avanzada es la fase donde la gingivitis progresa a periodontitis (45). Siendo esto último, un avance que siempre se asocia con pérdida de inserción y de tejido óseo (45) (46).

### **Características clínicas de las lesiones gingivales inducidas por placa bacteriana**

Los signos clínicos de inflamación gingival incluyen agrandamientos de los contornos gingivales ocasionado por edema o fibrosis, cambio de coloración a un rojo y/o rojo azulado, hay una elevación de la temperatura del surco, existe sangrado durante el sondeo y hay un aumento del exudado gingival (43).

**Tabla 3-4: Características de la gingivitis (41).**

1.	Signos y síntomas confinados a la encía.
2.	La presencia de placa bacteriana para iniciar o exacerbar la gravedad de la lesión.
3.	Signos clínicos de inflamación (agrandamiento del margen gingival , cambio de color al rojo o rojo azulado, temperatura elevada del surco gingival, sangrado con el sondeo y aumento del exudado gingival).
4.	Signos y síntomas clínicos asociados con niveles de inserción estables sobre un periodonto sin pérdida de inserción o con inserción estable pero reducido.
5.	Lesión reversible con la eliminación de los factores etiológicos.
6.	Posible papel como precursor de la pérdida de inserción alrededor de la pieza dentaria.

**Tabla 3-5: Cambios frecuentes desde salud gingival a gingivitis (43).**

<b>Párametro</b>	<b>Encía normal</b>	<b>Gingivitis</b>
<b>Color</b>	Rosa Coral	Rojo/ rojo azulado
<b>Contorno</b>	Contorno festoneado que rodea la pieza. La papila gingival llena el espacio interdentario mientras que el margen gingival termina en filo de cuchillo bordeando la pieza dentaria	Edema del margen gingival se pierde el filo de cuchillo y la adaptación a la pieza dentaria; la papila toma forma bulbosa lo cual minimiza el festoneado tisular
<b>Consistencia</b>	Firme y resiliente	El tejido es blando y exhibe edema irregular
<b>Sangrado con el sondeo</b>	Negativo	Positivo
<b>Exudado gingival</b>	Mínimo	Aumento significativo
<b>Temperatura del surco</b>	-34°C	Levemente aumentada

### **Factores modificadores de las enfermedades gingivales inducidas por placa bacteriana** (47) (42):

1. Enfermedades gingivales modificadas por factores sistémicos
2. Enfermedades gingivales modificadas por medicamentos
3. Enfermedades gingivales modificadas por malnutrición

### **Enfermedades gingivales modificadas por factores sistémicos**

Existe una bidireccionalidad entre algunas condiciones endocrinas y la patogénesis periodontal (48). Dicho aspecto queda en evidencia al analizar la categoría de “Enfermedades Gingivales modificadas por Factores Sistémicos”, en donde es posible distinguir anormalidades endocrinas y/o estadios hormonales especiales como: la pubertad, el ciclo menstrual, el embarazo y la diabetes mellitus, los cuales pueden alterar la homeostasis del periodonto y provocar un aumento de la susceptibilidad de los tejidos gingivales a la presencia de placa bacteriana (41). La diabetes mellitus con la EP presenta una relación bidireccional. La terapia periodontal se asocia con una reducción de aproximadamente un 0,4% de la hemoglobina glicosilada a los 3 meses de instaurada la terapia (49).

### **Enfermedades gingivales modificadas por medicamentos**

Determinados medicamentos, como: los anticonvulsivantes (fenitoína), inmunosupresores (ciclosporina A) y los bloqueadores de los canales de calcio (nifedipino, verapamilo, diltiazem), son capaces de generar agrandamientos gingivales (41) (50) (51).

Si bien la patogénesis no se entiende completamente (52) (53), este trastorno parece ser inducido a través de la interrupción de la homeostasis de la síntesis de colágeno y su degradación, lo que provoca un aumento excesivo de colágeno tipo I en la matriz extracelular del tejido conectivo de la encía (54) (52). Se dice que la etiología es multifactorial (54), por esta razón, no todos los pacientes que consumen estos fármacos producen agrandamientos gingivales (55). Existen varios factores involucrados, tales como: la edad, predisposición genética, la presencia de placa bacteriana preexistente y variables farmacocinéticas (53). De

producirse el sobrecrecimiento de la encía, la dosis del fármaco y la duración del tratamiento tienen relación con el grado y severidad del agrandamiento gingival (56).

Los informes de prevalencia de estas tres clases de fármacos son extremadamente variados y pueden deberse a: el tipo de pacientes reclutados, el tiempo que han usado el fármaco, las dosis utilizadas y los criterios para definir y medir los agrandamientos gingivales (57). Comúnmente se ha asociado una prevalencia de alrededor de un 20% de los pacientes que consumen nifedipino y diltiazem, 50% para fenitoína y entre un 25 y 30% para ciclosporina A (58).

La influencia de la placa bacteriana sobre los agrandamientos gingivales inducidos por fármacos no es del todo entendida (58) (43). Estudios en animales mencionan que la presencia de placa no es necesaria para que se produzca este tipo de lesión gingival, sin embargo, señalan que la presencia de placa bacteriana pareciera ejercer un rol importante en la severidad en que se presenta el agrandamiento gingival (41).

### **Enfermedades gingivales modificadas por malnutrición**

Los individuos malnutridos presentan su sistema inmune comprometido, lo que puede aumentar la susceptibilidad del huésped a la presencia de placa bacteriana (41). Dentro de las deficiencias nutricionales, se encuentra una enfermedad llamada escorbuto provocada por una disminución de ácido ascórbico (vitamina C) proveniente de la dieta (49). El escorbuto no es común que se presente en países desarrollados, más bien se presenta en países con un bajo nivel socioeconómico en donde las dietas son inadecuadas y restringidas (58). Cuando se manifiesta esta enfermedad, la encía presenta un color rojo brillante, tumefacta, ulcerada y susceptible a la hemorragia (43).

### 3.2.3. Enfermedad gingival no inducida por placa bacteriana

La inflamación gingival puede ser desencadenada por factores distintos al acúmulo de biofilm. Dentro de estos factores, se puede mencionar a: traumatismos, alteraciones genéticas, alergias, infecciones en la encía con un origen micótico, viral o bacteriano específico (59) (60).

Tabla 3-6: Enfermedad gingival no inducida por placa bacteriana (42) (47).

<p><b>1. Enfermedad gingival de origen bacteriano específico</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Lesiones asociadas a Neisseria Gonorrhoea</li><li>B. Lesiones asociadas a Treponema Pallidum</li><li>C. Lesiones asociadas a especies de Estreptococos</li><li>D. Otros</li></ul> <p><b>2. Enfermedad gingival de origen viral</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Por infección de virus Herpes<ul style="list-style-type: none"><li>• gingivostomatitis herpética primaria</li><li>• herpes oral recurrente</li><li>• infección por virus varicela zoster</li></ul></li><li>B. Otros</li></ul> <p><b>3. Enfermedades gingivales de origen fúngico</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Por especies de Cándida</li><li>B. Eritema gingival lineal</li><li>C. Histoplasmosis</li><li>D. Otros</li></ul> <p><b>4. Lesiones gingivales de origen genético</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Fibromatosis gingival hereditaria</li><li>B. Otras</li></ul> <p><b>5. Manifestaciones gingivales de condiciones sistémicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Trastornos mucocutáneos<ul style="list-style-type: none"><li>• Liquen Plano</li><li>• Penfigoide</li><li>• Pénfigo vulgar</li><li>• Eritema multiforme</li><li>• Lupus eritematoso</li><li>• Lesiones inducidas por fármacos y otros</li></ul></li><li>B. Reacciones alérgicas<ul style="list-style-type: none"><li>• materiales de restauración (mercurio, níquel, acrílico)</li><li>• reacciones atribuibles a dentífricos, colutorios, alimentos y otros aditivos</li><li>• otros</li></ul></li></ul> <p><b>6. Lesiones traumáticas (autolesiones, iatrogénicas y accidentales)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Lesiones por agentes químicos</li><li>B. Lesiones por agentes físicos</li><li>C. Lesiones por agentes térmicos</li></ul> <p><b>7. Lesiones por cuerpos extraños</b></p> <p><b>8. Otras no específicas</b></p>
--

### **Enfermedades gingivales de origen bacteriano específico**

Las EG de origen bacteriano específico son aquellas que están inducidas por bacterias diferentes a las que forman parte de la placa dental, tales como: *Neisseria gonorrhoea*, *Treponema pallidum* y especies de *streptococos* (42). Estas lesiones gingivales se pueden manifestar como úlceras edematosas y dolorosas o bien, como chancros o “parches” mucosos asintomáticos o como una gingivitis atípica, en la cual la encía está muy inflamada pero no ulcerada (60). La biopsia y los análisis microbiológicos pueden revelar el origen de estas lesiones (59).

### **Enfermedades gingivales de origen viral**

Las infecciones virales pueden asociarse al desarrollo de gingivitis, siendo los agentes involucrados el virus herpes simplex (tipo 1 y 2) y virus varicela zóster (VVZ). Estos virus suelen ingresar al organismo durante la infancia y pueden generar enfermedades en la mucosa oral (60).

Las infecciones por virus herpes simple (VHS) son frecuentes en niños y adultos y tienen una amplia gama de manifestaciones clínicas (61). Los dos subtipos de virus herpes simple (HSV-1 y HSV-2) infectan la epidermis o las superficies mucosas (61). El HSV-1 por lo general causa lesiones orales y periorales, mientras que el HSV-2 interviene principalmente en las infecciones anogenitales y solo ocasionalmente causa infecciones en la región orofacial (62).

La manifestación clásica del HSV-1 es la gingivoestomatitis herpética primaria (60). La infección primaria por HSV-1 suele ser asintomática o asociada con síntomas inespecíficos del tracto respiratorio superior. Sólo del 13 al 30% de los niños con infección primaria por HSV-1 tendrán gingivoestomatitis (63). La gingivoestomatitis herpética primaria es una infección pediátrica común causada en el 90% de los casos por el HSV-1 y se presenta generalmente antes de los 6 años de edad (64). Los signos clínicos son: encía eritematosa, hemorragia en las mucosas y pequeñas vesículas que se rompen rápidamente para convertirse en úlceras (64).

La gingivoestomatitis herpética también se ha descrito en adultos, cursando con manifestaciones clínicas similares (63).

Después de la resolución de una infección orofacial primaria por HSV- 1, el virus migra al ganglio del nervio trigémino y puede reactivarse en cualquier momento causando una enfermedad recurrente (62). Se puede reactivar en ciertas circunstancias, como: estrés emocional, fiebre e inmunosupresión (65). La reactivación del virus ocurre entre el 20%-40% de los individuos con infección primaria y suele presentarse en forma de herpes labial o como infecciones herpéticas intrabucales (60). La característica del herpes intrabucal recurrente es la aparición de pequeñas úlceras dolorosas en la encía adherida y en el paladar duro (59).

El virus varicela zoster (VVZ) es miembro de la familia del virus herpes (66), causa varicela como infección autolimitante primaria (60). La varicela se produce principalmente en niños y la reactivación tardía del virus en adultos causa herpes zóster (culebrilla) (67). Ambas manifestaciones pueden afectar a la encía, en la varicela se pueden producir pequeñas úlceras que afectan a la lengua, encía y paladar (60), mientras que en el herpes zoster; se inician en la encía en forma de vesículas y su ruptura se manifiesta como úlceras recubiertas con fibrina que suelen juntarse adoptando formas irregulares (59).

### **Enfermedades gingivales de origen fúngico**

Dentro de las EG de origen micótico se encuentran: las candidiasis, el eritema gingival lineal y la histoplasmosis (59).

La *Cándida* está presente en la flora oral normal de individuos sanos; se estima que se encuentra entre el 45% al 65% de los bebés sanos y del 30% al 55% de los adultos sanos (68). En la cavidad oral es posible encontrar diversas especies de *Cándida*, entre ellas; *Cándida glabrata*, *Cándida krusei*, *Cándida tropicalis*, *Cándida parapsilosis*, *Cándida guilliermondii* y *Cándida albicans* (59). Esta última es la especie más común (68) y puede causar desde lesiones superficiales que afectan piel y mucosas (candidiasis oral y vaginal) hasta infecciones sistémicas

graves (candidemias) asociadas a altas tasas de mortalidad (69), teniendo además la capacidad de adherirse a prótesis removibles y aparatos ortodóncicos del huésped (70). La estomatitis, es una infección oportunista provocada por *Cándida Albicans* que afecta aproximadamente entre el 50% y el 65% de los pacientes que usan prótesis dentales (71) (70). La infección micótica más común de la mucosa oral es la candidiasis causada principalmente por *Cándida Albicans* (72). La candidiasis tiene distintas presentaciones clínicas; candidiasis pseudomembranosa, candidiasis eritematosa, candidiasis de tipo placa y candidiasis nodular (59). En personas sanas, las candidiasis raramente se manifiestan en la encía, por el contrario, en pacientes inmunodeprimidos como los pacientes con VIH, pueden presentar una infección gingival por cándida, la cual se expresa clínicamente como el enrojecimiento de la encía adherida, a menudo asociada a una superficie granular (60).

Existe una gran variedad de factores locales y sistémicos que predisponen a la transición de las especies de cándida, de comensal a patógena. Los factores locales incluyen el uso de prótesis dentales, inhaladores orales con corticosteroides y xerostomía, mientras que los factores sistémicos incluyen estados inmunosuprimidos, como VIH, leucemia, desnutrición, disminución de la inmunidad secundaria a la edad, disfunción endocrina como la diabetes, quimioterapia sistémica, terapia de radiación, uso de corticosteroides sistémicos, fármacos inmunomoduladores, fármacos xerogénicos y antimicrobianos de amplio espectro (68).

El eritema gingival lineal se define como un eritema lineal intenso que se encuentra normalmente en pacientes inmunodeprimidos (73), es una de las lesiones más comunes en pacientes VIH positivo (74). Clínicamente se establece como una banda marginal de eritema intenso de 2 a 3 mm localizada en la encía libre. Este trastorno se puede dar de forma localizada (1 o 2 piezas dentarias) o generalizada, predominando ésta última (43).

La histoplasmosis es una infección micótica sistémica causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* (75). Es endémica en los Estados Unidos del

centro-este, en América Central y Sur y en África (76). La infección es causada principalmente por la inhalación de excrementos de aves infectadas o murciélagos (77). Este hongo afecta principalmente a los pulmones y se presenta clínicamente como; histoplasmosis aguda (pulmonar primaria), crónica (pulmonar crónica) y forma diseminada (78). La enfermedad raramente es fatal y por lo general se manifiesta como una neumonía autolimitada en pacientes inmunocompetentes (79), sin embargo, en pacientes con inmunodeficiencia podría ser generalizada y potencialmente fatal (76).

Las manifestaciones orales se pueden presentar en estos tres tipos de histoplasmosis, siendo más frecuente que ocurran lesiones orales en la histoplasmosis diseminada (75). Ésta última es poco frecuente en pacientes que no padecen VIH, sin embargo, para pacientes VIH positivos el 95% de las histoplasmosis aparece como una forma diseminada (77).

Los pacientes pueden presentar úlceras dolorosas en la lengua, paladar y mucosa bucal que persisten durante varias semanas (78). Estas lesiones a menudo son similares en apariencia a los carcinomas de células escamosas con una base firme, centro necrótico y bordes laminados (75).

Durante las últimas décadas, la morbilidad y mortalidad por histoplasmosis ha ido en alza debido al aumento de las personas inmunodeprimidas (79).

### **Enfermedad gingival de origen genético**

La fibromatosis gingival hereditaria (HGF) es un trastorno poco frecuente, caracterizado por un crecimiento gingival benigno, no hemorrágico y fibroso, que puede cubrir parte o todos los dientes (80). Presenta un patrón de herencia autosómico dominante (81). Su prevalencia es baja; 1 en 175.000 habitantes (80). La hiperplasia gingival asociada a la HGF puede ser localizada o generalizada y el grado puede variar de leve a severo (82).

La mayoría de los casos de HGF se detectan al nacer, pero, en ocasiones, no se notan hasta el momento en que empiezan a erupcionar los dientes deciduos o



permanentes (82). La HGF no tiene cura, sin embargo, el exceso de tejido gingival se debe eliminar de forma quirúrgica cada vez que aparezca en la vida del paciente (83) (82). El diagnóstico diferencial es la hiperplasia gingival inducida por fármacos como: la fenitoína, ciclosporina y nifedipino (80).

### **Manifestaciones gingivales de condiciones sistémicas**

Los trastornos mucocutáneos son un grupo de enfermedades autoinmunes crónicas (84). Estas enfermedades generalmente presentan manifestaciones en la mucosa oral (60). Existen numerosos trastornos mucocutáneos que presentan manifestaciones a nivel gingival. Las entidades más importantes son: liquen plano, penfigoide, pénfigo vulgar, eritema multiforme y lupus eritematoso (59).

El liquen plano es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la piel y a las mucosas, incluyendo la mucosa oral (84). Es el trastorno dermatológico más común que se manifiesta en la boca (85). Su prevalencia oscila entre 0,2 y 2% y es cuatro veces más alta en mujeres que en hombres (86). Se desconoce su etiología exacta, aunque es probable que sea debido a una causa autoinmune (85). Las lesiones bucales generalmente preceden a las lesiones cutáneas o a veces solo hay manifestaciones orales (84), las cuales se presentan de cuatro formas; atróficas, bulosas, erosivas o reticulares, siendo esta última la más común (85). Las manifestaciones clínicas más características de la enfermedad son las pápulas y estrías blancas, que a menudo se juntan para formar patrones reticulares (59). Cuando el liquen plano está presente en la encía, las lesiones se observan, generalmente, como una gingivitis descamativa que afecta a la encía adherida (84).

El Penfigoide es una enfermedad autoinmune con autoanticuerpos contra la membrana basal de los epitelios (87). Tiene dos formas de presentación; el penfigoide ampollar y el penfigoide cicatricial. El penfigoide ampollar afecta sobre todo a la piel y presenta escasas lesiones orales, por el contrario el penfigoide cicatricial; afecta principalmente a la mucosa oral y ocular presentando escasas lesiones a nivel cutáneo (88). La tasa de afectación es de un 85% para las

lesiones orales, un 65% para las oculares y entre un 25-30% para las lesiones cutáneas (89). Este último tipo de penfigoide también ha sido denominado penfigoide oral, penfigoide ocular y penfigoide benigno de la membrana mucosa (89), generalmente la cavidad oral es el primer sitio de la afectación (60). Esta manifestación consiste en la aparición de una o varias lesiones ampollares en la mucosa oral y/o ocular (88). Dentro de la cavidad oral, las localizaciones más comunes de aparición son: las encías, paladar y mucosa yugal (88). Cuando esta enfermedad se manifiesta a nivel gingival, se aprecia como lesiones descamativas de la encía asociadas a un intenso eritema de la encía adherida (60). La mayoría de los pacientes afectados son mujeres con una edad media de 50 años (59).

El pénfigo es un grupo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por la formación de ampollas intraepiteliales en la piel y mucosas (59). Dentro de la categoría de pénfigo, el Pénfigo Vulgar (PV) es la forma más común (59). El PV es una enfermedad autoinmune que causa ampollas intradérmicas que afectan a la piel y a las membranas mucosas (89), causada por autoanticuerpos contra antígenos de la superficie de los queratinocitos provocando acantolisis (90). Es más común en mujeres entre 40 y 60 años de edad, con origen mediterráneo o judío (84). Existen tres subtipos; mucosal dominante (afectación cutánea escasa), mucocutáneo (mucoso y cutáneo) y tipo cutáneo (compromiso solo cutáneo) (91). Es poco común el compromiso solo cutáneo sin afectación mucosa (90). Las lesiones cutáneas suelen aparecer después de las lesiones orales (86). Las lesiones orales se manifiestan como erosiones dolorosas múltiples de diferentes formas y tamaños con bordes irregulares (89), que afectan la mucosa bucal y labial, el paladar y la lengua (92). Además el PV puede afectar a la encía y manifestarse como una gingivitis descamativa (84), aunque es menos frecuente esta afectación a la encía en comparación con las erosiones orales (86).

El eritema multiforme (EM) es una enfermedad aguda y autolimitada (93), presenta vesículas y ampollas que afectan a las mucosas y a la piel (59). Se considera como una reacción de hipersensibilidad asociada con ciertas infecciones o medicamentos (94), como por ejemplo; por Virus Herpes, fármacos (sulfamida o

penicilina) por síndrome de Crohn o por colitis ulcerosa (84). Se caracteriza por erupciones cutáneas con o sin lesiones orales u otras lesiones de membrana mucosa (95) o en ocasiones únicamente pueden afectar la cavidad oral (94). Las lesiones cutáneas se manifiestan como máculas irregulares de color rojo junto con pápulas y vesículas que se rompen, las que gradualmente van formando placas sobre la piel (95). La manifestación característica clínica del EM es que tiene tres zonas distintas; un disco central de color oscuro rodeado por un anillo claro y un halo eritematoso exterior (93), también se ha llamado aspecto en iris (59). Las lesiones orales se ubican en la mucosa oral y en la encía; son ampollas que se rompen y dejan úlceras (59). La incidencia exacta de esta enfermedad se desconoce, pero se dice que es menor al 1% y superior al 0.01%. Se presenta en forma predominante en adultos jóvenes (96).

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad autoinmune crónica (97) del tejido conectivo que tiene dos formas principales; el lupus eritematoso discoide (DLE) y el lupus eritematoso sistémico (SLE) (98). La prevalencia es mayor en mujeres que en hombres, siendo las más afectadas entre 30 y 40 años (99). El SLE es el tipo más grave de LE (99), es una forma multisistémica (97) que afecta a varios órganos como; riñón, corazón, pulmones, sistema nervioso central, además de las manifestaciones cutáneas y orales (98) (99). En cambio el DLE es una forma crónica leve que se manifiesta en la piel y en las mucosas, incluyendo la mucosa oral y a veces la encía (60). Ambas entidades producen lesiones mucocutáneas que son indistinguibles clínicamente (100). Las manifestaciones a nivel oral pueden ser; lesiones discoides, placas de nido de abeja, queratosis elevada, úlceras irregulares, queilitis o púrpuras (101) (102), las cuales se ubican en el paladar, mucosa bucal y encía (99). Las úlceras en el paladar son el signo mucoso más frecuente del SLE (103).

La alergia es una reacción anormal del cuerpo a una respuesta exagerada al contacto con un alérgeno (84). Las alergias pueden manifestarse desde una reacción urticaria típica hasta un angioedema (84). Normalmente no afectan a la encía (84) y se pueden producir al contacto con implantes dentales, tatuajes de

amalgama, prótesis dentales, materiales restauradores, pastas dentífricas, enjuagues bucales y alimentos (85) (60). La eliminación del alérgeno produce una resolución en el 95% de los casos (85).

### **Lesiones traumáticas**

Durante los tratamientos dentales y periodontales, se utilizan instrumentos (rotatorios, láser, electroquirúrgicos), sustancias químicas (materiales endodónticos, retractores) y aparatos físicos (prótesis parciales removibles y aparatos de ortodoncia) los cuales al contactar con los tejidos orales y su aplicación inadecuada, puede provocar lesiones gingivales traumáticas (104). Las lesiones de los tejidos gingivales pueden ser de origen accidental, iatrogénicas y/o autoinducidas (60). La mayoría de las lesiones son accidentales (105). Estas lesiones pueden ser producidas por agentes físicos, químicos o térmicos (59) y se pueden manifestar como una recesión gingival localizada, ulceraciones y/o quemaduras (104). Se sabe que estas lesiones traumáticas de la encía afectan a un gran número de pacientes, pero se desconoce su prevalencia (105). En la mayoría de los casos, la eliminación del agente agresor y la terapia sintomática son suficientes (104).

El daño físico a los tejidos gingivales se puede producir por; restauraciones y prótesis fijas desajustadas, cepillado traumático, aparatos de ortodoncia (106), estos pueden provocar desde una laceración gingival superficial hasta una mayor pérdida de tejido, generando recesiones gingivales (59). Mientras que las lesiones térmicas de la mucosa gingival y oral son causadas por el calor excesivo el cual se puede dar por el consumo de alimentos calientes, el uso de electrocirugía e instrumentos dentales previamente calentados (104). Debido al gran número de sustancias químicas, fármacos y agentes que entran en contacto con la cavidad oral se pueden producir lesiones de origen químico (105). Entre las sustancias que están comúnmente implicadas se pueden nombrar; aspirina, formocresol, sulfato férrico, nitrato de plata, peróxido de hidrogeno, cloruro de aluminio e hipoclorito de sodio (104), así como también quemaduras por cocaína, descamación de la

mucosa por el uso de clorhexidina y el consumo de tabaco (106). Se ha reportado que el uso tópico de alcohol causa lesiones mucosas y gingivales (105).

### **Lesiones por cuerpos extraños**

La gingivitis de cuerpos extraños (FBG) es una inflamación de los tejidos gingivales asociada con la presencia de material extraño en los tejidos conectivos de la encía (107). Esta inflamación generalmente comienza en la encía marginal libre y puede extenderse hasta la encía adherida; en donde las papilas interdentales están comúnmente afectadas (108). La presentación clínica típica es una inflamación localizada de la encía, a menudo dolorosa, con una coloración roja y blanca del tejido gingival (107). Los tejidos afectados pueden parecer ulcerados (109). En algunos casos, el inicio de las lesiones puede correlacionarse con un tratamiento dental reciente, el cual implica el uso de materiales restauradores o agentes de profilaxis dental (107), especialmente cuando los tejidos gingivales están ulcerados o lacerados (108). El elemento más frecuentemente identificado es el silicio, seguido por el aluminio y el titanio (107). Otros materiales encontrados son amalgama, oro y vanadio (109). Una forma de prevención sería postergar el pulido de las restauraciones y el uso de pasta profiláctica hasta que la encía se encuentre sana y sin ulceraciones (107). FBG puede ocurrir a cualquier edad y en cualquier género, pero parece ser más común en mujeres de mediana edad (109).

### **3.3. Hormonas sexuales femeninas y su relación con el periodonto**

#### **3.3.1. Las hormonas sexuales femeninas y su función en el organismo**

El sistema endocrino mantiene el medio interno del organismo mediante moléculas específicas; hormonas, que regulan la reproducción, el crecimiento y el desarrollo (110).

Las hormonas pueden clasificarse en cuatro grupos según su estructura química, incluyendo esteroides, glicoproteínas, polipéptidos y aminas (111). Dentro de las hormonas esteroideas sexuales, derivadas del colesterol, se encuentran; estrógeno, estradiol, progesterona, testosterona y dihidrotestosterona, androstenediona, dihidroepiandrostenediona y globulina de unión a hormonas sexuales (3). Estrógenos, progesterona y testosterona se han relacionado con la patogénesis periodontal (3).

En la pubertad comienza la producción de hormonas sexuales con la secreción de gonadotrofinas por la pituitaria anterior; hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), lo que provoca que los ovarios comiencen la producción y secreción de estrógenos y progesteronas (111).

#### **Estrógenos**

Los estrógenos son moléculas lipofílicas, los cuales en su forma natural están la estrona, el 17  $\beta$  estradiol y estriol (112). El estradiol es el estrógeno más potente (5) y es secretado por los ovarios, testículos, placenta, así como también por los tejidos periféricos (5). Sufre biotransformación hepática rápida en la cual es convertida por 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa a estrona, que luego se convierte en 16 $\alpha$ -hidroxilación y 17-ceto y se reduce a estriol, que es el principal metabolito urinario (5). El etinilestradiol es el estrógeno semi-sintético más utilizado en anticonceptivos orales (5). Los estrógenos son transportados en la sangre por proteínas, principalmente ligados a globulina de unión a hormonas sexuales y albúmina sérica, quedando sólo el 2% libre. Se encuentran disponibles para administración oral, parenteral, transdérmica o tópica (112).

En las mujeres premenopáusicas, el estrógeno fisiológico más significativo es el estradiol, y en mujeres postmenopáusicas; la estrona (112). Los estrógenos tienen un rol importante en actividades biológicas de la mujer, tales como; el desarrollo y mantenimiento de características sexuales secundarias, crecimiento uterino, engrosamiento de la mucosa vaginal, desarrollo ductal en la mama, liberación pulsátil de hormona luteinizante de la glándula pituitaria anterior y el desarrollo del esqueleto periférico y axial (112) (113) (110).

**Tabla 3-7: Acciones de los estrógenos (114) (115) (116).**

<b>Acciones de los estrógenos</b>
1. Maduración y mantenimiento del útero, trompas de falopio, el cérvix y la vagina
2. Desarrollo de las características sexuales secundarias femeninas
3. Disminución del colesterol LDL
4. Acción antiosteoporosis
5. Estimula secreción de prolactina
6. Disminución del umbral uterino frente a estímulos contráctiles
7. Efectos retroalimentación positiva y negativa sobre LH y FSH
8. Estimula crecimiento de los conductos en las glándulas mamarias

### **Progesterona**

Otra hormona sexual que tiene acción sobre el periodonto es la progesterona, secretada por el ovario (cuerpo lúteo), placenta y corteza suprarrenal y su secreción es estimulada por la hormona LH producida en la glándula pituitaria (112).

Las progestinas incluyen: la hormona progesterona natural, los derivados 17a-acetoxiprogesterona, los derivados 19-nortestosterona y compuestos relacionados en la serie de gonano, incluyendo; norgestimato, desogestrel y gestodeno (5). Las 19-nortestosteronas fueron desarrolladas para uso en anticonceptivos orales (5).

La progesterona experimenta un rápido metabolismo de primer paso, con una vida media de 5 minutos, a diferencia de las progestinas sintéticas que es mucho mayor (7 h para noretindrona, 16 h para norgestrel y 12 h para gestodeno) (5). Se

une por albúmina y globulina que se adhiere a los corticosteroides en el plasma, pero no está significativamente ligada a la globulina vinculante a hormonas sexuales (112).

El rol fisiológico de la progesterona incluye la disminución de la frecuencia de los impulsos de la hormona liberadora de gonadotropina del hipotálamo, disminuye la proliferación endometrial estimulada por estrógeno, desarrollo de un endometrio secretor en preparación para la implantación del blastocisto, modifica las secreciones de las glándulas endocervicales a una composición más viscosa, que disminuye la penetración del cuello uterino por la esperma, también es importante para mantener el embarazo suprimiendo la menstruación y la contractilidad uterina (5) (112) (113).

**Tabla 3-8: Acciones de la progesterona (114) (115) (116).**

<b>Acciones de la progesterona</b>
1. Mantenimiento de la actividad secretora del útero durante la fase lútea
2. Desarrollo de las mamas
3. Efectos de retroalimentación negativa sobre la secreción de FSH y LH
4. Mantenimiento del embarazo
5. Inhibe motilidad uterina
6. Acción termogénica; aumentado t° corporal basal durante la fase lútea
7. Acción catabólica sobre las lipoproteínas
8. Convierte el moco vaginal de fluido a viscoso y espeso
9. Aumenta excreción de sodio por los riñones

### **3.3.2. Receptores de estrógeno y progesterona: efectos y modulación**

Los estrógenos y las progestinas tienen numerosas acciones fisiológicas, regulando el crecimiento, el desarrollo sexual y esquelético, el control de la ovulación, la preparación del aparato reproductivo para la fertilización y los efectos sobre el metabolismo de lípidos, carbohidratos, proteínas y minerales (5). Las acciones de estas hormonas están mediados por receptores, los cuales han sido identificados, no solo en los tejidos diana clásicos, sino que también en la cavidad oral (117).



## Receptores de estrógenos:

Los estrógenos naturales; estrona, estradiol y estriol, se caracterizan por presentar: un anillo A aromático, un grupo hidroxilo en C-3, otro grupo hidroxilo (C-16 y C-17) o un grupo cetona (C-17) en el anillo D (112). El estradiol es el estrógeno más potente, secretado por; ovarios, testículos, placenta y tejidos periféricos (5) (112). El etinilestradiol y mestranol son los más utilizados en anticonceptivos orales (5). Los estrógenos surgen de androstenediona o testosterona por aromatización del anillo A, reacción catalizada por un complejo enzimático, de enzima monooxigenasa del citocromo P450 (5). El anillo fenólico A de estas moléculas es responsable de la unión de alta afinidad a los receptores de estrógenos (5).

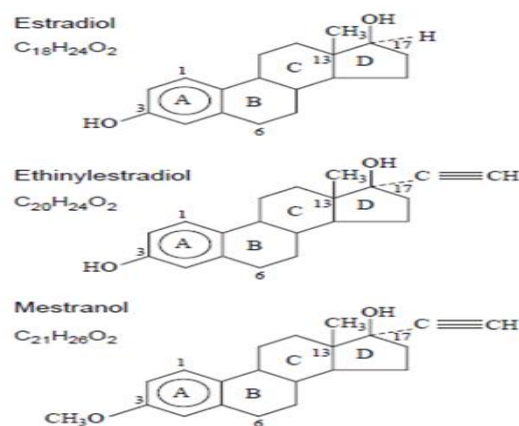


Figura 1. Fórmula estructural del estradiol, etinilestradiol y mestranol (5).

Los receptores de estrógeno son factores de transcripción nuclear con amplia distribución tisular y ejercen efectos reguladores sobre un gran número de genes diana (5) (118).

A diferencia de los receptores de andrógenos y progesterona, el de estrógeno (ER) posee dos subtipos genéticamente diferentes, denominadas  $\alpha$  (descubierto en 1962 por Jensen y colaboradores) y  $\beta$  (descubierto por Kuiper y colaboradores en 1996) (5) (117). El receptor de estrógeno  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) se expresa principalmente en el tracto reproductivo femenino; es decir ovarios y útero, tejido mamario, células endoteliales y células del músculo liso; a nivel de riñones, hígado y corazón (5). El

receptor de estrógeno  $\beta$  (Er $\beta$ ) se expresa principalmente en la próstata y ovarios, con menor expresión en huesos, pulmones, cerebro y vasculatura (5).

El receptor ER $\alpha$  está codificado por un gen ubicado en el cromosoma 6 y el receptor ER $\beta$ , por un gen en el cromosoma 14 (115). Ambos son miembros pertenecientes a la familia de receptores nucleares (115). Cuando la hormona entra en la célula por difusión pasiva a través de la membrana plasmática, se une al receptor de estrógeno en el núcleo, el cual está como un monómero inactivo unido a proteínas y cuando el estrógeno (ligando) se une, las proteínas se disocian y el receptor dimeriza. El dímero del receptor se une al ADN generando una cascada de proteínas coactivadoras en las regiones promotoras de los genes diana, iniciando los eventos transcripcionales (5). En algunas circunstancias, ER $\beta$  impide la transcripción del receptor ER $\alpha$ , cuando se expresan conjuntamente, por ende, sus acciones son complejas, múltiples y variadas (115).

La falta de ER $\alpha$  no afecta la letalidad embrionaria ni los procesos que conducen a la determinación del sexo (118). Ratones que carecen de ER $\alpha$  pueden sobrevivir hasta la edad adulta, pero las funciones reproductivas estarán seriamente comprometidas (118). Tanto los machos como las hembras de ratón, en los cuales se inactiva el gen del receptor ER $\alpha$ , son infértiles y cuando se inactiva el gen del receptor ER $\beta$ ; las hembras son infértiles y los machos son fértiles, aunque sus próstatas son hiperplásicas y tienen poca grasa (115).

Los estrógenos pueden desempeñar un papel importante en la mucosa oral y en las glándulas salivales, sin embargo, el mecanismo por el cual los estrógenos median estos efectos es poco claro (117). Aunque los estrógenos participan en la modulación de la fisiología de la cavidad oral, existen resultados conflictivos en cuanto a la expresión de sus receptores (117). Se ha demostrado que la encía contiene receptores para estrógenos por autoradiografía usando estradiol marcado radiactivamente en el año 1982 por Vittek y colaboradores (119).

En 1987 Dimery y colaboradores (120) informaron que el estradiol se une a las glándulas salivales en un ensayo de unión al ligando, señalando que los carcinomas de glándulas salivales podrían ser dependientes de hormonas (117).

En 1992 Forabosco y colaboradores (121) mostraron la presencia de ER en encía saludable en mujeres posmenopáusicas por inmunohistoquímica (IHC), pero no se determinó que subtipo estaba presente (117). Ozono y colaboradores (122) en 1992, identificaron con IHC a las células ductales de las glándulas salivales como sitios de unión a estradiol y se mostró la presencia del receptor de progesterona en los carcinomas adenoides quístico salival.

En 1996 Parkar y colaboradores (123) demostraron que las células del ligamento periodontal humano y los fibroblastos gingivales carecen de expresión de ARNm de  $ER\alpha$  (124). En 1999 Morishita y colaboradores (125) informaron que las células cultivadas de ligamento periodontal humano expresan ARNm de  $ER\alpha$ , pero la señal era muy débil (124). En el año 2000 Leimola-Virtanen y colaboradores (126) demostraron, por IHC, que la mucosa oral humana expresa ARNm de  $ER\alpha$ , pero no la proteína  $ER\alpha$  (124).

Valimaa y colaboradores (117) en el 2004 y en el 2005 Vadlamudi y colaboradores (127) han indicado en sus estudios que los tejidos normales de las glándulas salivales humanas expresan la proteína  $ER\beta$ , pero no  $ER\alpha$  (121). En el año 2009 Tsinti y colaboradores (128) estudiaron la presencia de  $ER\alpha$  y  $ER\beta$  en epitelio humano salival no neoplásico, encontrando expresión de ambas proteínas, los autores de este estudio (128) explican esta diferencia de resultados con estudios anteriores por las concentraciones del anticuerpo utilizado, las cuales fueron significativamente menores en el estudio de Valimaa y colaboradores, señalando que en el estudio de Vadlamudi usaron un anticuerpo diferente anti- $ER\alpha$  disponible para la inmunotransferencia de  $ER\alpha$  en tejidos de glándula salival total (128). La diferencia en la frecuencia de detección de  $ER\alpha$  entre los experimentos inmunohistoquímicos y de inmunotransferencia, podría reflejar la variación de detección entre estas metodologías (128).

En estudios de Jonsson y colaboradores en el 2004 (129) y Tang y colaboradores en el año 2008 (130); se informó que las células cultivadas de ligamento periodontal humano expresan la proteína  $ER\beta$ , como se demuestra por IHC, mientras que no se detectó inmunoreactividad  $ER\alpha$  (124). En el año 2011 Nebel y

colaboradores (124) mostraron que el receptor ER $\beta$  es el predominante en la encía tanto sana como enferma, sugiriendo que los efectos de estrógenos sobre los tejidos gingivales, tanto en salud como en enfermedad, están mediados por este receptor. Por lo tanto, estos estudios sugieren que las células dentro de los tejidos orales expresan predominantemente la proteína ER $\beta$  en condiciones fisiológicas (124). Sin embargo en un estudio realizado por Pan y colaboradores (131), se detectó ambos receptores de estrógeno en células de ligamento periodontal (PDLC) y señalaron que estimulaban la capacidad de formación de hueso de PDLC cultivados mediante el aumento de alcalinos Fosfatasa (ALP), la distribución de la osteocalcina y la formación de nódulos mineralizados. La actividad de ALP fue mucho mayor en las células madre de ligamento periodontal tratado con estrógenos (PDLSC) que en el grupo de control (132).

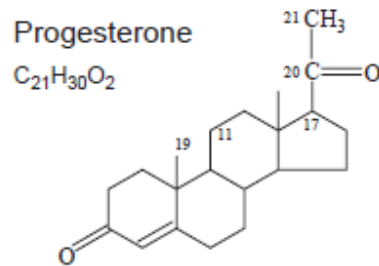
Se ha estudiado la expresión de los receptores de hormonas sexuales en ciertos tumores y se ha visto que juegan un papel importante en el crecimiento y desarrollo de carcinomas de mama, endometrio y próstata (133), así como también; en tumores de glándulas salivales (122). La expresión de estos receptores sugiere un papel en la patogenia tumoral, en la progresión y en la terapia (134). Se ha informado que la expresión de ER $\alpha$  y/o la pérdida de ER $\beta$  podrían estar correlacionadas con el potencial maligno de los tumores (134). El tamoxifeno; antagonista de los receptores de estrógenos, y la progestina, se consideran eficaces para inhibir la proliferación de células tumorales (135). Estos fármacos se administran como terapias adyuvantes a pacientes con cáncer de mama ER-positivos (135) y también se ha utilizado el tamoxifeno como agente preventivo (118). Elkin y Jacobs (136) reportaron remisión en dos casos de carcinoma adenoide quístico positivo de ER de glándulas salivales tratados con tamoxifeno (135). La actividad antagonista del tamoxifeno está mediada a través de ER $\alpha$  pero no de ER $\beta$  (134).

### **Receptor de Progesterona**

Las progestinas naturales, o esteroides que tienen actividad progestacional, derivan de un hidrocarburo esteroide saturado de 21 carbonos conocido como

pregnano. La principal hormona progestacional es la progesterona, sintetizada por el cuerpo lúteo y la placenta, estimuladas por la hormona LH (112).

Al igual que los estrógenos, las progestinas también ejercen sus efectos a través de un receptor (5). A diferencia del receptor de estrógenos, cuyo ligando debe poseer un anillo A fenólico para una unión de alta afinidad, el receptor de progesterona favorece una estructura de receptor en una conformación invertida para unión de alta afinidad; anillos A no fenólicos (5).



**Figura 2. Estructura química de la progesterona (5).**

El receptor de progesterona existe en dos isoformas, PR A y PR B, que están codificadas por un único gen (115). Las proporciones relativas de las dos isoformas del receptor varían en los tejidos reproductivos según el tipo de tejido, el estado de desarrollo y los niveles hormonales (5). En su estado no unido a progesterona, el receptor está presente en el núcleo como un monómero inactivo unido a proteínas de choque térmico (HSP90, HSP70 y p59) (115) y cuando se enlaza con la progesterona libera estas proteínas, con lo cual expone el dominio fijador de DNA del receptor (5).

Aunque los dominios de unión al ligando de los receptores de progesterona A y B son idénticos, las actividades biológicas son muy distintas y dependen del gen diana (5). Típicamente PR B media las actividades estimuladoras de la progesterona, mientras que PR A; inhibe esta acción del receptor PR B y también inhibe la actividad transcripcional resultante de la unión de otros receptores esteroideos (5).

Poco se sabe sobre el receptor de progesterona en la encía humana. En 1974 Mohamed (137) no encontró absorción de progesterona en el epitelio gingival y sólo una ligera acumulación en el citoplasma de fibroblastos gingivales de conejos sexualmente inmaduros. En 1982 Vittek y colaboradores (138) realizaron un estudio en conejos y demostraron la presencia de proteínas de unión específica para progestinas en el citoplasma y núcleos de la encía de conejo y señalaron que las propiedades de esta unión específica son de alta afinidad, de baja capacidad, de alta especificidad y de naturaleza proteica. En el año 2003 Kawahara y Shimazu (139) en un estudio inmunohistoquímico detectaron niveles bajos de receptores de progesterona en seis diferentes cepas de fibroblastos humanos, concluyendo que PR parece desempeñar un papel regulador en la proliferación de los fibroblastos gingivales (139). Jonsson y colaboradores (140) en el año 2005 demostraron inmunoreactividad nuclear de PgR en células de cáncer de mama humano, pero no en las células del ligamento periodontal, lo que sugiere que las células de cáncer de mama están bajo la influencia de la progesterona a través de la PgR, pero no las del ligamento periodontal (140).

### **Modulación en el periodonto de los estrógenos y progesteronas**

La función de las hormonas esteroideas sexuales en las enfermedades periodontales es poco clara (141). Sin embargo, se ha intentado describir cómo afectan estas hormonas a los tejidos del periodonto, centrándose más en el efecto sobre la vascularización, en células específicas del periodonto, en los microorganismos y en el sistema inmune (141).

Los efectos de los estrógenos y las progestinas en la vasculatura gingival podrían explicar potencialmente el aumento del edema, eritema y exudado gingival observados durante el embarazo, así como en otras etapas del ciclo reproductivo (141). La principal hormona esteroidea sexual responsable de las alteraciones a nivel vascular de los tejidos diana de las mujeres es el estrógeno (114). La función de los vasos sanguíneos está modulada tanto por el receptor de estrógeno ER $\alpha$  como por ER $\beta$  (142).

Los estrógenos pueden aumentar la permeabilidad capilar estimulando la liberación de diversos mediadores (112), tales como; adenosina, bradiquinina, polipéptido intestinal vasoactivo, neurotensina, sustancia P, diversas prostaglandinas, AMP, ADP, ATP, cAMP, guanosina, timidina, histamina, citidina, uridina, acetilcolina, Isoproterenol y glicosaminoglicanos (112). Sin embargo, ninguno de estos por sí solo ha sido capaz de imitar los cambios en el flujo sanguíneo inducido por estrógenos (112).

Se ha mostrado que a nivel de los tejidos diana clásicos sistémicos, la progesterona tiene poco efecto sobre la vasculatura (112), mientras que a nivel local; en la encía, se ha identificado más evidencia para progesterona que para estrógeno (143). En estos estudios donde predominaron los cambios vasculares inducidos por progesterona, se utilizaron dosis farmacológicas no fisiológicas de estrógenos y progesterona, muy superiores a las encontradas normalmente en mujeres (112).

Se ha intentado explicar el impacto de las hormonas sexuales en el periodonto a través de la alteración del sistema inmunológico (114) y se ha descrito que la progesterona estimula la producción de PG E2 y mejora la acumulación de leucocitos polimorfonucleares en el surco gingival (144) (145).

La progesterona regula negativamente la producción de IL-6 (146), la cual es una citoquina secretada en respuesta a desafíos inflamatorios, haciendo que la encía sea menos eficiente para resistirlos (146). Además, las concentraciones de un cierto número de células inmunes, incluyendo; CD1 y CD3 en el epitelio gingival oral, así como células CD4 en el epitelio gingival oral y surcular, se elevaron durante el embarazo (147) y las células CD14 junto con las B disminuyeron durante el embarazo (147) (148).

Se ha investigado los efectos de las hormonas sexuales en la función y quimiotaxis in vitro de PMNs (149), encontrando que la capacidad quimiotáctica de PMNs se redujo por el estradiol, mientras que fue potenciado por progesterona (149).

En la cavidad oral, se ha estudiado los efectos de las hormonas sexuales en varios tipos de células del periodonto y se han centrado principalmente en dos tipos de células; los queratinocitos y el fibroblasto (112). Muchos de los estudios histológicos que examinaron estos efectos eran puramente descriptivos, percibiendo que los estrógenos aumentaban la queratinización epitelial y estimulaban la proliferación (112). Trott (150) notó una reducción en la queratinización del epitelio gingival marginal en mujeres posmenopáusicas cuando los niveles plasmáticos de estrógenos estaban disminuyendo.

Se han documentado alteraciones a nivel de las células de la matriz extracelular del periodonto y el fibroblasto es el principal tipo celular encontrado (151). Se ha señalado que la testosterona y la progesterona disminuyen la tasa proliferativa de fibroblastos (112). En un estudio con felinos la progesterona redujo significativamente la tasa proliferativa de fibroblastos derivados de encía felina, agrandada con fenitoína en medio suplementado con suero bovino fetal al 10% (152). Un estudio en humanos demostró que 20 Ig/ml de progesterona inhibían la síntesis de ADN y que 40 Ig/ml reducían la síntesis de proteínas hasta en un 50% (153). En contraste con la testosterona y la progesterona, los estrógenos parecen ser estimuladores de la proliferación de fibroblastos (151). En un estudio de Mariotti (151) que examinó fibroblastos derivados de encía humana de mujeres premenopáusicas sanas, las concentraciones fisiológicas de estradiol aumentaron la proliferación celular in vitro (112). El estradiol puede inducir, en los fibroblastos gingivales, un aumento dosis-dependiente de IL-6, IL-8 y factor de crecimiento endotelial vascular (154).

Las investigaciones que examinan el efecto del estrógeno sobre la síntesis de colágeno han sido limitadas en la encía (112). Dyer y colaboradores en 1980 (155) no encontraron diferencias significativas en la cantidad de colágeno gingival recién sintetizado entre las ratas castradas tratados con estrógenos y los animales de control castrados. En un estudio de Jonsson y colaboradores (140), en el año 2005, mostraron que el estrógeno no tiene efecto sobre el colágeno de las células del ligamento periodontal y la síntesis de ADN.



**Tabla 3-9: Hormonas sexuales en los cultivos de fibroblastos de encía (112).**

<b>Efectos de hormonas sexuales en los cultivos de fibroblastos de la encía</b>
<b>Andrógenos</b>
Testosterona: ↓ Proliferación y la producción de citoquina (IL-6) Dihidrotestosterona: ↑ Proliferación y ↓ la producción de citoquina (IL-6)
<b>Progesterona</b>
↓ Proliferación, síntesis de proteínas y producción de citoquina (IL-6)
<b>Estradiol</b>
↑ Proliferación, producción de citoquinas (IL-6, IL-8), factor de crecimiento (VEGF) ↓ Producción de proteínas, proteínas colágenas, proteínas no colágenas Afecta población específica de fibroblastos

**Tabla 3-10: Efectos de los estrógenos en el periodonto (3) (111).**

<b>Efectos de los estrógenos en los tejidos periodontales</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inhibe la quimiotaxis de PMNL</li> <li>2. Estimula fagocitosis de PMNL</li> <li>3. Aumenta proliferación y queratinización del epitelio gingival</li> <li>4. Aumenta proliferación celular en vasos sanguíneos</li> <li>5. Inhibe citoquinas proinflamatorias liberadas por células de médula humana</li> <li>6. Reduce las células T mediadoras de la inflamación</li> <li>7. Estimula producción de fibroblastos de la encía</li> </ol>

**Tabla 3-11: Efectos de la progesterona en el periodonto (3) (111).**

<b>Efectos de la progesterona en los tejidos periodontales</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aumenta dilatación vascular, aumentando la permeabilidad</li> <li>2. Aumenta PMNL y PGE2 en el fluido gingival crevicular</li> <li>3. Reduce el efecto antiinflamatorio glucocorticoide</li> <li>4. Inhibe la producción de proteínas y proliferación de fibroblastos de PDL</li> <li>5. Aumenta degradación metabólica del folato, necesario para mantención y reparación de tejidos</li> <li>6. Disminuye la queratinización del epitelio gingival oral</li> <li>7. Altera tasa y patrón de producción colágeno en la encía, reduciendo el potencial de reparación y mantenimiento</li> </ol>

### 3.3.3. Hormonas sexuales en los estadios fisiológicos de la mujer

- **Pubertad**

La pubertad es la primera fase de la adolescencia, que se desarrolla entre los 11 y 14 años en la mayoría de las mujeres y es un proceso de maduración sexual, responsable de los cambios físicos y de comportamiento que están relacionados con un aumento en los niveles de las hormonas esteroideas sexuales (156) (157).

Se ha descrito en la literatura que hay un aumento en la prevalencia de gingivitis en la pubertad (8) (9) (10) (11) y se ha observado un aumento similar en la gingivitis durante el embarazo (15) (17) (18) (20) (19). Sin embargo, se conoce que el principal factor etiológico para la gingivitis es de naturaleza microbiana, pero los cambios en las secreciones hormonales también son importantes (6), ya que podrían afectar al periodonto, al aumentar la permeabilidad de los vasos sanguíneos (15).

Existen estudios acerca de los cambios microbianos durante la pubertad, asociados a la respuesta del tejido gingival frente a hormonas sexuales, así como a la capacidad de algunas bacterias para capitalizar la mayor concentración de hormonas presentes (6). En 1982 Kornman y Loesche (158) describieron cambios reportados en la microflora subgingival durante el embarazo, observando que el estradiol puede ser utilizado por *Bacteroides* spp y puede sustituir a menadiona, un factor de crecimiento importante para *Bacteroides* (*BPB*) de pigmentación negra. Las bacterias anaerobias Gram (-), incluyendo a *BPB*, se encuentran con frecuencia en pacientes con EP (159). La presencia de *BPB* ha sido reportada en muestras de niños prepúberes en diversos estudios (160) (161) (162).

En 1989 Mombelli y colaboradores (9) encontraron que en un 35% de los sujetos estudiados, el peak de la gingivitis sucedió un año y medio después del inicio de la pubertad y no encontraron diferencias en los índices de placa durante el estudio, por lo que señalaron que el aumento de la gingivitis podría ser explicado por factores dependientes del hospedero. Además identificaron *BPB* en el 75% de los sujetos antes de la aparición de la pubertad, concluyendo que las variaciones

hormonales promovieron un cambio en la composición de la placa subgingival hacia una microbiota más patogénica.

En 1990 Gusberti y colaboradores (163) sugirieron en sus hallazgos, un aumento de *Capnocytophaga* durante la pubertad, señalando que podría ser un factor implicado en el aumento del sangrado gingival y no observaron aumento de *BPB* ni de espiroquetas, tampoco encontraron a *P. gingivalis*, concluyendo que las variaciones hormonales durante la pubertad pueden producir cambios temporales en la composición de la flora bacteriana sulcular.

En 1992 Tiainen y colaboradores (10) no encontraron una relación entre el aumento de hormonas esteroideas y la tendencia al sangrado gingival, de hecho encontraron una correlación entre placa visible y sangrado gingival, tanto al inicio como al final del estudio, señalando que la presencia de placa parece ser más importante para la tendencia al sangrado gingival, que la pubertad.

En 1994 Nakagawa y colaboradores (164) encontraron un aumento del índice gingival sobre las condiciones prepuberales, que se correlacionó positivamente con un aumento de los niveles séricos de estradiol y progesterona, además encontraron mayor cantidad de *P. intermedia* en mujeres durante la pubertad que en la prepubertad y no hubo un aumento significativo de *P. gingivalis* o *A. actinomycetemcomitans* con la maduración sexual. Estos resultados difieren del estudio realizado por Yanover & Ellen en 1986 (165) , quienes señalaron que la inflamación gingival no aumentó durante su estudio longitudinal, los niveles de placa permanecieron bajos y estables, por un buen manejo de técnica de cepillado e higiene por parte del grupo estudiado, y, en cuanto a las observaciones bacteriológicas; fueron consistentes con un cuadro clínico de gingivitis leve no progresiva, no observando cambios hacia una microflora más patógena y no encontraron correlación entre los niveles plasmáticos de estradiol y los niveles de *BPB*.

La gingivitis de la pubertad ha sido un tema polémico durante muchos años, ya que los estudios existentes respecto al tema han presentado datos contradictorios, con tendencias de aumento o ningún cambio en la gingivitis con el tiempo. Esto puede deberse a los diferentes diseños de estudio empleados, a los sitios de mediciones y a la higiene bucal inicial de la población estudiada (41).

Sin embargo, los datos disponibles hasta la fecha dan alguna indicación de que existe un período transitorio de mayor respuesta inflamatoria gingival a la placa dental durante este período de desarrollo femenino (112) (114).

**Tabla 3-12: Gingivitis de la pubertad (41).**

<b>Características de la gingivitis asociada a la pubertad</b>
1. Placa bacteriana presente con respuesta inflamatoria pronunciada de la encía
2. Niveles hormonales alcancen estadio 2 según Tanner niñas: estradiol $\geq 26$ pmol/L, varones: testosterona $\geq 8,7$ nmol/L)
3. Cambio en el color gingival y contorno
4. Aumento del exudado gingival
5. Sangrado por provocación
6. Ausencia de pérdida de inserción y ósea
7. Reversible después de la pubertad

#### ▪ **Ciclo menstrual**

El aumento de la producción y secreción de estrógeno y progesterona en un patrón cíclico; acompaña el inicio de la pubertad y se conoce como el ciclo reproductivo o menstrual (156). El ciclo menstrual es controlado por la secreción de hormonas sexuales durante un período de 25-30 días y es responsable de la ovulación continua hasta la menopausia (166). Se puede dividir en dos fases: una fase folicular o proliferativa, y una fase luteal o secretora (3) (113).

La primera mitad del ciclo se denomina fase folicular o proliferativa y se inicia con la liberación del factor liberador de gonadotropina (GnRH) por el hipotálamo, el cual regula el desarrollo, en la pituitaria anterior, de la hormona FSH y LH (113). El

aumento de estrógeno circulante inicia la secreción de hormona LH y por ende, la liberación del óvulo maduro en la trompa de Falopio (156).

Después de la ovulación, aproximadamente el día 14 del ciclo, comienza la fase secretora o luteínica; que se caracteriza por la síntesis y liberación de estrógeno y progesterona por las células foliculares, que ahora se han convertido en el cuerpo lúteo (114). Si la fecundación no se produce, el cuerpo lúteo se degenerará, los niveles plasmáticos de estradiol y la progesterona disminuirán, y una gran porción del endometrio se liberará como flujo menstrual (3). Si la fecundación se produce, el cuerpo lúteo continuará sintetizando estrógeno y progesterona en cantidades cada vez mayores (156).

En la clasificación de enfermedades gingivales de 1999 se describe la gingivitis del ciclo menstrual con cambios inflamatorios inducidos por placa bacteriana. Los niveles de exudado gingival parecen llegar al máximo durante la ovulación, coincidiendo con las mayores concentraciones circulantes, en plasma, de estradiol y progesterona (156) (157) (114).

Hace más de 50 años Muhlemann describió la "gingivitis intermenstrualis"; consistente en lesiones hemorrágicas rojas, brillantes, de las papilas interproximales, identificadas antes de la menstruación (112) (113).

La evidencia que vincula los cambios gingivales con el ciclo menstrual es tenue y sin consenso claro (167). En la literatura Lindhe & Attstrom (12), en 1967, observaron variaciones en la cantidad de fluido gingival señalando que pueden correlacionarse con las diferentes fases del ciclo menstrual. En 15 de las 17 mujeres estudiadas, se produjo un pequeño aumento gradual de la exudación gingival durante la fase proliferativa y una disminución gradual durante la fase secretora, esta disminución ocurrió en correlación de tiempo cercano al nivel mínimo de progesterona, estril, estrona, estradiol y gonadotropina (113). Estos resultados son similares a los encontrados por Lindhe y Bjorn (168), en 1967, que estudiaron la influencia de la administración de hormonas sexuales en la encía de las mujeres fértiles, evaluando 5 incisivos maxilares y caninos antes del estudio,

después de 2, 6 y 12 meses de terapia hormonal. Ambos grupos evaluados con diferentes anticonceptivos mostraron un aumento en la cantidad de exudado durante los 12 meses, ya sea en los primeros meses o en los últimos (112). En este estudio (168) se ha indicado como posible factor que aumenta la cantidad de exudado gingival; a las hormonas sexuales femeninas, aplicadas localmente en el tejido, ejerciendo influencia sobre la pared venular, dando como resultado una permeabilidad vascular aumentada (7).

En 1967 Holm-Pedersen y Loe (14), en su estudio longitudinal, señalaron que no existe una correlación entre la condición de la encía y las diferentes fases del ciclo menstrual, confinados a los dientes que estaban sujetos a higiene oral, mientras que un deterioro significativo de la gingivitis preexistente se observó durante los días de la menstruación. En este estudio (14), no se encontraron cambios en los exudados gingivales, probablemente porque no se pudo verificar la ovulación en el día en que se recogieron las muestras, además, los sujetos estudiados presentaron niveles muy bajos de inflamación gingival (113).

En 1971 Hugoson (16) informó incrementos de exudado gingival de al menos 20% durante la ovulación, en más del 75% de las mujeres participantes en su estudio (114).

Miyagi y colaboradores en 1992 (149) investigaron los efectos de las hormonas sexuales en la función y quimiotaxis in vitro de Polimorfos nucleares neutrófilos (PMNs) y monocitos, encontrando que la quimiotaxis de PMNs alterada se relaciona con la inflamación gingival por efectos de hormonas sexuales, señalando que la capacidad quimiotáctica de PMNs se redujo por el estradiol, mientras que fue potenciado por progesterona. La quimiotaxis de monocitos no fue alterada por estas hormonas (48).

En 1999 Brannstrom y colaboradores (169) informaron que TNF- $\alpha$  mostró una fluctuación significativa durante todo el ciclo y lo implicaron como mediador en la inflamación gingival. Machtei y colaboradores (13) en el año 2004 no encontraron

diferencias significativas en el índice de placa, sino; un aumento en el índice gingival durante la ovulación y la premenstruación (48).

Se han reportado ulceraciones y lesiones vesiculares en la mucosa oral durante la fase lútea del ciclo menstrual, aunque con baja incidencia (170). Sin embargo, el mecanismo específico de cómo las hormonas esteroideas sexuales influyen en la formación de estas lesiones aún no se ha determinado (113). Además, durante la fase lútea del ciclo menstrual, el esfínter gastroesofágico se relaja por la acción de la progesterona, por lo tanto las mujeres pueden estar más propensas a padecer reflujo gastroesofágico (157).

Las diferencias de los resultados obtenidos en los estudios mencionados anteriormente, puede deberse a la forma de determinación del día exacto de la ovulación, al procedimiento de retiro de fluido gingival y a la presencia de una afección inflamatoria preexistente en el periodonto (12). Cabe señalar que la mayoría de las mujeres con encías clínicamente sanas experimentan cambios periodontales poco significativos durante la menstruación (6) (113).

Cuando se alcanza el nivel máximo de progesterona, 5 días antes de la menstruación, se puede dar en algunas mujeres el síndrome premenstrual (SPM), (157) con síntomas que se desarrollan en la fase lútea, tales como; irritabilidad, cambios de humor, ansiedad, tristeza, fatiga, distensión abdominal y aislamiento social, con una remisión a los 4 días del comienzo de la menstruación (171). Hay que diferenciar al SPM del desorden o trastorno disfórico premenstrual (DDPM), entidad con sintomatología somática y afectiva que produce disfunción o incapacidad significativa (172).

En un estudio realizado en Chile a 305 estudiantes universitarias entre 17 a 32 años, se encontró una prevalencia para el SPM de 19,0% y TDPM de 11,2%. Si bien 69,8% no presentó patología premenstrual, sí refirieron la presencia de síntomas en forma frecuente (173).

El diagnóstico diferencial entre SPM y TDPM debe realizarse con anamnesis y a través de criterios específicos según American College of Obstetricians and

Gynecologists (ACOG) y Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, respectivamente (171).

La etiología del TDPM es multifactorial y se describe que la sintomatología se produciría por la fluctuación de las hormonas gonadales luego de la ovulación (171). También se ha intentado explicar por la desregulación de la actividad serotoninérgica y/o del funcionamiento del receptor GABA, lo que resultaría en: depresión, bajo control de impulsos, ansiedad, pánico, obsesión y compulsión a la ingesta de hidratos de carbono (172).

Dentro de las opciones terapéuticas (171) (172) para los casos leves se encuentran medidas no farmacológicas, es decir; higiénico-dietéticas; como educación, ejercicio, técnicas de manejo del estrés, cambios alimentarios y terapia cognitivo conductual. Para casos moderados o graves, están las opciones farmacológicas con terapia, a través de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); como la fluoxetina y sertralina, en casos refractarios a los ISRS debería indicarse tratamientos hormonales o cirugía ginecológica (172).

Por lo tanto, se puede concluir que, tanto el SPM como el TDPM, pueden configurar situaciones incapacitantes para la mujer (171) y su tratamiento con fármacos antidepresivos se asocia con una mayor incidencia de xerostomía, náuseas, vértigo y reacción exagerada al dolor, condiciones a considerar durante un tratamiento odontológico (22).

**Tabla 3-13. Gingivitis asociada al ciclo menstrual (41).**

<b>Características de la gingivitis asociada al ciclo menstrual</b>
1. Placa bacteriana presente con respuesta inflamatoria de la encía antes de la ovulación
2. Debe estar en etapa ovulatoria (LH > 25 mIU/ml y/o niveles de estradiol > 200 pg/ml)
3. Aumento del exudado gingival
4. Ausencia de pérdida de inserción y ósea
5. Reversible después de la ovulación



- **Embarazo**

Las respuestas gingivales exageradas durante el embarazo se describieron por primera vez en el siglo XIX y se ha demostrado que los mecanismos multifactoriales del sistema endocrino están involucrados en la homeostasis del periodonto (114).

La progesterona y los estrógenos alcanzan sus niveles máximos en plasma de 100 ng/ml y 6 ng/ml, respectivamente, para el final del tercer trimestre de embarazo, y el potencial impacto biológico tiene lugar en los tejidos periodontales (113). La placenta se desarrolla como un órgano endocrino que contribuye adicionalmente a la producción de estrógeno y progesterona (6).

Los cambios inflamatorios gingivales en el embarazo comienzan durante el segundo mes y aumentan en gravedad hasta el 8º mes, después hay una disminución abrupta con una reducción concomitante en la secreción de hormonas esteroides sexuales (114).

Se ha descrito que la susceptibilidad a infecciones aumenta durante la gestación temprana debido a alteraciones en el sistema inmune (20) y podría ser explicada por los cambios hormonales observados durante el embarazo (3).

En 1877 Pinard describió la gingivitis del embarazo (114) que se caracterizó por eritema, edema, hiperplasia y aumento del sangrado, además se han descrito otros cambios clínicos periodontales, como: el aumento de la profundidad de sondaje gingival, aumento del flujo crevicular gingival y de la movilidad dentaria (16) (18) (174). La región anterior de la cavidad oral y los sitios interproximales tienden a ser las áreas más involucradas (114).

Se ha reportado una mayor incidencia de granulomas piógenos durante el embarazo, con una prevalencia de 0,2 a 9,6% (175). Fue descrito por primera vez en 1874, como una masa indolora, que tiene una base sésil o pediculada y se extiende desde el margen gingival o desde un espacio interproximal y es más común en el maxilar anterior (41). Se desarrolla como resultado de una respuesta inflamatoria a una irritación (a menudo cálculo), aumenta de tamaño rápidamente,

sangra con facilidad, y puede variar en color, de rojo púrpura al azul profundo (6). Rara vez llega a más de 2 cm de tamaño y tiene tendencia a recidivas si no se elimina por completo. Posterior al parto la lesión puede desaparecer (41).

Se puede dar en algunas mujeres embarazadas la perimilosis o erosión ácida de los dientes, por náuseas matutinas o reflujos gastroesofágicos, que incluyen vómitos repetidos e intensos (157).

### **Influencia de las hormonas sexuales femeninas a nivel vascular durante el embarazo**

La principal hormona esteroidea sexual responsable de las alteraciones a nivel vascular de los tejidos diana de las mujeres es el estrógeno, estimulando el flujo sanguíneo endometrial durante el aumento del estrógeno plasmático observado en la fase folicular (176) Posteriormente, el flujo sanguíneo endometrial disminuye, durante la fase lútea, con disminución de los niveles de estrógenos (114).

En 1963 Loe y Silness estudiaron a mujeres embarazadas y no embarazadas, encontrando que ambas tenían invariablemente gingivitis y que la correlación entre placa y gingivitis era más estrecha en el grupo no embarazado (15). En 1965 Loe (177) señaló una correlación entre gingivitis y la excreción urinaria de gonadotropinas, estrógenos y progesterona.

En 1967 Lindhe y Bjorn (168) y Lindhe y Attstrom (12), en estudios en seres humanos, detectaron que un nivel elevado de hormonas sexuales tiene acción sobre la permeabilidad vascular y la exudación gingival, cuando se aumentaba la concentración de hormonas sexuales, aumentaba el exudado, es decir, en la ovulación y durante el uso de píldoras anticonceptivas (113).

En 1968 Lindhe, Branemark y Birch (178) señalaron que las inyecciones intramusculares de progesterona, administradas a hámsteres ooperectomizados, alteran la microcirculación en un tejido ya ligeramente dañado causando cambios en la estructura y función de las células sanguíneas así como las paredes venulares, sin embargo, los tejidos sanos no se vieron afectados por el nivel elevado de la hormona. En 1968 Lindhe, Birch y Branemark (179) en su estudio

con conejos hembras pseudo-embarazadas, indicaron que la cicatrización de heridas quirúrgicas en el oído del conejo está influenciada por la progesterona.

En dos estudios realizados en 1968 por Lindhe, Attstrom y Bjorn a perros con gingivitis crónica (180) y sin gingivitis (181), se mostró que la administración estrógeno y progesterona provocó un aumento de la cantidad de exudado y una disminución de éste, en relación a la caída de los niveles de hormonas, obtenido en tiras de papel filtro insertadas en los surcos gingivales. En 1967 Egelberg (182) señaló que la introducción de papel de filtro en el surco gingival de las encías crónicamente inflamadas causa un daño más pronunciado a los vasos que el observado en las encías clínicamente sanas (15).

Lindhe, Hamp y Loe en 1975 (143) administraron progesterona en perros Beagle y observaron que la hormona puede inducir una mayor fuga de leucocitos y proteínas plasmáticas de las vénulas post-capilares, al afectar el revestimiento endotelial. Se encontró que los estrógenos tenían un efecto mínimo sobre la vasculatura.

En 1979 O'Neil (144) mostró que la progesterona causa un aumento de la permeabilidad vascular, de los leucocitos polimorfonucleares y de PGE<sub>2</sub>, en el surco gingival (6).

### **Influencia de las hormonas sexuales femeninas en la microbiota subgingival durante el embarazo**

En 1980 Kornman y Loesche (183) informaron que durante el segundo trimestre de embarazo, los niveles de placa permanecieron constantes, pero el índice gingival y la hemorragia aumentaban en gravedad, al igual que la proporción de anaerobios bacterianos subgingivales; como *Bacteroides melaninogenicus* y *P. intermedia*, que aumentaron entre 17 y 24 semanas y disminuyeron de 24 semanas a postparto, con acumulación más alta de estradiol y progesterona que en otros períodos de tiempo (167).

En 1981 Jensen y colaboradores (184) estudiaron los efectos de los niveles hormonales sobre el estado gingival en las pacientes embarazadas y los que usaban anticonceptivos orales versus los controles no embarazados y no anticonceptivos. El grupo de embarazadas tuvo mayor índice gingival que los grupos no embarazadas y con anticonceptivos, y mayor fluido crevicular que el grupo no embarazado. Los niveles de *BPB* fueron mayores en los grupos de embarazadas y anticonceptivos orales que en los controles (167).

En 1988 Jonsson y colaboradores (185) estudiaron a hombres, mujeres embarazadas y no embarazadas. No encontraron diferencias en los niveles de *P. intermedia*, en ningún momento durante el embarazo ni entre controles embarazados y no embarazados, en una evaluación transversal, por lo que no hubo correlación entre *BPB* y estradiol en las mujeres (114).

En 1994 Raber-Durlacher y colaboradores (18) señalaron un aumento en los niveles subgingivales de *P. intermedia* durante 14 días de gingivitis experimental en el embarazo, pero no después del parto (167).

En el 2009 Gursoy y colaboradores (186) encontraron un aumento en los niveles de *P. intermedia* entre el tercer trimestre y postparto y una disminución entre postparto y final de la lactancia, pero los niveles no fueron estadísticamente significativos.

Las investigaciones basadas en cultivos han mostrado un aumento en la prevalencia de los bacteroides pigmentados de negro, *Bacteroides melaninogenicus* y *P.intermedia*, asociados a la incidencia de gingivitis durante el segundo trimestre del embarazo. Sin embargo, estudios más recientes, utilizando métodos moleculares para *Bacteroides*, no corroboran estos hallazgos (167).

## **Influencia de las hormonas sexuales femeninas en el sistema inmune local durante el embarazo**

Se ha intentado explicar el impacto de las hormonas sexuales en el periodonto durante el embarazo, a través de la alteración del sistema inmunológico y de la presencia de receptores de esteroides sexuales (114).

Se ha descrito que la progesterona estimula la producción de PG E2 y mejora la acumulación de PMNs en el surco gingival (145). En un estudio de Miyagi y colaboradores en 1992 (149) demostraron que la progesterona potencia la quimiotaxis de los leucocitos PMNs, mientras que se redujo por bajas concentraciones de estradiol.

En 1993 Raber Durlacher y colaboradores (147) estudiaron la respuesta inmunológica de 8 mujeres embarazada, en relación con el desarrollo de gingivitis experimental durante el embarazo y postparto. En el día 0, así como en el día 14 de la gingivitis experimental, el índice de sangrado fue mayor durante el embarazo que después del parto, mientras que la cantidad de placa bacteriana acumulada fue similar. El número de células CD1 positivas, principalmente Langerhans, en el epitelio oral fue mayor durante el embarazo, sin embargo; en el epitelio surcular tendió a disminuir en el embarazo comparado con el post parto. El número de células CD4 positivas se incrementó durante el embarazo tanto en el epitelio oral como surcular y se especuló que este aumento se limita al subconjunto Th-1, ya que el número de células CD14 positivas (principalmente macrófagos y granulocitos) junto con el número de células B disminuyeron durante el embarazo, concluyendo que la citotoxicidad contra células B y macrófagos puede resultar en disminución de la inmunorreactividad en la gingivitis del embarazo.

En 1994 Aboul Dahab y colaboradores (148) estudiaron a mujeres embarazadas y controles no embarazados, encontrando que el porcentaje de células linfocitos T3, T4 y B pareció disminuir en sangre periférica y tejidos gingivales durante el embarazo y poseían una mayor inflamación gingival en comparación a los controles (114).

En 1995 Lapp y colaboradores (146) indicaron que la progesterona regula negativamente la producción de IL-6, citoquina secretada en respuesta a desafíos inflamatorios tales como LPS bacteriano, por fibroblastos gingivales humanos hasta el 50% de los valores de control, concluyendo que los niveles de progesterona durante el embarazo afectan el desarrollo de la inflamación localizada por la regulación negativa de la producción de IL-6, haciendo que la encía sea menos eficiente para resistir los retos inflamatorios producidos por las bacterias (114).

Kinnby y colaboradores (187) en 1996 informaron que el equilibrio del sistema fibrinolítico puede ser perturbado durante el embarazo, por los altos niveles de progesterona que dieron como resultado, niveles más bajos de inhibidor del activador del plasminógeno tipo 2 (PAI-2), un importante inhibidor de la proteólisis del tejido (114). El sistema fibrinolítico es importante en las reacciones inflamatorias, ya que regula la proteólisis pericelular y es activado por activadores de plasminógeno (PA). A su vez existen inhibidores del activador de PA (PAI-1, PAI-2); PAI-1 se produce en células endoteliales y está presente en plasma, plaquetas y como componente de la matriz extracelular y PAI-2 que se produce en trofoblastos placentarios, macrófagos y está presente en el plasma de mujeres embarazadas. En otro estudio de Kinnby y colaboradores (188), se mostró que los monocitos sanguíneos, incubados en presencia de hormonas sexuales femeninas (progesterona y estradiol), producen menos PAI-2, lo que podría significar un potencial para la destrucción tisular en el sitio inflamado.

### **Influencias hormonales sexuales femeninas en las células del periodonto durante el embarazo**

Las hormonas esteroides sexuales ejercen influencia en la diferenciación, proliferación y crecimiento de los tejidos de la cavidad oral (113). Se han documentado alteraciones a nivel de las células de la matriz extracelular del periodonto, la cual es un intrincado mosaico de células intercaladas entre un número diverso de macromoléculas (113). El fibroblasto es el principal tipo celular encontrado en la matriz extracelular de la encía y se ha estudiado su relación con

las hormonas sexuales (41). Se ha señalado que la testosterona y la progesterona disminuyen la tasa proliferativa de fibroblastos (114), mientras que los estrógenos parecen ser estimuladores de la proliferación de fibroblastos (151).

También se ha descrito que las hormonas sexuales esteroideas aumentan la tasa de metabolismo del folato en la mucosa oral (114), el cual es un factor nutricional indispensable para el desarrollo fetal normal (189) y en estudios de Vogel y colaboradores en 1976 (190), administraron ácido fólico a población sana suplementado con la dieta durante 30 días, encontrando que éste puede aumentar la resistencia de la encía a los irritantes locales y conducir así a una reducción en la inflamación. En estudios realizados por Thompson y Pack en 1980 (189) se evaluó el efecto de suplementación tópica y sistémica de folato sobre la inflamación gingival durante el embarazo y se encontró que a los 14 y 28 días la aplicación tópica fue efectiva, mientras que la sistémica no produjo mejoras estadísticamente significativas, y esto podría ser explicado según los autores por el concepto de “end-organ deficiency” (189); es decir que el folato permanece almacenado en los tejidos de la mujer embarazada y cuando estos depósitos han sido saturados, el folato residual podría estar disponible para los requerimientos del organismo materno. Dado que el folato se requiere para el mantenimiento de los tejidos, un aumento de su metabolismo podría agotar sus reservas e inhibir la reparación tisular (114).

Con los diversos cambios inflamatorios que ocurren durante el embarazo, asociado con las fluctuaciones hormonales y factores inmunológicos implicados, ha habido preocupación con respecto al manejo periodontal de estos pacientes (112). Un adecuado tratamiento periodontal es un método seguro y eficaz para reducir la inflamación y mejorar la salud de los tejidos periodontales durante el embarazo (191).

**Tabla 3-14: Gingivitis asociada al embarazo (41).**

<b>Características de la gingivitis asociada al embarazo</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Placa bacteriana presente con respuesta inflamatoria pronunciada de la encía</li> <li>2. Inicio en mujeres embarazadas (2° o 3° trimestre)</li> <li>3. Cambio en el color y contorno gingival</li> <li>4. Aumento del exudado gingival</li> <li>5. Sangrado por provocación</li> <li>6. Ausencia de pérdida de inserción y ósea</li> <li>7. Reversible al parto</li> </ol>

**Tabla 3-15: Acción de las hormonas sexuales en el embarazo (157).**

<b>Concentración de hormonas sexuales durante el embarazo</b>
<b>Estrógenos:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aumenta la proliferación celular en vasos sanguíneos (endometrio)</li> <li>2. Disminuye queratinización, al tiempo que aumenta glicógeno epitelial</li> </ol>
<b>Progesterona:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se incrementa dilatación vascular y permeabilidad (edema + cel. Inflamatorias)</li> <li>2. Aumenta proliferación de capilares neoformados en los tej. gingivales</li> <li>3. Alteración ritmo y formación de sust. Colágena</li> <li>4. Mayor metabolismo de los folatos</li> <li>5. Disminuye factor inhibidor activador del plasminógeno tipo 2 y aumenta proteólisis hística</li> </ol>
<b>Reacción inmunitaria materna</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Depresión de inmunidad mediada por células</li> <li>2. Disminución de quimiotáxis de neutrófilos</li> <li>3. Depresión de la acción de anticuerpos y células T Disminución de la relación entre cel. T colaboradoras y T supresoras citotóxicas periféricas (relación CD4/CD8)</li> <li>4. Citotoxicidad directa contra macrófagos y cél. B puede resultar en la disminución de la reacción inmunitaria</li> <li>5. Disminución de cél. positivas CD3, CD4 y CD19 en sangre periférica durante embarazo y postparto</li> <li>6. Estimulación de producción de prostaglandinas</li> </ol>



- **Menopausia**

La menopausia se caracteriza por la producción y secreción irregular de hormonas esteroideas sexuales, junto con la pérdida progresiva de la función ovárica (6). Se define por la interrupción permanente del flujo menstrual (amenorrea) y ocurre en mujeres con una edad promedio de 51 años (113). El  $17\beta$ -estradiol deja de ser el principal estrógeno circulante y predomina la estrona, que carece de influencia cíclica (114).

Hay una etapa premenopáusica, de transición a la menopausia, que dura entre 2 y 7 años, donde los niveles de estradiol decrecen de forma gradual, los de gonadotrofinas (FSH y LH) comienzan a elevarse y las hormonas sexuales fluctúan, disminuyendo los niveles de estrógeno durante la fase lútea y folicular del ciclo menstrual (113). Este se caracteriza por una baja en la respuesta ovárica, ovulación esporádica o ciclo menstrual irregular (3).

Alrededor del 75% de las mujeres desarrollan síntomas incómodos durante la transición de la menopausia, debido a niveles muy bajos de estrógeno y fluctuaciones significativas en los niveles de FSH y LH (192). Los síntomas iniciales están relacionados con el SNC; la disminución de estrógenos produce desregulación térmica a nivel hipotalámico, dando como resultado síntomas vasomotores; como sofocos con dolor de cabeza, rubor en la cara, desarrollo ocasional de manchas rojas en el cuello, pecho, espalda y brazos, sudoración, palpitaciones ocasionales y mareos (192). También se pueden inducir cambios en el sistema límbico y dar lugar a; depresión, dificultades de concentración y cambios de ánimo. Se han reportado con frecuencia infecciones del tracto urinario con aumento de la frecuencia urinaria y de la incontinencia inducida por el estrés (192).

La menopausia también se asocia con cambios en el territorio orofacial (192). Las lesiones a nivel gingival más reportadas durante la menopausia tienden a ser de naturaleza descamativa (113), describiéndose a finales del siglo XIX (150). Estudios iniciales apoyaron el rol de las hormonas esteroideas sexuales en las

lesiones descamativas gingivales (113), pero en el siglo XX McCarthy y colaboradores (193) después de una revisión de la literatura de 40 casos a lo largo de 12 años, concluyó que la gingivitis descamativa crónica era probablemente una manifestación de varias enfermedades con múltiples etiologías. Los estudios iniciales que sugieren que las hormonas esteroides sexuales pueden desempeñar un papel en algunos tipos de lesiones gingivales descamativas (113), señalan datos clínicos tales como; la mayoría de estos pacientes son de mediana edad y aproximadamente el 80% son mujeres (194); el penfigoide benigno y el liquen plano tienen predilección sexual femenina (113). Finalmente, se han utilizado estrógenos exógenos para tratar con éxito estas lesiones (195).

Friedlander (192) señaló que algunas mujeres menopáusicas desarrollan gingivitis atrófica senil, que se caracteriza por una palidez anormal de los tejidos gingivales. En otras mujeres, puede desarrollarse una gingivoestomatitis menopáusica, caracterizada por tejidos gingivales brillantes y secos, sangran fácilmente y pueden variar de pálido a eritematoso (114). Los principales síntomas asociados con la menopausia y relacionados con la cavidad oral son xerostomía, disgeusia y disestesia (192).

Otros efectos sobre el periodonto han sido reportados; en 1957 Trott (150) notó una reducción en la queratinización del epitelio gingival marginal en mujeres posmenopáusicas cuando los niveles plasmáticos de estrógenos estaban disminuyendo. En 1998 Streckfus y colaboradores (196) señalaron que, en las mujeres postmenopáusicas, se ha disminuido la estimulación del flujo de las glándulas salivales submandibulares y sublinguales en comparación con las mujeres premenopáusicas, hallazgo no relacionado con ningún efecto de la medicación (113).

Posterior a la menopausia, hay asociación con mayor riesgo de fracturas por osteoporosis, infarto de miocardio, sofocos, sequedad vaginal y posiblemente con un inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer (111).

La osteoporosis es una enfermedad ósea metabólica caracterizada por una baja densidad mineral ósea (DMO) y un deterioro micro arquitectónico que conduce a la fragilidad y a la susceptibilidad a la fractura ósea. En 1994 la OMS establece criterios densitométricos para su diagnóstico (192).

La osteoporosis se clasifica en primaria y secundaria, dentro de la primaria se encuentran (197):

- Osteoporosis idiopática juvenil y del adulto joven
- Post-menopáusica o tipo I
- Senil o tipo II

La osteoporosis primaria tipo I ocurre en mujeres posmenopáusicas entre 51 y 75 años y se caracteriza por una pérdida acelerada de hueso trabecular. La senil tipo II se da en mujeres y varones de más de 70 años como consecuencia de un déficit en la función de osteoblastos, es decir un bajo remodelado óseo, además de factores etiopatogénicos asociado como sedentarismo, inmovilización, pobre absorción intestinal de calcio, entre otros. La osteoporosis secundaria es por consecuencia o manifestación de otras enfermedades o de sus tratamientos (197).

Dentro de los factores de riesgo asociados a la osteoporosis se encuentran: menopausia precoz (déficit estrogénico antes de los 45 años), antecedentes de fracturas previas, historia familiar de osteoporosis, baja ingesta de calcio, baja actividad física, la edad y consumo de alcohol (166) (197).

Según Riggs y colaboradores en el año 2002 (198), el principal desencadenante del desarrollo de la osteoporosis en las mujeres es el inicio de la deficiencia de estrógenos después de la menopausia. Weitzmann y Pacifici en el año 2006 (199), en estudios con roedores ovariectomizados, han sugerido a citoquinas proinflamatorias como mediadores de los efectos del estrógeno sobre la resorción ósea, siendo el TNF- $\alpha$  y la interleucina IL-1b, las citoquinas reguladas por estrógenos más consistentes en los roedores. El mecanismo por el cual la deficiencia de estrógenos provoca la pérdida de hueso sigue siendo poco

conocido (48). La deficiencia de estrógenos conduce a un aumento de la producción de TNF-a por las células T activadas, TNF-a aumenta la formación de osteoclastos y la resorción ósea (48). Por lo tanto estudios muestran un papel importante para TNF-a en la mediación de la pérdida ósea inducida por ovariectomía, usando el bloqueador TNF-a (etanercept) (200).

Otro factor clave, que regula el desarrollo de los osteoclastos, es el activador del receptor ligando de factor nuclear (RANKL), producido por células en el microambiente óseo incluyendo osteocitos y osteoblastos, y, es necesario para la diferenciación de osteoclastos, disminuyendo su apoptosis (201). La deficiencia de estrógenos conduce también al aumento de la producción de RANKL en el microambiente óseo en modelos murinos (200) y estudios en humanos (202) con estrógenos deficientes, muestran una mayor expresión de RANKL en células estromales de médula ósea, células T y B, en comparación con mujeres con estrógenos suficientes (201). En consecuencia, la deficiencia de estrógenos aumenta la producción de RANKL por un número de poblaciones celulares en el microambiente óseo, contribuyendo a aumentar la resorción ósea (201).

La progesterona también puede desempeñar un papel importante en el metabolismo óseo durante pre y postmenopausia (3). Katz y Epstein en 1993 (203) señalaron que la reducción de la densidad ósea después de la menopausia puede ser el resultado de una combinación de; la inhibición de la regulación de los osteoclastos por la reducción de estrógeno y la inhibición de cortisol a través de la reducción de la competencia con la progesterona (3).

En las mujeres posmenopáusicas se han demostrado correlaciones positivas entre los estrógenos y la densidad ósea (204) (205). Otros estudios señalan que esta pérdida ósea sistémica resultaría en pérdida de inserción y de dientes (206) (207) (208). Sin embargo, otras investigaciones no han logrado encontrar una asociación (209) (210) (211) (112).

Para determinar si existe una relación entre osteoporosis y EP en las mujeres postmenopáusicas se requieren de más investigaciones longitudinales (112) (113).

Aunque los estudios disponibles han intentado relacionar la menopausia y postmenopausia con las EP, es importante tener en cuenta que las mujeres menopáusicas y postmenopáusicas que tienen salud gingival, no deben ser consideradas en un riesgo mayor de padecer EP, a pesar de que estas condiciones fisiológicas pueden afectar a la gravedad de la enfermedad actual (6).

Algunas mujeres menopáusicas y postmenopáusicas utilizan terapia hormonal sustitutiva (TSH) para aliviar los síntomas vasomotores asociados con la transición de la menopausia o para prevenir enfermedades crónicas, como la osteoporosis (192).

**Tabla 3-16. Gingivitis asociada a la menopausia (111)**

<b>Cambios en el periodonto durante menopausia y postmenopausia</b>
1. Reducción de la queratinización epitelial
2. Reducción en el flujo de glándulas salivales (Sequedad bucal)
3. Palidez anormal de los tejidos gingivales

### **3.4. Anticonceptivos Orales**

#### **3.4.1. Historia de los anticonceptivos orales**

El desarrollo de la anticoncepción mediante píldoras anticonceptivas fue el resultado del trabajo de varios químicos, biólogos, investigadores y defensores de los derechos reproductivos (212).

En 1931, Haberlandt propuso la administración de hormonas para el control de la natalidad (213). El descubrimiento de las propiedades progestacionales ocurrió en el año 1951, cuando se creó la noretindrona (212), que se formó a partir de la eliminación del carbono 19 de la etistona, la cual es una forma oralmente activa de la testosterona (212). Estos derivados progestacionales fueron designados como 19 nortestosteronas (212). Los derivados de la 19 nortestosterona se utilizaron en

las tres primeras generaciones de anticonceptivos orales combinados (COC) (212).

El desarrollo de los primeros agentes orales que contienen estrógenos y progestinas fue encabezado por George Pincus y el médico John Rock, en conjunto con los defensores de los derechos de las mujeres Margaret Sanger y Katherine McCormick (212). John Rock, ginecólogo de Harvard, que inicialmente se opuso a la anticoncepción, pero declinó por la creciente población, que cada vez era mayor (5).

La píldora anticonceptiva se introdujo en los Estados Unidos y en Gran Bretaña, en el año 1957, para su comercialización en el tratamiento de condiciones ginecológicas e irregularidades menstruales (212).

En el año 1960, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la primera píldora anticonceptiva utilizada para la anticoncepción (214), la cual era comercializada con el nombre de Enovid y tenía 9,85 mg de progestina noretinodrel y 150 µg de mestranol al día (215). Este anticonceptivo presentaba mayores concentraciones de estrógenos y progestágenos en comparación con los usados en la actualidad (216). Debido a estas altas dosis, se asoció con efectos secundarios como: náuseas, dolor de cabeza, aumento de peso y episodios de tromboembolismo venoso (TEV) (216).

En el año 1970, en Estados Unidos, eran casi seis millones de mujeres casadas en edad reproductiva y que estaban usando anticonceptivos orales (más de una de cada cinco mujeres) (5).

Si bien, la mayoría de las píldoras de los años 60 y principios de los 70 contenían dosis de 50 µg de etinilestradiol, el 80% de las píldoras, a finales de los años 80, contenían dosis más bajas (212). La dosis de mestranol utilizada se redujo en la década del 60, y, en la década del 70; se cambió por etinilestradiol (EE) (215). Las dosis de estrógeno y progestina se disminuyeron, debido a que no se redujo la

eficacia anticonceptiva (217). Además, podría disminuir el riesgo de TEV y eventos cardiovasculares (218).

Según la División de Población de las Naciones Unidas del Departamento de Asuntos Económicos y Sociales, en el año 2009, la píldora anticonceptiva era la tercera forma de anticoncepción más utilizada en el mundo, después de la esterilización femenina y los dispositivos intrauterinos (5). Al menos 100 millones de mujeres en todo el mundo usan COC (217) y, actualmente, es la forma de anticoncepción más usada en Estados Unidos (219).

### **3.4.2. Tipos de Anticonceptivos Orales**

La utilización de un método anticonceptivo, ya sea hormonal o mecánico, tiene por objetivo prevenir un embarazo no deseado, durante un periodo de tiempo determinado y de forma reversible, a diferencia de la esterilización femenina (213). El método anticonceptivo ideal debería ser completamente eficaz y de perfecta tolerancia, preservando la fertilidad futura (213).

Existen diferentes métodos anticonceptivos hormonales, que utilizan distintas vías de administración, y dentro de los cuales encontramos (220):

- Métodos anticonceptivos combinados de estrógeno y progestágeno:
  - Anticonceptivos combinados orales
  - Anticonceptivos combinados inyectables mensuales
  - Anticoncepción combinada en anillo vaginal y parche transdérmico
- Métodos anticonceptivos de progestágeno solo:
  - Anticonceptivos orales de progestágeno solo
  - Progestágeno inyectable de acción prolongada
  - Implantes subdérmicos de acción prolongada
  - Anillo vaginal de progesterona
- Anticoncepción hormonal de emergencia:
  - Píldoras de levonorgestrel
  - Píldoras combinadas de estrógeno y levonorgestrel

Esta revisión bibliográfica se basará principalmente en el uso de los anticonceptivos orales combinados.

La anticoncepción oral, disponible actualmente, hace posible elegir entre formulaciones basadas en estrógenos y progestinas, es decir; COC, y aquellas que contienen sólo una progestina (POP) (216). Ambos anticonceptivos orales ofrecen una regulación segura, eficaz y reversible de la fertilidad (218).

### **3.4.3. Anticonceptivos orales combinados**

Los anticonceptivos orales combinados (COC) son las píldoras anticonceptivas orales más comúnmente prescritas (219). Cada píldora activa contiene estrógeno y progestágeno (214).

Los COC han evolucionado producto de los avances científicos, los que generaron un mejor conocimiento de las propiedades bioquímicas de las hormonas esteroideas y de sus efectos fisiológicos (212).

Las formulaciones de COC difieren de las siguientes maneras: (1) concentración de estrógeno, (2) tipo y concentración de progesterona, (3) formulaciones monofásicas versus multifásicas, y (4) proporción de píldoras hormonales inactivas (placebo) y activas (214).

Los anticonceptivos orales se han clasificado en "generaciones"; primera, segunda, tercera y cuarta (217). Estos términos pueden referirse al momento de la introducción de un nuevo producto, tanto respecto a cambios en la dosis de estrógeno, como; en el tipo de progestina usada, también, se refieren a la estructura del anillo de carbono del que la progestina deriva (estrano o gonano) y a veces, carecen de una definición clara (217). La misma formulación puede clasificarse en diferentes generaciones según los diversos estudios (217).

Para propósitos de esta revisión, los productos de primera generación incluyen los aprobados para su comercialización en Estados Unidos antes de 1973, los de segunda generación; aprobados entre 1973-1989, los de tercera generación;



aprobados en Estados Unidos o Europa, entre 1990-2000 y los de cuarta generación; aprobados en Estados Unidos después del año 2000 (217).

### **Anticonceptivos orales combinados de primera generación**

La primera generación de COC, fue desarrollada en los años 60 (5). Los productos con 50 µg o más EE, entran en esta categoría (212). Las progestinas contenidas en la primera generación, eran miembros de la familia de la noretindrona: noretindrona, noretinodrel, acetato de noretindrona y diacetato de etinodiol (5). Estas progestinas tienen potencia más baja y son componentes comunes en las formulaciones genéricas de COC (212).

Los anticonceptivos orales de primera generación utilizaron una concentración muy alta de estrógeno, como principal medio de anticoncepción (5), esto se asoció a efectos adversos inaceptables, con un mayor riesgo de desarrollar: trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, trombosis cerebral y coronaria (5).

### **Anticonceptivos orales combinados de segunda generación**

Las preocupaciones sobre los efectos no deseados de los primeros COC, condujo a mediados del año 70, al desarrollo de la segunda generación (5), la cual contenía concentraciones hormonales más bajas, en un intento por reducir el riesgo de efectos adversos inaceptables (5).

Estas píldoras se caracterizan por su contenido de 35 µg o menos de EE, y el uso de levonorgestrel (LNG), norgestimato o un noretindrona relativo para el componente progestágeno (212). LNG es el isómero activo de norgestrel (215).

Norgestrel y LNG son más potentes que las progestinas anteriores (212). Debido al aumento de la potencia, los progestágenos de segunda generación tienden a ejercer más actividad androgénica y efectos secundarios relacionados (212).

LNG es probablemente la progestina más utilizada en los COC modernos (5).

### **Anticonceptivos orales combinados de tercera generación**

En la década del 90, se desarrolló una tercera generación de anticonceptivos orales (5), en los intentos por reducir la actividad androgénica de todas las progestinas anteriores (212). Efectos adversos androgénicos, tales como: el hirsutismo y el acné, se asociaban con la primera y la segunda generación de COC (5).

Estas nuevas progestinas: desogestrel (DSG) y gestodeno (GSD) (212), son menos androgénicas (215) y este efecto es potenciado por el aumento de la estimulación de los receptores de estrógenos (212). Sin embargo, están asociadas con un aumento en el riesgo de TEV, de 1,5 a 1,8 veces más, en comparación con las formulaciones que contienen noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol o LNG (217).

### **Anticonceptivos orales combinados de cuarta generación**

Las píldoras de cuarta generación contienen a las progestinas: drospirinona (DRSP) y dienogest (DNG), que son algo "anti-androgénicas" (215). Su actividad antiandrogénica puede conducir a efectos no deseados, ya mencionados, como; hirsutismo y acné. Su actividad antimineralocorticoide equilibra los efectos estimulantes de la aldosterona y de los estrógenos, con lo que se reduce, potencialmente, la retención de agua y el aumento de peso (212).

Dienogest es una progestina derivada de 19-nortestosterona, pero difiere, en cuanto a estructura, de las otras progestinas de su clase (212). El grupo  $17\alpha$ -etinilo, típico de muchos derivados de 19-nortestosterona, se reemplaza por un grupo  $17\alpha$ -cianometilo en DNG (212). DNG ejerce un fuerte efecto progestacional en el endometrio, pero a diferencia de otros derivados de 19-nortestosterona, se caracteriza por efectos antiandrogénicos generales (212).

La DRSP es un análogo de la espironolactona y tiene perfiles bioquímicos y farmacológicos similares a la progesterona endógena (212). Además, tiene actividad antimineralocorticoide y antiandrogénica (212). Al igual que con las

progestinas de tercera generación, su posible mayor riesgo de TEV, es una área de controversia para la utilización de esta generación de anticonceptivos (212).

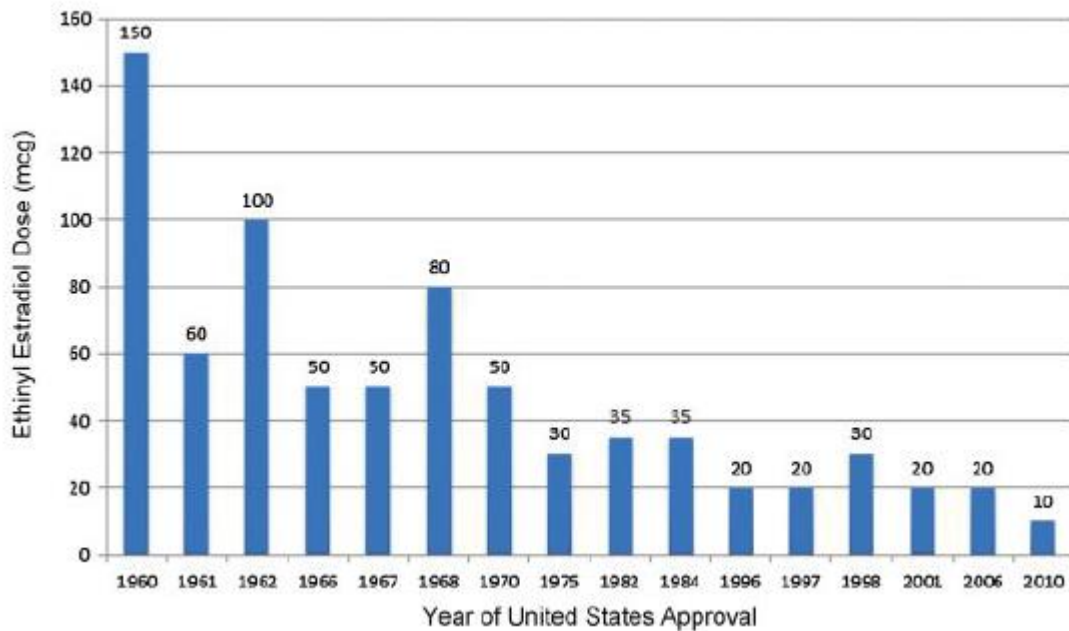


Figura 3. Reducción de la dosis de estrógeno en los productos anticonceptivos orales con el tiempo (212).

### **El anticonceptivo oral combinado de los tiempos modernos**

El EE se ha mantenido como el estrógeno más utilizado en los COC con esteroides desde los años 70 (215). Los COC que están ahora en el mercado contienen estrógenos en forma de EE y, con menos frecuencia; mestranol (217).

Para reducir los riesgos en salud y los efectos negativos asociados con los COC, se han desarrollado nuevos regímenes de administración a lo largo de los años (216). Los primeros regímenes eran, generalmente, monofásicos (216). En los compuestos monofásicos las dosis de estrógeno y progesterona se mantienen fijas durante todo el ciclo (213).

En los años ochenta, se introdujeron formulaciones bifásicas y trifásicas, para reducir la dosis total de esteroides en cada ciclo y también para imitar las fluctuaciones fisiológicas (216). Cuando existen dos secuencias de dosificación (dosis más alta de progesterona en la segunda fase) y 3 fases de dosificación (intenta imitar el ciclo natural, con tres fases distintas de subida de dosis de progesterona), se habla respectivamente de píldora combinada bifásica o trifásica (213) (221). La mayoría tiene 3 semanas consecutivas de píldoras hormonales activas y luego viene una semana con píldoras inactivas (214).

Los anticonceptivos multifásicos son altamente eficaces cuando se usan correctamente y proporcionan un excelente control del ciclo, en la mayoría de las mujeres (216). Sin embargo, dos estudios compararon los regímenes bifásicos y trifásicos con monofásicos, y no encontraron evidencia suficiente sobre las ventajas clínicas significativas en términos de seguridad y eficacia de las píldoras multifásicas (216).

Las modificaciones en los regímenes de COC, tienen el objetivo de reducir la frecuencia y/o la duración de las menstruaciones y minimizar el riesgo de efectos secundarios como: la migraña menstrual o intermenstrual y la dismenorrea (216).

El primer COC con un intervalo libre de hormonas (HFI) se introdujo a finales de los años 90 (216). Posteriormente se introdujeron regímenes con 24 días de estrógenos y progestinas seguidos de 4 días de placebo (régimen 24/4), con el objetivo de reducir los síntomas de la menstruación y permitir una hemorragia más corta y ligera, en comparación con los regímenes tradicionales 21/7 (216).

Otro régimen es el COC de ciclo extendido, con 84 días de estrógenos y progestinas, seguido de 7 días con placebo o sólo estrógenos en dosis bajas (régimen 84/7) y, por lo tanto, sólo cuatro hemorragias al año (216). La FDA la aprobó en el año 2003, con 30µg de EE y 150 µg de LNG (212). Estudios clínicos mostraron que estos ciclos prolongados son tan eficaces en la prevención de los embarazos, como regímenes tradicionales y dan mejores resultados, en cuanto a los síntomas menstruales (216). Sin embargo, las mujeres que usaban el régimen 84/7 reportaron frecuentes episodios de manchas después del cuarto ciclo (216).

El uso de una formulación estándar de COC, de 28 días tomando solo las 21 píldoras activas y omitiendo las píldoras inactivas, otorga los mismos efectos (212).

La dosis de EE se ha reducido gradualmente a lo largo de los años, actualmente se dispone de pastillas que contienen 35, 30, 20, 15 y 10  $\mu\text{g}$  (216). Ésta disminución fue facilitada por el desarrollo de progestinas con alta actividad antigonadotrófica y, en parte, gracias a los nuevos regímenes de administración (216).

Dosis extremadamente bajas de EE, como 20  $\mu\text{g}$ , pueden asegurar una supresión de la actividad ovárica, si están asociadas con progestinas que tienen una alta actividad antigonadotrófica (216). Las formulaciones con EE de 20  $\mu\text{g}$  son, probablemente, tan eficaces como 35  $\mu\text{g}$ , y además, reducen los efectos estrogénicos, como: náuseas, hinchazón y sensibilidad mamaria (222). Sin embargo, puede haber un aumento en la hemorragia no programada (222).

La dosis más baja de estrógeno, actualmente utilizada en anticoncepción oral, es de 15 microgramos de EE (216). La eficacia anticonceptiva de esta formulación se debe a la asociación con GSD (60  $\mu\text{g}$ ), una progestina con alta actividad antigonadotrófica, y porque se administra durante 24 días en lugar de 21, con un HFI más corto (216).

Una dosis se considera baja al tener 35  $\mu\text{g}$  igual o menor de EE (5). La mayoría de las píldoras que se utilizan actualmente contienen de 20 a 35  $\mu\text{g}$  de EE (212). Las que contienen LNG o noretisterona en combinación con 35 microgramos o menos de EE, se considera de primera línea (222). El inicio clásico consiste en una píldora con 30  $\mu\text{g}$  de EE o menos y un progestágeno de segunda generación, ya que el riesgo de TEV pareciera ser menor, al utilizar un progestágeno de segunda generación en comparación con los de tercera generación (213).

Las composiciones más recientes de píldoras anticonceptivas orales contienen sólo 90  $\mu\text{g}$  de progestina, una reducción significativa de la dosis original de 9,85 mg de noretinodrel, en los años 60 (5).

El componente más relevante de la acción de ciertas progestinas se relaciona con su androgenicidad (215). La síntesis de progestinas menos androgénicas ha sido la tendencia del desarrollo de esteroides en los anticonceptivos (215). Sin embargo, su uso puede causar daño, ya que no pueden inhibir el efecto coagulante del EE en el mismo grado que las progestinas más antiguas y androgénicas, por lo que podrían aumentar los eventos TEV, más que los agentes que contienen LNG (215). Debido a eso la importancia de evaluar el perfil de seguridad del paciente, para saber si es que puede usar COC o si es que presenta alguna contraindicación a los estrógenos (214).

Los desarrollos más recientes, que pueden mejorar la seguridad y la eficacia de la píldora COC, incluyen el uso de estradiol en lugar de EE y el desarrollo de píldoras de uso continuo o extendidas (222). La tolerancia metabólica y vascular sería mejor con este tipo de estrógeno (213).

### **Farmacología**

Los COC contienen dos componentes: un estrógeno y una progestina (213). El equilibrio entre estrógenos y progestágenos depende de la dosis y de la composición de estas dos hormonas (213). Esta variación induce ambientes hormonales muy diferentes (213).

### **Estrógenos**

La mayoría de los COC utiliza EE como componente de estrógeno, o menos frecuente; mestranol o valerato de estradiol (E2V) (212).

El estradiol es el estrógeno natural más potente, así como el más importante secretado por el ovario (221), pero su actividad y potencia se reducen, en gran medida, cuando se ingiere por vía oral (212). En 1938, se descubrió que la adición de un grupo etilo en la posición 17, conferiría actividad oral al estradiol (221). El otro estrógeno es el mestranol y ambos se consideran fármacos al ser diferentes al estradiol natural (E2) (221).

El mestranol es más débil que el EE (221), ya que no se une al receptor estrogénico celular, sin antes convertirse primero en EE, para lograr actividad biológica (212). El EE es el estrógeno activo en sangre para ambos (221).

Muchas de las investigaciones actuales se centran en el desarrollo de productos que utilizan estradiol como componente de estrógeno, lo que resulta en una píldora recientemente comercializada que contiene E2V (212). Estas investigaciones basaron sus esfuerzos en que el estradiol, al ser un estrógeno natural, conferiría menos efectos secundarios y mejoraría la tolerancia (212).

El E2 experimenta un efecto de primer paso en el sistema citocromo P450 (CYP) 3A del hígado, lo que conduce a la formación de sus metabolitos: estrona, sulfato de estrona y glucurónido de estrona (216). Aproximadamente el 95% de la dosis oral se metaboliza antes de entrar en la circulación sistémica. La vida media de E2 en plasma es de ~ 2,5 h, mientras que la vida media terminal es de ~ 13-20 h, depende de la circulación enterohepática y de los niveles de metabolitos de sulfato y glucurónido de circulación (216). Se elimina principalmente en la orina y alrededor del 10%; en las heces (216).

El primer estrógeno natural introducido en la anticoncepción hormonal fue el E2V asociado con DNG, en un nuevo régimen cuadrifásico, en el que la dosis de estrógeno y progestina siguió el patrón fisiológico del ciclo ovárico y endometrial, durante 26 días más 2 días de placebo (216).

Las cuatro fases hormonales COC que contiene E2V / DNG se extienden durante 28 días, de esta forma: 3 mg de E2V durante 2 días; 2 mg de E2V + 2 mg de DNG durante 5 días; 2 mg de E2V + 3 mg de DNG durante 17 días; 1 mg E2V por 2 días y placebo durante 2 días (216).

Tras la administración oral, el E2V es un profármaco en el que la cadena lateral de valerato de la molécula se separa, para formar 17 beta - estradiol y ácido valérico (212). El estradiol se metaboliza posteriormente a estrona y sulfato de estrona (212). Un miligramo de E2V es equivalente a 0,76 mg de 17-estradiol (212).

Recientemente, E2 (1,5 mg) se asoció con acetato de nomegestrol (2,5 mg), en una formulación monofásica con un régimen de 24/4 días (216). Esta formulación también fue mejor tolerada a nivel metabólico y con parámetros de coagulación (216). También proporciona una buena eficacia anticonceptiva y un buen control del ciclo, aunque ha habido poca experiencia práctica de su uso (216).

El EE contiene un grupo etinilo en la posición 17 de la molécula de estradiol, esto provoca un aumento en su potencia después de la administración oral (212). El metabolismo de EE es similar al estradiol endógeno, es decir, sufre oxidación en varios átomos de carbono (212). Tras la administración oral, el 90% de EE se absorbe desde el tracto gastrointestinal superior, lo que puede demorar entre una y dos horas (212). Luego sufre una reacción de oxidación, en diversos carbonos en el núcleo esteroide, en forma de 2-hidroxilación y 16-hidroxilación (218). Después de la absorción, el EE se metaboliza en los sulfatos 3 y 17, que sufren una desconjugación parcial a EE durante la circulación enterohepática (218).

EE ejerce un efecto más fuerte que el E2 en los marcadores dependientes de estrógenos, como las proteínas del hígado (218). Esto se ha relacionado con el grupo 17a-etinilo del EE, el cual impide la inactivación de la molécula y da como resultado un metabolismo lento y un efecto hepático más pronunciado de EE en comparación con E2 (218).

### **Progestágenos**

Los progestágenos que se utilizan en COC derivan, principalmente, de la 19-nortestosterona (noresteroides) (213).

Los progestágenos derivados de noretisterona forman la primera generación. Los progestágenos de segunda generación corresponden a norgestrel y LNG. Los progestágenos de tercera generación corresponden al DSG y el GSD (213).

LNG es el enantiómero levógiro hormonalmente activo de norgestrel (derivado de nortestosterona). LNG se une al receptor de progesterona (PR) con alta afinidad, pero no, a los receptores de estrógenos y no tiene actividad estrógena intrínseca



(216). Inhibe fuertemente la secreción de gonadotropina (216) y no presenta efecto glucocorticoide, mineralcorticoide o antimineralocorticoide, y, como no se ve afectado por el efecto hepático de primer paso, ofrece una biodisponibilidad del 100% de la dosis administrada. Es hidrolizada por el hígado y eliminada después de la conjugación con ácido glucurónico (216).

GSD es una progestina de tercera generación, derivado de la 19-nortestosterona y para ejercer efectos biológicos, primero debe convertirse en 3-ceto-DSG (216). No presenta efectos androgénicos residuales significativos, tiene una ligera actividad mineralcorticoide y una excelente actividad anti-estrógeno. Dado que prácticamente no tiene efecto hepático de primer paso, GSD tiene una biodisponibilidad del 100% (216).

DSG es una progestina altamente eficaz con baja actividad androgénica y alta actividad antigonadotrófica (216).

DRSP es un derivado de 17 $\alpha$ -espirolactona y tiene una estructura molecular muy diferente de otras progestinas (216). Se caracteriza esencialmente por tener una fuerte afinidad por los receptores de PR (216). Es un antagonista de la aldosterona y tiene un efecto natriurético, oponiéndose al efecto retención de sodio del EE (216). Es por esto, que puede ayudar a prevenir la retención de agua, el aumento de peso y de presión arterial, algunas veces asociado con el uso de anticonceptivos orales (216). No tiene efectos androgénicos, estrogénicos, glucocorticoides y antiglucocorticoides, pero sí, una fuerte actividad anti-mineralcorticoide, con una afinidad por los receptores de mineralcorticoides 5 veces mayor, que la por aldosterona (216).

### **Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados**

El principal mecanismo de acción de COC, consiste en la inhibición de la ovulación (212), y de allí deriva su denominación como “anovulatorios” (220), esto debido al efecto antigonadótropo del componente progestágeno y, en menor medida, del

estrógeno, que da como resultado la ausencia del peak de las hormonas LH y FSH (213).

Las progestinas inhiben la ovulación directamente, bloqueando la liberación de gonadotropina (212). Además, provocan engrosamiento del moco cervical, evitando así el ascenso de los espermatozoides en la cavidad uterina y en los oviductos (215).

### **Beneficios de los anticonceptivos orales combinados**

La mayoría de las mujeres consumen COC para prevenir el embarazo, sin embargo hay un 14% que las usan para otro fin (219). Estos beneficios, en ocasiones, pueden ser la principal indicación para su uso (5).

Dentro de los beneficios principales se encuentran: (5) (220)

- Reducción del riesgo de presentar cáncer de endometrio y ovario
- Reducción del riesgo de embarazo ectópico
- Mejoría en la mayoría de trastornos del ciclo menstrual: alivio dismenorrea, síntomas premenstruales, reducción y regulación de sangrados uterinos y de anemia ferropriva, menos desórdenes sebáceos: acné.
- Disminución del riesgo de presentar quistes ováricos funcionales
- Disminución del riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica
- Reducción del riesgo de desarrollar fibromas uterinos

Los trastornos del sangrado menstrual se manifiestan en una amplia gama de formas (216). La hemorragia uterina anormal es el término utilizado para describir cualquier desviación de la “menstruación normal” o de un patrón de ciclo menstrual normal (216). Las características claves de este trastorno es la frecuencia, cantidad de fluido y duración del fluido (216).

La disminución de los niveles de estrógeno, antes del período menstrual, se asocia con síntomas premenstruales, tales como: dolor de cabeza, cambios de humor, hinchazón, calambres, náuseas y tensión de los senos (216). Sin embargo,

la administración de anticonceptivos orales disminuye la incidencia y gravedad de estos síntomas (216) (222).

Uno de los beneficios no anticonceptivos más conocidos y documentados de la píldora, es la reducción o eliminación de la dismenorrea, dolor asociado con la menstruación que implica malestar físico y con considerable efecto psicosocial (216). La patogénesis de la dismenorrea depende de la cascada de ácido araquidónico, el cual mediante la producción de prostaglandinas, aumenta la contracción uterina y el dolor asociado (216). Además, de la vía del ácido araquidónico, hay otro factor que influye en la musculatura uterina; el óxido nítrico, cuya producción aumenta la relajación muscular. Los estrógenos pueden actuar como donantes de óxido nítrico (216).

El uso a largo plazo (>5 años) de los COC ofrece efectos protectores contra el cáncer endometrial y ovárico (214). Existe una reducción del 50% del riesgo de contraer cáncer de endometrio en las mujeres que han usado COC, en comparación con aquellas que nunca los han utilizado (219). Reduce el cáncer de ovario en un 27% y disminuyen el riesgo de cáncer de colon en un 18% (219).

El hiperandrogenismo puede manifestarse con hirsutismo, acné y alopecia (216). El hirsutismo consiste en la presencia de pelo terminal en la cara y/o el cuerpo en un patrón andrógino (216). Solo algunas formulaciones tienen indicaciones para el tratamiento del acné y el hirsutismo (219).

Los COC mejoran los tratamientos del síndrome premenstrual (PMS) y del trastorno disfórico (212). El síndrome premenstrual (PMS) se define como la recurrencia de los síntomas psicológicos y físicos desde el final de la fase luteal hasta la menstruación. En ausencia de cualquier patología orgánica (216). La incidencia de PMS varía de 3% a 30% y parece afectar particularmente a mujeres entre 20 y 35 años de edad. El tipo y la intensidad de los síntomas es variable, algunas mujeres que se ven afectadas por cambios hormonales más que otros (216). Cuando los síntomas psicológicos interfieren con la vida cotidiana y las relaciones, el síndrome se llama trastorno disfórico premenstrual (PMDD) (216).

La elección de progestina también es relevante para el PMS. Diferentes estudios han demostrado que las píldoras que contienen DRSP son útiles para atenuar el SPM (216). De hecho, las propiedades antimineralocorticoide de DRSP inhiben la retención de agua, reduciendo los síntomas premenstruales correlacionados (216). Una revisión reciente en la base de datos de Cochrane sugiere que una píldora que contenga 3 mg de DRSP y 20 µg de EE puede ser una solución válida para las mujeres con PMDD (216).

**Tabla 3-17: Beneficios no anticonceptivos de los COC (214).**

<p><b>Relacionados con la menstruación</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>◦ Mejoran la dismenorrea</li><li>◦ Disminución del flujo sanguíneo menstrual</li><li>◦ Regulación del ciclo menstrual</li><li>◦ Reducción de los síntomas del síndrome premenstrual</li><li>◦ Reducción de los síntomas del trastorno disfórico premenstrual</li></ul> <p><b>Hematológico</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>◦ Disminución de la anemia ferropénica</li></ul> <p><b>Prevención de cáncer</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>◦ Disminución del riesgo de cáncer endometrial</li><li>◦ Disminución del riesgo de cáncer de ovario</li></ul> <p><b>Dermatológico</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>◦ Mejora del Acné (con ciertas formulaciones de COC)</li><li>◦ Mejora el hirsutismo (con ciertas formulaciones de COC)</li></ul> <p><b>Ovario</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>◦ Prevención de quistes ováricos</li><li>◦ Alivio de Mittelschmerz (dolor ovulatorio)</li></ul>
--

## **Efectos adversos**

A pesar de la utilidad de los anticonceptivos orales para la prevención del embarazo no deseado, al igual que como cualquier droga exógena o xenobiótico, presentan efectos secundarios (215).

Los efectos secundarios de los COC, pueden dividirse en efectos menores (más frecuentes) y mayores (menos frecuentes) (215). Además pueden clasificarse en

aquellos relacionados con el componente estrógeno y los relacionados con el componente de progestina (215).

Los efectos secundarios menores atribuidos al estrógeno son; sensibilidad en los senos, hinchazón y retención de líquidos (215). Los efectos secundarios menores atribuidos a la progestina son; dolor de cabeza, aumento de peso, acné y cambios de humor (215).

El sangrado irregular es también un efecto secundario conocido (215). La solución la debe evaluar el medico pero podría ser cambiar a una formulación con dosis más altas de esteroides (215). La mayoría de los efectos secundarios de los anticonceptivos orales combinados son leves y desaparecen con el tiempo o al cambiar a otra formulación (219).

La reducción de la dosis de EE a 20 µg tiene un pequeño efecto sobre el control del ciclo, mientras que la reducción de la dosis a 15 µg tiene mayores repercusiones (216). En un estudio control que comparó una formulación que contenía 20 µg de EE y DSG y la otra tenía 15 µg de EE y DSG. Se observó manchado en el 14% y el 11% de los ciclos, respectivamente. Sin embargo, el inicio de la amenorrea fue mayor con la formulación de 15 µg que con la dosis más alta. Por lo tanto, la reducción de EE está asociada con una baja incidencia de efectos secundarios. La tensión de los senos, el dolor de cabeza y las náuseas en particular son mucho menos frecuentes en las mujeres que toman formulaciones de dosis muy baja (216).

Dentro de los efectos adversos mayores, se encuentran: Enfermedades del sistema circulatorio (infarto al miocardio, accidente vascular cerebral, HTA, enfermedad tromboembólica), cáncer de mama y cérvico uterino, enfermedades hepáticas (ictericia colestásica, adenomas hepatocelulares benignos) (220). Es raro que den en jóvenes y ocurren con muy baja frecuencia, las mujeres mayores de 40 años con hipertensión y fumadoras tienen mayor riesgo de padecer estos efectos adversos mayores (220).

## **Toxicidad**

Si un paciente toma demasiadas píldoras anticonceptivas al mismo tiempo, las complicaciones más probables serán; dolor de cabeza severos, náuseas y vómitos. No hay antídoto para tratar esta condición, solo el tratamiento de los síntomas con antieméticos y analgésicos (219). Sin embargo, si el paciente tiene mayor riesgo de contraer un tromboembolismo venoso, se puede considerar el uso de un medicamento temporal y profiláctico como un anticoagulante (219).

## **Contraindicaciones de los anticonceptivos orales combinados**

El riesgo de TEV aumenta en las mujeres que consumen COC, en comparación con las mujeres que no están embarazadas y que no consumen hormonas (219). Sin embargo, el riesgo es menor que si la mujer estuviese embarazada o en periodo inmediato postparto (222).

Debido a esto, un clínico antes de prescribir un COC debe preguntarle al paciente acerca de sus antecedentes personales y familiares de TEV, antecedentes de migraña con aura e historial de hipertensión (214). Además, todas las usuarias de COC deben someterse a una revisión de la presión arterial antes de iniciar su uso y periódicamente después (217).

Las mujeres con antecedentes de TEV, cardiopatía isquémica conocida, migrañas con auras, antecedentes de cáncer de mama o de endometrio, con cardiopatía valvular, HTA no controlada y fumadoras con más de 35 años no deben usar COC (219).

El fumar causa 1,4 a 3,3 veces el aumento del riesgo de TEV. La combinación del uso de COC y el consumo de tabaco aumenta aún más este riesgo, dando lugar a un aumento del riesgo de TEV de 8,8 veces (214).

Las mujeres que son obesas y que consumen estrógenos, tienen un riesgo mayor de TEV en comparación con mujeres con índice de masa corporal (IMC) normal que estén consumiéndolos (214). A las mujeres obesas que reciben COC, se les

debe educar acerca de lograr un IMC más saludable, para así disminuir el riesgo de TEV (214).

En el año 2000, la OMS, publicó directrices para que los clínicos pudiesen clasificar a los pacientes según el riesgo que presentaban al empezar a utilizar COC (217).

Cuando una condición se ha clasificado categoría 4 para un método anticonceptivo, nunca debe ser usado por personas que presenten esa condición (220).

Una mujer con condición 3 y que requiere el uso de un anticonceptivo en particular, necesita de una evaluación clínica cuidadosa, considerando la severidad de la condición y la disponibilidad y aceptabilidad de un método alternativo (220). El método clasificado en categoría 3 no debe ser usado, salvo que otros anticonceptivos más adecuados no estén disponibles o no sean aceptables, es decir, es el método de última elección y, si fuese imprescindible usarlo, la mujer requiere de un seguimiento especial (220).

La clasificación de un método en categoría 2 no implica una restricción para su uso pero debe considerarse en la selección del método ya que otras opciones pueden ser mejores para esa condición o se requiere un seguimiento especial (220).

Las condiciones clasificadas en categoría 1, no representan un riesgo para el uso del anticonceptivo y puede usarse siempre, sin restricciones (220).

La OMS recomienda que las mujeres con factores de riesgo para las trombosis venosas o arteriales, no deben consumir COC (215).

Cuando se prescribe un COC, es importante examinar las condiciones comunes de las categorías 3 y 4 las que pueden representar contraindicaciones para el uso de estrógenos, dependiendo de la categoría en la que se encuentre el paciente (214).

En general, en una mujer joven y sin factores de riesgo, el tipo de anticoncepción más utilizado es la píldora combinada de estrógenos y progesterona (213).

El riesgo de TEV parece ser mayor para los usuarios de preparaciones con progestinas más nuevas, es decir, DSG, GSD y DRSP. Esto se debe probablemente a diferencias entre la capacidad de diferentes progestinas para equilibrar el riesgo de TEV dependiente de estrógenos y no un efecto de la progestina por sí mismo (216).

Para las píldoras basadas en la DRSP, la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) decidieron recientemente que el folleto que acompaña a los paquetes de este COC debe incluir información sobre el riesgo asociado de TEV (216).

**Tabla 3-18. Condiciones categorías 3 y 4 de la OMS (214).**

<b>Condiciones categoría 3</b> (uso del método generalmente no recomendado)	<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Hipertensión controlada adecuadamente</li><li>◦ Trombosis venosa superficial (aguda o historia)</li><li>◦ Antecedentes de trombosis venosa profunda (TVP)</li><li>◦ con recurrencia de bajo riesgo TVP/ pulmonar embolismo (PE)</li><li>◦ Uso de ciertos anticonvulsivos</li><li>◦ Tratamiento antirretroviral (ARV) con fosamprenavir</li></ul>
<b>Condiciones categoría 4</b> (el riesgo para la salud asociado con el uso del método es inaceptable)	<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Mutación trombogénica conocida</li><li>◦ TVP aguda</li><li>◦ Antecedentes de TVP, mayor riesgo de TVP/EP recurrente</li><li>◦ Postparto menor a 21 días</li><li>◦ Migraña con aura</li><li>◦ Hipertensión no controlada</li><li>◦ Lupus con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos</li><li>◦ Cirugía mayor con inmovilización prolongada</li><li>◦ Adenoma hepatocelular</li><li>◦ Antecedentes personales de accidente cerebrovascular</li><li>◦ Cardiopatía valvular complicada</li></ul>

#### **3.4.4. Anticonceptivos orales con solo progestinas**

La píldora de sólo progestina (POP), frecuentemente llamada "mini pill", es un anticonceptivo oral que contiene progestina sola, sin un componente de estrógeno (212). Los preparados que contienen solo progestina (linestrenol, noretindrona, levonorgestrel o desogestrel) se prescriben a mujeres en periodo de lactancia y a



pacientes con intolerancia o contraindicación para el uso de estrógenos (223). Además de mujeres con hipertensión grave, historia de tromboembolismo venoso o antecedentes de accidente cerebrovascular (212).

Estos progestágenos se prescriben en dosis muy bajas y se deben administrar de forma continua (213). Es decir, se toman todos los días sin un intervalo sin píldora como lo que ocurre con los anticonceptivos orales combinados (215). El producto POP contiene 28 días de píldoras hormonales activas y no tienen una semana de placebo (214). Muchos pacientes están familiarizados con el envase tradicional de ACO (214). La mayoría tiene 3 semanas consecutivas de píldoras hormonales activas seguidas por 7 días de píldoras de placebo (214).

Su acción anticonceptiva es más bien periférica (213). Las píldoras de progestina funcionan principalmente a través del espesamiento del moco cervical, de este modo previenen la penetración del espermatozoide, además reducen la ovulación en grados variables, reducen la actividad de los cilios en las trompas de Falopio y alteran el endometrio (214). Los métodos sólo de progestina se asocian con sangrado irregular (5) (215).

Los efectos secundarios comunes de los POP, incluyen; amenorrea intermitente y manchas irregulares (214).

Las usuarias de DSG tienen inhibición mayor de la ovulación en comparación con las usuarias que utilizan LNG, sin embargo, presentan una mayor frecuencia de sangrado irregular (215). Debido a esto las mujeres que utilizan píldoras de progesterona DSG presentan una mayor tasa de interrupción (215).

### **Decidir entre anticonceptivos orales combinados o las píldoras solo de progestina**

Los COC son generalmente favorecidos debido a que no tienen un horario tan estricto, aunque también hay pacientes que tienen contraindicación para el uso de medicamentos que contengan estrógeno (214).

Tanto los POP como los COC requieren dosis diarias. Sin embargo, las POP requieren una dosificación más exacta en términos de la hora que se toma cada día, para poder mantener la eficacia anticonceptiva, es por esto que la mayoría de los clínicos tratan de evitar este método en los adolescentes como una forma primaria para el control de la natalidad (214). Sin embargo, los POP pueden ser la única opción disponible para algunos pacientes (214).

El riesgo de TEV varía con la dosis de estrógeno y con el tipo de progestágeno (222).

Una relación riesgo beneficio favorable se aplica para todas las mujeres sanas que usen anticonceptivos orales que contienen una dosis baja de estrógeno (menos de 50 µg) (217). Las píldoras con más de 50 µg de EE, tienen un mayor riesgo de TEV (222).

#### **3.4.5. Anticonceptivos orales en Chile**

La primera píldora que llegó a Chile fue Anovlar en año 1962 (224). Esta píldora se comercializó en un contexto peculiar, Chile era un país inminentemente católico y la Iglesia se opuso desde el principio al control de la natalidad (224). Sin embargo, en Chile existía un alto número de muertes maternas por aborto (224).

En el año 1964 la mortalidad materna en Chile, era la más alta de toda América (225). En 1 año morían alrededor de 870 mujeres por causas relacionadas con el embarazo o parto y de ellas, 360 morían debido a las complicaciones de un aborto realizado en condiciones de riesgo como producto de un embarazo no planeado (225). Estas cifras han ido disminuyendo a lo largo de los años debido a la cobertura anticonceptiva (225).

En el año 2011 entra en vigencia la ley 20.533 la cual modifica el Código Sanitario, con el objetivo de facultar a las matronas y matrones para recetar anticonceptivos (220).

#### 4. DISCUSIÓN

Desde su introducción en el año 1960, revolucionaron la planificación familiar y abrieron camino a la anticoncepción hormonal con su principal mecanismo de acción, la que es inhibir la ovulación por su acción sobre centros nerviosos superiores (5). Actualmente muchas mujeres consumen anticonceptivos orales en el mundo (21) y parece interesante mencionar que los usan gran parte de su vida; ya sea inicialmente como terapia hormonal o bien como método anticonceptivo y/o de planificación familiar, tanto en la adolescencia como en la adultez y posteriormente entrando en la menopausia y luego postmenopausia; como terapia de reemplazo hormonal (5).

Debido a la presencia de estrógeno y progesterona en los anticonceptivos orales, se estudió que las mujeres que los consumían tenían características similares a la gingivitis del embarazo, sin embargo, estos cambios se observan después de una larga duración de terapia anticonceptiva (226).

Los estudios iniciales asociaron las hormonas sexuales con alteraciones gingivales, principalmente a nivel vascular, generando una amplia gama y tema de investigación; pero estos estudios fueron realizados principalmente en hámsters (7) (178), conejos (227) (228) y perros (181) (180) (143), además de inyecciones de hormonas subcutáneas o intramusculares en grandes dosis, de hasta el doble de las que se usan actualmente [estrógenos (0,05 mg / día) y progestágenos (menor a 1 mg/día)] (113).

Diversos estudios en humanos han asociado la influencia del uso de anticonceptivos en la encía de la mujer; evaluando aspectos como el tiempo de exposición o uso, el tipo de anticonceptivo, la cantidad de mujeres que los consumen, los dientes evaluados en los índices inflamatorios y de placa bacteriana, así como también el tipo de diseño de estudio (226).

En el estudio de Lindhe y Bjorn (168), de 1967, se evaluó sólo incisivos y caninos superiores por mesial, debido a que tomaron como referencia, desde el punto de

vista hormonal, a la gingivitis del embarazo, la cual se da mayormente en zonas anteriores. Esto fue criticado por otros autores (229) (230). Como resultado de este estudio se obtuvo que; el uso regular de píldoras anticonceptivas durante 12 meses aumentaba la cantidad de exudado, tanto en aquellas personas que tenían la encía sana, como en las que tenían papilas inflamadas y los autores señalan que sus resultados podrían deberse a la influencia de la aplicación de hormonas en la permeabilidad de los capilares, pero señalan que se requieren más estudios experimentales que detallen esta influencia (168).

En 1971 El-Ashiry y colaboradores (231), en su estudio transversal, evaluaron a 125 mujeres que utilizaban el anticonceptivo oral combinado versus 50 mujeres que no (grupo control), según la duración de la ingesta y usando 12 dientes anteriores representativos, encontrando que la puntuación gingival media fue mayor para el grupo experimental que para el control y que el mayor efecto del anticonceptivo se observó en los primeros 3 meses de ingesta, con efecto menos marcado en los 3 meses siguientes. No hubo diferencias significativas en el índice de placa entre ambos grupos. Además concluyeron que las puntuaciones gingivales tienden a disminuir después de nueve meses de medicación continua, de modo que la puntuación de las mujeres que tomaban la píldora durante uno o dos años fue similar a la que lo usó durante sólo tres meses, especulando que los gestágenos pueden exagerar la respuesta gingival a los irritantes locales al interrumpir los mastocitos gingivales.

En 1974 Knight y Wade (229) estudiaron a 89 mujeres que consumían anticonceptivos orales y las compararon con 72 mujeres de la misma edad que usaban otra forma de anticoncepción (grupo control), evaluando 6 dientes representativos y no encontraron diferencia significativa entre el índice gingival y de placa en ambos grupos, sin embargo; los que recibieron anticonceptivos durante más de 1 año y medio, mostraron mayor destrucción periodontal que los del grupo control, señalando que esa diferencia podría deberse a una resistencia alterada del huésped del grupo en estudio (226).

En 1978 Kalkwarf (230), en su estudio de reporte de caso, evaluó 2 dientes anteriores y 2 posteriores, obteniendo como resultado que el grupo que utilizaba anticonceptivos orales tenían un índice gingival más alto y un índice menor de desechos orales (226). El autor señala que esta muestra de dientes puede no ser representativa para todos los pacientes, debido a la posición dentaria y hábitos de higiene, también, que las acciones de la progesterona y estradiol en los tejidos gingivales, podrían ser responsables de causar una respuesta inflamatoria gingival exagerada a un irritante local. Además explica la diferencia obtenida en la acumulación de desechos orales por la variabilidad de la higiene oral, informando que el grupo experimental tenía mayor actividad social y mejores hábitos de higiene que el control. Los tres grupos de anticonceptivos orales que presentaron índices inflamatorios gingivales significativamente más altos fueron: Ovulen, Ovral y Norinyl 1 + 80, los cuales consistieron en; 100 mcg de mestranol, 50 mcg de etinilestradiol y 80 mcg de mestranol, respectivamente. Concluyendo que el aumento de la exposición acumulativa a los anticonceptivos orales aparentemente no tuvo ningún efecto sobre los índices evaluados, pero que se deberían realizar más estudios con grupos de mayor edad, para evaluar el efecto de la ingesta de anticonceptivos orales a largo plazo. Sin embargo, este estudio fue criticado por el diseño y el tamaño deficiente de la muestra (113).

En el año 2000 Tilakaratne y colaboradores (232), en su estudio transversal, evaluaron a 88 mujeres, entre 17-36 años, que usaban anticonceptivos orales por 2 a 4 años y un grupo control de 39 mujeres, en una población rural en Sri-Lanka, encontrando que las usuarias tenían un nivel mayor de inflamación gingival, en comparación con los no usuarios, el índice de placa no fue significativo en ambos grupos y la pérdida de inserción fue mayor en usuarias de 2-4 años que no usuarias y no hubo diferencias significativas entre controles y usuarios por menos de dos años de uso. Este estudio fue criticado principalmente porque no diferenció aquellas mujeres que usaron anticonceptivos orales, de las que usaban inyecciones de progestágenos por menos de 2 años, influyendo en que la dosis diaria de progestina inyectable era 10 veces mayor que la utilizada en el anticonceptivo oral (233).

En el año 2001 Preshaw y colaboradores (234) estudiaron a 14 mujeres que consumían anticonceptivos orales de dosis bajas y un grupo control de 16 mujeres que no, en un estudio longitudinal prospectivo, y encontraron un aumento significativo de índice de placa y gingival en los cuadrantes de prueba pero no en los de control, no hubo diferencias estadísticamente significativas en GCF entre las mujeres usuarias y las de control. Se concluyó que las formulaciones actuales de anticonceptivos no afectan la respuesta inflamatoria de la encía a la placa dental y no representan una amenaza significativa para la encía de las mujeres pre-menopáusicas sin pérdida de inserción (226).

En el año 2005 Taichman y Eklund (233), en su estudio transversal, investigaron la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y las enfermedades periodontales entre 4.930 mujeres en edad pre-menopáusica (NHANES) I y 5,001 mujeres (NHANES III) de 17 a 50 años, antes y después de la reducción de los niveles hormonales en los anticonceptivos. NHANES son encuestas nacionales de exámenes de salud y nutrición de la población estadounidense y se tomó una muestra representativa de estas encuestas para este estudio. Encontraron que el uso moderno de dosis bajas de anticonceptivos no aumentó la prevalencia de gingivitis y no se logró validar la teoría del uso temprano de alta o baja dosis de anticonceptivos con el aumento de enfermedades gingivales o periodontales. Los autores de este estudio señalan que ambas encuestas tenían parámetros y preguntas diferentes y en un esfuerzo por hacer que los datos de anticonceptivos fueran comparables, puede haber habido una clasificación errónea de los resultados, en cuanto a la asociación entre el uso de anticonceptivos y la enfermedad periodontal. Además los métodos de evaluación clínica de enfermedad periodontal, también, fueron diferentes entre ambas encuestas (233).

En el año 2010 Ardakani y colaboradores (235) estudiaron a 35 mujeres que consumían anticonceptivo oral (el mismo todas), con al menos 2 años de uso, y 35 mujeres que no consumían anticonceptivos como grupo control. No encontraron diferencia significativa en los niveles de placa, profundidad al sondaje y pérdida de inserción clínica en ambos grupos. Las usuarias de anticonceptivos orales tenían

niveles más altos de inflamación gingival y sangrado al sondaje. Se concluyó que las mujeres que tomaron píldoras anticonceptivas orales tuvieron gingivitis y hemorragia gingival más extensa que los controles emparejados que no las tomaron.

En el año 2010 Brusca y colaboradores (236) estudiaron a 41 mujeres que consumían anticonceptivos orales y 51 que no, como grupo control y utilizaron 3 marcas comerciales de anticonceptivos, encontrando que el grupo experimental tenía mayor índice gingival, profundidad al sondaje y pérdida de inserción clínica que el grupo control. Señalaron además que el uso de anticonceptivos podría aumentar y causar selección de ciertas especies de *Candida*. Los usuarios mostraron mayor prevalencia de *P. gingivalis*, *P. intermedia* y *A. actinomycetemcomitans* en comparación con los no usuarios.

En el año 2012 Domingues y colaboradores (237) estudiaron a 25 mujeres que consumían anticonceptivos y a 25 que no, encontrando mayor profundidad al sondaje y sangrado gingival en las usuarias que en el grupo control y mayor índice de placa en el grupo control que en el experimental. Concluyendo que los anticonceptivos de formulaciones actuales podrían influir en la condición periodontal de mujeres que los toman por menos de 12 meses, independiente de la acumulación de los niveles de placa o la duración total de la ingesta de medicación, resultando en un aumento de la inflamación gingival.

Los estudios publicados entre 1960 y 1970 vincularon la acción de los anticonceptivos orales con los cambios a nivel gingival (5). En los primeros estudios (Lynn, 1967; Kaufman, 1969; Sperber, 1969) se describieron gingivitis hiperplásicas asociadas al uso de anticonceptivos, que se redujeron cuando se suspendía su uso o se disminuía las dosis (234). Los estudios clínicos posteriores, pero aún con dosis altas de anticonceptivos, demostraron que estos tenían influencia en las enfermedades gingivales (168) (231) y en la pérdida de inserción periodontal (229). Algunos estudios más actuales, con anticonceptivos de dosis bajas, encontraron un aumento de la inflamación gingival en las mujeres usuarias versus las que no los utilizan (232) (235) (236) (237), y, otros estudios que no

lograron esta asociación (230) (234) (233). Cabe mencionar que la mayoría de estos estudios fueron criticados, ya sea por su tipo de diseño, muestras deficientes, evaluación y medición clínica (226).

En la actualidad los anticonceptivos orales proporcionan una forma segura, conveniente y eficaz de control de la natalidad (5), pero se ha estudiado que las hormonas sexuales generan cambios a nivel vascular y sus acciones están mediadas por receptores, que no sólo fueron identificados en los tejidos diana clásicos, sino que también; en glándulas salivales y epitelio oral (117), y, la profesión dental todavía parece considerar que el uso de anticonceptivos orales modernos aumentan el riesgo de enfermedades gingivales (5), de hecho, en la clasificación de enfermedades periodontales de 1999 se incluyó a las enfermedades gingivales modificadas por medicamentos, dentro de las cuales está la inducida por anticonceptivos orales (5).



## CONCLUSIONES

Se requieren mayor cantidad de estudios que asocien a los anticonceptivos orales con las dosis usadas actualmente y que evalúen tanto el tiempo de exposición como el tipo de anticonceptivo utilizado y la edad de las pacientes. Además, el conocimiento disponible acerca de las acciones específicas de las hormonas esteroides sexuales en la encía, el ligamento periodontal, el cemento o el hueso alveolar es bastante limitado (113). El uso de hormonas exógenas por muchos años en la vida de las mujeres, ya sea para anticoncepción o como terapia de reemplazo hormonal, amplía la importancia de comprender las acciones de éstas a nivel periodontal, a pesar de que se ha demostrado que afectan el sistema inmunológico y los procesos inflamatorios en el periodonto, existe aún poca información acerca de los efectos moduladores de estas hormonas sobre los tejidos periodontales (112).

Es importante evaluar cada caso clínico según los factores de riesgo asociados, en la historia clínica incluir a los anticonceptivos orales como medicamentos, e indagar acerca de su uso, tiempo de ingesta y marca comercial, además; añadir en los tratamientos un programa eficaz de higiene oral y educar a los pacientes acerca de los efectos de las hormonas sexuales a nivel de los tejidos orales, así como también, en la necesidad de un autocuidado y de controles frecuentes según riesgo (22).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Loe H, Holm-Pederson P. Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae. *Periodontics*. 1965; 3: p. 171-177.
2. Lang N, Kiel R, Anderhalden K. Clinical and microbiological effects of subgingival restorations with overhanging or clinically perfect margins. *J Clin Periodontol*. 1983; 10: p. 563-578.
3. Mascarenhas P, Ricardo G, Al-Shammari K, Wang H. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol* 2000. 2003; 30: p. 671-681.
4. Novak J. *Periodontología clínica de Carranza Capítulo 4: Clasificación de enfermedades y lesiones que afectan el periodoncio*. Novena ed.; 2004.
5. Preshaw P. Oral Contraceptives and the periodontium. *J Clin Periodontol* 2000. 2013; 61: p. 125-159.
6. Amar S, Chung K. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontol* 2000. 1994; 6: p. 79-87.
7. Lindhe J, Brånemark P. Changes in microcirculation after local application of sex hormones. *J Periodontal Res*. 1967; 2: p. 185-193.
8. Sutcliffe P. A longitudinal study of gingivitis and puberty. *J Periodontal Res*. ; 7: p. 52-58.
9. Mombelli A, Gusberti F, van Oosten M, Lang N. Gingival health and gingivitis development during puberty. A 4-year longitudinal study. *J Clin Periodontol*. 1989; 16: p. 451-456.
10. Tiainen L, Asikainen S, Saxén L. Puberty-associated gingivitis. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1992; 20: p. 87-89.
11. Mombelli A, Rutar A, Lang N. Correlation of the periodontal status 6 years after puberty with clinical and microbiological conditions during puberty. *J Clin Periodontol*. 1995; 22: p. 300-305.
12. Lindhe J, Attsfröm R. Gingival exudation during the menstrual cycle. *J Periodontal Res*. 1967; 2: p. 194-198.
13. Machtei E, Mahler D, Sanduri H, Peled M. The effect of menstrual cycle on

- periodontal health. *J Periodontol.* 2004; 75: p. 408-412.
14. Holm-Pedersen P, Loe H. Flow of gingival exudate as related to menstruation and pregnancy. *J Periodontal Res.* 1967; 2: p. 13-20.
  15. Hugoson A. Gingival inflammation and female sex hormones. A clinical investigation of pregnant women and experimental studies in dogs. *J Periodontal Res Suppl.* 1970; 5: p. 1-18.
  16. Hugoson A. Gingivitis in pregnant women. A longitudinal clinical study. *Odontol Revy.* 1971; 22: p. 65-84.
  17. O'Neil. Plasma Female Sex-Hormone Levels and Gingivitis in Pregnancy. *J Periodontol.* 1979; 50: p. 279-282.
  18. Raber-Durlacher J, van Steenberghe T, Van der Velden U, de Graaff J, Abraham-Inpijn L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: clinical, endocrinological, and microbiological aspects. *J Clin Periodontol.* 1994; 21: p. 549-558.
  19. Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe A, Corea S, Ekanayake S, de Silva M. Periodontal disease status during pregnancy and 3 months post-partum, in a rural population of Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol.* 2000; 27: p. 787-792.
  20. Cohen D, Shapiro J, Friedman L, Kyle G, Franklin S. A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy and fifteen months post-partum. II. *J Periodontol.* 1971; 42: p. 653-657.
  21. Planificación Familiar OMS, Nota descriptiva n°351. [Online].; 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs351/es/>.
  22. Corgel J. Dental management of the female patient. *J Clin Periodontol* 2000. 2013; 61: p. 219-231.
  23. Nędzi-Góra M, Kowalski J, Górska R. The Immune Response in Periodontal Tissues. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017 junio.
  24. Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R, et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci.* 2015; 23: p. 329-355.
  25. Jepsen S, Blanco J, Buchalla W, Carvalho J, Dietrich T, Dörfer C, et al. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin*

- Periodontol. 2017 Marzo; 44: p. 85-93.
26. Socransky S, Haffajee A, Cugini M, Smith C, Kent R. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998; 25: p. 134-144.
  27. Duque C, João M, Camargo G, Teixeira G, Machado T, Azevedo R, et al. Microbiological, lipid and immunological profiles in children with gingivitis and type 1 diabetes mellitus. *J Appl Oral Sci*. 2017; 25: p. 217–226.
  28. Socransky S, Haffajee A. Biofilms dentales: Objetivos terapéuticos difíciles. *Periodontology 2000*. 2003; 3: p. 12-55.
  29. Larsen T, Fiehn N. Dental biofilm infections - an update. *APMIS*. 2017; 125: p. 376-384.
  30. Verma R, Bhattacharyya L, Sevilla A, Lieberman L, Pola S, Nair M, et al. Virulence of major periodontal pathogens and lack of humoral immune protection in a rat model of periodontal disease. *Oral Dis*. 2010; 16: p. 686-695.
  31. Preshaw P. Host response modulation in periodontics. *Periodontol 2000*. 2008; 48: p. 92-110.
  32. Page R, Kornman K. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997; 14: p. 9-11.
  33. Chapple I, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2015 abril; 42: p. 71-76.
  34. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J*. 2009 septiembre; 54: p. 11-26.
  35. López R, Baelum V. Periodontal disease classifications revisited. *Eur J Oral Sci*. 2015; 123(385-389).
  36. Armitage G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999 diciembre; 4: p. 1-6.
  37. Wiebe C, Putnins E. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology--an update. *J Can Dent Assoc*. 2000 diciembre; 66: p. 594–597.
  38. Hoath B, Wiebe C, Garcia M, Giannelis G, Larjava H. Current status of the classification of periodontal diseases. *Canadian Journal Of Dental Hygiene*. 2016 octubre; 50: p. 140-144.

39. Mahajan A, Kolte R, Kolte A. Development and Evolution of Classification of. International Dental Journal of Student's Research. 2015 marzo; 3: p. 3-11.
40. 1999 International Workshop for a Classification of Periodontal. Ann Periodontol. 1999; 4: p. 1-112.
41. Mariotti A. Dental plaque- induced gingival diseases. Ann Periodontol. 1999; 4: p. 7-19.
42. Matesanz-Pérez P, Matos-Cruz R, Basconez-Martínez A. Enfermedades gingivales: una revisión de la literatura. Av Periodon Implantol 2008. ; 20: p. 11-25.
43. Mariotti A. Periodontología clínica e Implantología Odontológica. Capítulo 17: Enfermedades gingivales inducidas por la placa bacteriana. 5th ed.: Médica Panamericana; 2009.
44. Trombelli L, Farina R. A review of factors influencing the incidence and severity of plaque-induced gingivitis. Minerva Stomatol. 2013 junio; 63: p. 207–234.
45. Page R. Gingivitis. J Clin Periodontol. 1986;(13): p. 345-359.
46. Kinane D, Berglundh T, Lindhe J. Periodontología clínica e Implantología Odontológica. Capítulo 11: Patogenia de la periodontitis. 5th ed.: médica panamericana; 2009.
47. Machuca G, González M. Manual SEPA de periodoncia y terapéutica de implantes: fundamentos y guía práctica: editorial Médica Panamericana; 2005.
48. Markou E, Eleana B, Lazaros T, Antonios K. The Influence of Sex Steroid hormones on Gingiva of Women. The Open Dentistry Journal. 2008; 3: p. 114-119.
49. Critchlow D. Part 3: Impact of systemic conditions and medications on oral health. Br J Community Nurs. 2017; 22: p. 181-190.
50. Khzam N, Bailey D, Yie H, Bak M. Gingival Enlargement Induced by Felodipine Resolves with a Conventional Periodontal Treatment and Drug Modification. Case Rep Dent. 2016.
51. Bobic A, CrăiȚoiu S, Pascu R, Croitoru I, Matei M, Obădan F, et al. Experimental animal model in a histological study of drug-induced gingival overgrowth. Rom J Morphol Embryol. 2016; 57: p. 1003-1010.

52. Arora H, Madapusi B, Ramamurti A, Ramamurti M, Periasamy S, Rao S. Immunohistochemical Localization of Epithelial Mesenchymal Transition Markers in Cyclosporine A Induced Gingival Overgrowth. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10: p. 48-52.
53. Bharti V, Bansal C. Drug-induced gingival overgrowth: The nemesis of gingiva unravelled. *J Indian Soc Periodontol.* 2013; 17: p. 182-187.
54. Kataoka M, Kido J, Shinohara Y, Nagata T. Drug-induced gingival overgrowth--a review. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28: p. 1817-1821.
55. Alandia-Roman C, Tirapelli C, Ribas P, Panzeri H. Drug-induced gingival overgrowth: a case report. *Gen Dent.* 2012; 60: p. 312-315.
56. George A, George S, John S, George N, Joe S, Mathew R. Changes in Inflammatory Markers in Bacterial- and Nifedipine-Induced Gingival Inflammation. *J Int Oral Health.* 2015; 7: p. 64-67.
57. Heasman P, Hughes F. Drugs, medications and periodontal disease. *Br Dent J.* 2014; 8: p. 411-419.
58. Beaumont J, Chesterman J, Kellett M, Durey K. Gingival overgrowth: Part 1: aetiology and clinical diagnosis. *Br Dent J.* 2017; 222: p. 85-91.
59. P H. Periodontología clínica e implantología odontológica. Capítulo 16: Lesiones gingivales inflamatorias no inducidas por placas. 2009.
60. Holmstrup P. Non-plaque-induced gingival lesions. *Ann Periodontol.* 1999; 4: p. 20-31.
61. Gittler J, Mu E, Orlow S. Characterization of Herpes Simplex Virus Infections Seen in the Pediatric Dermatology Office. *Pediatr Dermatol.* 2017 junio;: p. 1-4.
62. Stoopler E, Alfaris S, Alomar D, Sollecito T. Recurrent Intraoral Herpes. *J Emerg Med.* 2016; 51: p. 324-325.
63. Amir J. Clinical aspects and antiviral therapy in primary herpetic gingivostomatitis. *Paediatr Drugs.* 2001; 3: p. 593-597.
64. Goldman R. Acyclovir for herpetic gingivostomatitis in children. *Can Fam Physician.* 2016; 62: p. 403-404.
65. Jiang Y, Feng H, Lin Y, Guo X. New strategies against drug resistance to herpes simplex virus. *Int J Oral Sci.* 2016; 8: p. 1-6.

66. Clarkson E, Mashkoor F, Abdulateef S. Oral Viral Infections: Diagnosis and Management. *Dent Clin North Am.* 2017; 61: p. 351-363.
67. Alter S, Bennett J, Koranyi K, Kreppel A, Simon R. Common childhood viral infections. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2015; 45: p. 21-53.
68. Millsop J, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol.* 2016; 34: p. 487-494.
69. Schönherr F, Sparber F, Kirchner F, Guiducci E, Trautwein-Weidner K, Gladiator A, et al. The intraspecies diversity of *C. albicans* triggers qualitatively and temporally distinct host responses that determine the balance between commensalism and pathogenicity. *Mucosal Immunol.* 2017.
70. Mothibe J, Patel M. Pathogenic characteristics of *Candida albicans* isolated from oral cavities of denture wearers and cancer patients wearing oral prostheses. *Microb Pathog.* 2017; 110: p. 128–134.
71. Darwazeh A, Al-Refai S, Al-Mojaiwel S. Isolation of *Candida* species from the oral cavity and fingertips of complete denture wearers. *J Prosthet Dent.* 2001; 86: p. 420-423.
72. Aminzadeh A, Sabeti Sanat A, Nik Akhtar S. Frequency of Candidiasis and Colonization of *Candida albicans* in Relation to Oral Contraceptive Pills. *Iran Red Crescent Med J.* 2016; 18.
73. Gonçalves L, Gonçalves B, Fontes T. Periodontal disease in HIV-infected adults in the HAART era: Clinical, immunological, and microbiological aspects. *Arch Oral Biol.* 2013; 58: p. 1385-1396.
74. Naidu G, Thakur R, Singh A, Rajbhandary S, Mishra R, Sagtani A. Oral lesions and immune status of HIV infected adults from eastern Nepal. *J Clin Exp Dent.* 2013; 1: p. 1-7.
75. Telles D, Karki N, Marshall M. Oral Fungal Infections: Diagnosis and Management. *Dent Clin North Am.* 2017; 61: p. 319-349.
76. Vidyanath S, Shameena P, Sudha S, Nair R. Disseminated histoplasmosis with oral and cutaneous manifestations. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2013; 17: p. 139-142.
77. Chatterjee D, Chatterjee A, Agarwal M, Mathur M, Mathur S, Mallikarjun R, et al. Disseminated Histoplasmosis with Oral Manifestation in an Immunocompetent Patient. *Case Rep Dent.* 2017.
78. Folk G, Nelson B. Oral Histoplasmosis. *Head Neck Pathol.* 2017;;: p. 1-4.

79. Adenis A, Aznar C, Couppié P. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps. *Curr Trop Med Rep.* 2014; 28: p. 119-128.
80. Almiñana-Pastor P, Buitrago-Vera P, Alpiste-Illueca F, Catalá-Pizarro M. Hereditary gingival fibromatosis: Characteristics and treatment approach. *J Clin Exp Dent.* 2017; 9: p. 599-602.
81. Gawron K, Łazarz-Bartyzel K, Potempa J, Chomyszyn-Gajewska M. Gingival fibromatosis: clinical, molecular and therapeutic issues. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11.
82. Pego S, Coletta R, Mendes D, de Faria P, Melo-Filho M, Alves L, et al. Hereditary gingival fibromatosis: clinical and ultrastructural features of a new family. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015; 1: p. 150-155.
83. Pouloupoulos A, Kittas D, Sarigelou A. Current concepts on gingival fibromatosis-related syndromes. *J Investig Clin Dent.* 2011; 2: p. 156-161.
84. Herrera D, Alonso B, de Arriba L, Santa Cruz L, Serrano C, Sanz M. Acute periodontal lesions. *Periodontol 2000.* 2014; 65: p. 149-177.
85. Cowan G, Lockey R. Oral manifestations of allergic, infectious, and immune-mediated disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;(2): p. 686-696.
86. Bascones-Martínez A, García-García V, Meurman J, Requena-Caballero L. Immune-mediated diseases: what can be found in the oral cavity? *Int J Dermatol.* 2015; 54: p. 258-270.
87. Chan L, Ahmed A, Anhalt G, Bernauer W, Cooper K, Elder M, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002; 138: p. 370-379.
88. Mareque Bueno J, Hueto madrid J, Mareque Bueno S, Gonzalez Lagunas J, Bassas C, Raspall Martín G. Penfigoide de la mucosa oral. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.* 2006; 28: p. 307-312.
89. Broussard K, Leung T, Moradi A, Thorne J, Fine J. Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement: Cicatricial pemphigoid, pemphigus vulgaris, and pemphigus paraneoplastica. *Clin Dermatol.* 2016; 34: p. 205-213.
90. Bello C, Mondaca L, Navarrete C, Gonzalez S. Cutaneous pemphigus vulgaris. A case report. *Rev. méd. Chile.* 2013; 141: p. 525-530.



91. Kasperkiewicz M, Ellebrecht C, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne A, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: p. 1-17.
92. Santoro F, Stoopler E, Werth V. Pemphigus. *Dent Clin North Am*. 2013; 57: p. 598-610.
93. Ang-Tiu C, Nicolas M. Erythema multiforme in a 25-day old neonate. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30: p. 118-120.
94. Thongprasom K. Treatment of a Pregnant Patient with Herpes Associated Erythema Multiforme (HAEM): A case report. *Acta Stomatol Croat*. 2016; 50: p. 265-268.
95. Kamala K, Ashok L, Annigeri R. Herpes associated erythema multiforme. *Contemp Clin Dent*. 2011; 2: p. 372-375.
96. Sokumbi O, Wetter D. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol*. 2012; 51: p. 889-902.
97. Acevedo M, Pretini J, Micelli M, Sequeira G, Kerzberg E. Breastfeeding initiation, duration, and reasons for weaning in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2017; 37: p. 1183-1186.
98. Jayakumar N, Jaiganesh R, Padmalatha O, Sheeja V. Systemic lupus erythematosus. *Indian J Dent Res*. 2006; 17: p. 91-93.
99. Simões D, Fava M, Figueiredo M, Salum F, Cherubini K. Oral manifestations of lupus erythematosus - report of two cases. *Gerodontology*. 2013;(30): p. 303-308.
100. Kranti K, Seshan H, Juliet J. Discoid lupus erythematosus involving gingiva. *J Indian Soc Periodontol*. 2012; 16: p. 126-128.
101. Jamilloux Y, Cypierre A, Doffoel-Hantz V, Fauchais A. Oral pigmentation is a specific feature of lupus erythematosus. *Lupus*. 2014; 24: p. 111-112.
102. Khatibi M, Shakoorpour A, Jahromi Z, Ahmadzadeh A. The prevalence of oral mucosal lesions and related factors in 188 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012; 21: p. 1312-1315.
103. Freitas-Martinez A, Aguado-Lobo M, Calderón-Komaromy A, de Pablo N, Busquets M, Borbujo J. Mucocutaneous presentation of systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2014; 165: p. 631.
104. Ozcelik O, Haytac M, Akkaya M. Iatrogenic trauma to oral tissues. *J*

- Periodontol. 2005; 76: p. 1793-1797.
105. Rawal S, Claman L, Kalmar J, Tatakis D. Traumatic lesions of the gingiva: a case series. *J Periodontol.* 2004; 75: p. 762-769.
  106. Salinas M, Yuni J, Millán I, Ronald E, León M. Lesiones traumáticas: Conducta odontológica. *Acta odontol. venez.* 2008; 46: p. 543-546.
  107. Gravitis K, Daley T, Lochhead M. Management of patients with foreign body gingivitis: report of 2 cases with histologic findings. *J Can Dent Assoc.* 2005; 71: p. 105-109.
  108. Koh R, Ko E, Oh T, Edwards P. Foreign Body Gingivitis. *J Mich Dent Assoc.* 2015; 97: p. 44-47.
  109. Gordon S, Daley T. Foreign body gingivitis: clinical and microscopic features of 61 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 83: p. 562-570.
  110. Mariotti A. The ambit of periodontal reproductive endocrinology. *J Clin Periodontol* 2000. 2013; 61: p. 7-15.
  111. Güncü G, Tözüm T, Cağlayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium-review of literature. *Aust Dent J.* 2005 septiembre; 50: p. 138-145.
  112. Mariotti A, Mawhinney M. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontum. *J Clin Periodontol* 2000. 2013; 61: p. 69-88.
  113. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1994; 5: p. 27-53.
  114. Mealey B, Moritz A. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol* 2000. 2003; 32: p. 59-81.
  115. Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H, Ganong G. *Fisiología Médica. Capítulo 25 Gónadas : Desarrollo y función del aparato reproductor.* 23rd ed.: Mc Graw Hill; 2010.
  116. Constanzo L. *Fisiología. Capítulo 10: fisiología reproductiva.* 4th ed.: Elsevier; 2011.
  117. Välimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Mäkelä S, Kujari H, et al. Estrogen receptor- $\beta$  is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol.* 2004; 180: p. 55-62.

118. Hanstein B, Djahansouzi S, Dall P, Beckmann M, Bender H. Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic targets for breast cancer. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150: p. 243–255.
119. Vittek J, Hernandez M, Wenk E, Rappaport S, Southren A. Specific estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrinol and Metabolism*. 1982; 54: p. 608–612.
120. Dimery I, Jones L, Verjan R, Raymond A, Goepfert H, Hong W. Estrogen receptors in normal salivary gland and salivary gland carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987; 113: p. 1082–1085.
121. Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, Uccelli E, Weinstein R, Spinato S, et al. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 73: p. 570-574.
122. Ozono S, Onozuka M, Sato K, Ito Y. Immunohistochemical localization of estradiol, progesterone, and progesterone receptor in human salivary glands and salivary adenoid cystic carcinomas. *Cell Structure and Function* 1992; 17: 169–175. *Cell Struct Funct*. 1992; 17: p. 169-175.
123. Parkar M, Newman H, Olsen I. Polymerase chain reaction analysis of oestrogen and androgen receptor expression in human gingival and periodontal tissue. *Arch Oral Biol*. 1996; 41: p. 979-983.
124. Nebel D, Bratthall G, Ekblad E, Norderyd O, Nilsson B. Estrogen regulates DNA synthesis in human gingival epithelial cells displaying strong estrogen receptor b immunoreactivity. *J Periodont Res*. 2011; 46: p. 622–628.
125. Morishita M, Shimazu A, Iwamoto Y. Analysis of oestrogen receptor mRNA by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in human periodontal ligament cells. *Arch Oral Biol*. 1999; 44: p. 781-783.
126. Leimola-Virtanen R, Salo T, Toikkanen S, Pulkkinen J, Syrjänen S. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. *Maturitas*. 2000; 36: p. 131-137.
127. Vadlamudi R, Balasenthil S, Sahin A, Kies M, Weber R, Kumar R, et al. Novel estrogen receptor coactivator PELP1/MNAR gene and ERbeta expression in salivary duct adenocarcinoma: potential therapeutic targets. *Hum Pathol*. 2005; 36: p. 670–675.
128. Tsinti M, Kassi E, Korkolopoulou P, Kapsogeorgou E, Moutsatsou P, Patsouris E, et al. Functional estrogen receptors alpha and beta are expressed in normal human salivary gland epithelium and apparently mediate

- immunomodulatory effects. *Eur J Oral Sci.* 2009; 117: p. 498-505.
129. Jonsson D, Andersson G, Ekblad E, Liang M, Bratthall G, Nilsson B. Immunocytochemical demonstration of estrogen receptor b in human periodontal ligament cells. *Arch Oral Biol.* 2004; 49: p. 85-88.
  130. Tang X, Meng H, Han J, Zhang L, Hou J, Zhang F. Up-regulation of estrogen receptor-beta expression during osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells. *J Periodont Res.* 2008; 43: p. 311-321.
  131. Pan F, Zhang R, Wang G, Ding Y. Oestrogen receptors are involved in the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells. *Biosci Rep.* 2011. ; 31: p. 117-124.
  132. Shapiro L, Freeman K. The relationship between estrogen, estrogen receptors and periodontal disease in adult women: a review of the literature. *N Y State Dent J.* 2014; 80: p. 30-34.
  133. Ito F, Ito K, Coletta R, Vargas P, Lopes M. Immunohistochemical study of androgen, estrogen and progesterone receptors in salivary gland tumor. *Braz Oral Res.* 2009; 23: p. 393-398.
  134. Luo S, Su C, Chuang H, Huang C, Chen C, Chen C. Estrogen receptor overexpression in malignant minor salivary gland tumors of the sinonasal tract. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 141: p. 108-113.
  135. Kolude B, Adisa A, Adeyemi B, Lawal A. Immunohistochemical expression of oestrogen receptor-a and progesterone receptor in salivary gland tumours. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42: p. 716–719.
  136. Elkin A, Jacobs C. Tamoxifen for salivary gland adenoid cystic carcinoma: report of two cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008; 134: p. 1151–1153.
  137. Mohamed A. The Localization of H3-progesterone in the Oral Mucosa of Rabbits. *J Periodontol.* 1974; 45: p. 844- 852.
  138. Vittek J, Gordon G, Rappaport S, Munnangi P, Southren A. Specific progesterone receptors in rabbit gingiva. *J Periodontal Res.* 1982; 17: p. 657–661.
  139. Kawahara K, Shimazu A. Expression and intracellular localization of progesterone receptors in cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2003; 38: p. 242–246.
  140. Jonsson D, Wahlin A, Idvall I, Johnsson I, Bratthall G, Nilsson B. Differential effects of estrogen on DNA synthesis in human periodontal ligament and

- breast cancer cells. ; :. J Periodontal Res. 2005; 40: p. 401–406.
141. Fajardo M, Rodríguez O, Rodríguez A. Las hormonas sexuales femeninas y su relación con la enfermedad periodontal. MEDISAN. 2017; 21: p. 108-112.
  142. Arnal J, Fontaine C, Billon-Galés A, Favre J, Laurell H, Lenfant F, et al. Estrogen receptors and endothelium. Arterioscler Thromb Vasc Biol. ; 30: p. 1506-1512.
  143. Lindhe J, Hamp S, Loe H. Plaque induced periodontal disease in Beagle dogs. A four year clinical, roentgenographical, and histometric study. J Periodontal Res. 1975; 10: p. 243–255.
  144. O' Neil T. Maternal T-lymphocyte response and gingivitis in pregnancy. J Periodontol. 1979; 50: p. 178-184.
  145. El Attar T. Prostaglandin E2 in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex hormones. Prostaglandins. 1976; 11: p. 331–341.
  146. Lapp C, Thomas M, Lewis J. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts. J Periodontol. 1995; 66: p. 279–284.
  147. Raber-Durlacher J, Leene W, Palmer-Bouva C, Raber J, Abraham-Inpijn L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: immunohistochemical aspects. J Periodontol. 1993; 64: p. 211–218.
  148. Aboul-Dahab O, el-Sherbiny M, Abdel-Rahman R, Shoeb M. Identification of lymphocyte subsets in pregnancy. Egyptian Dent J. 1994; 40: p. 653–656.
  149. Miyagi M, Aoyama H, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes. J Periodontol. 1992; 63: p. 28-32.
  150. Trott J. An histological investigation into the keratinisation found in human gingiva. Br Dent J. 1957; 103: p. 421–427.
  151. Mariotti A. Estrogen and extracellular matrix influence human gingival fibroblast proliferation and protein production. J Periodontol. 2005; 76: p. 1391–1397.
  152. Fukuda H. Experimental studies on the effect of sex hormones on the proliferation of cells derived from the gingival tissue in culture. Shikwa Gakuho. 1971; 71: p. 1214– 1232.
  153. Willershausen B, Lemmen C, Hamm G, Sonnabend E. Human fibroblast cultures are under the influence of the hormones estradiol and progesterone.

- Dtsch Zahnarztl Z. 1986; 41: p. 976–978.
154. Yokoyama M, Hinode D, Masuda K, Yoshioka M, Grenier D. Effect of female sex hormones on *Campylobacter rectus* and human gingival fibroblasts. *Oral Microbiol Immunol.* 2005; 20: p. 239–243.
  155. Dyer R, Sodek J, Heersche J. The effect of 17 $\beta$ -estradiol on collagen and noncollagenous protein synthesis in the uterus and some periodontal tissues. *Endocrinology.* 1980; 107: p. 1014–1021.
  156. Rotemberg E, Smaisik K. Manifestaciones periodontales de los estados fisiológicos de la mujer. *Odontoestomatología* 2009. ; 11: p. 16-26.
  157. Otomo J. *Periodontología Clínica de Carranza. Capítulo 37: Tratamiento periodontal en la mujer.* 9th ed.: McGraw Hill; 2003.
  158. Kornman K, Loesche W. Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun.* 1982; 35: p. 256-263.
  159. Zambon J, Reynolds H, Slots J. Black-pigmented *Bacteroides* spp. in the human oral cavity. *Infect Immun.* 1981; 32: p. 198-203.
  160. Frisken K, Tagg J, Laws A, Orr M. Suspected periodontopathic microorganisms and their oral habitats in young children. *Oral Microbiol Immunol.* 1987; 2: p. 60-64.
  161. Wojcicki C, Harper D, Robinson P. Differences in periodontal disease-associated microorganisms of subgingival plaque in prepubertal, pubertal and postpubertal children. *J Periodontol.* 1987; 58: p. 219-223.
  162. Van Oosten M, Mombelli A, Gusberti F, Lang N. Blackpigmented *Bacteroides* and spirochetes in the subgingival microbiota of prepubertal schoolchildren. *J Periodontal Res.* 1988; 23: p. 199-203.
  163. Gusberti F, Mombelli A, Lang N, Minder C. Changes in subgingival microbiota during puberty. A 4-year longitudinal study. *J Clin Periodontol.* 1990; 17: p. 685-692.
  164. Nakagawa S, Fujii H, Machida Y, Okuda K. A longitudinal study from prepuberty to puberty of gingivitis. Correlation between the occurrence of *Prevotella intermedia* and sex hormones. *J Clin Periodontol.* ; 21: p. 658-665.
  165. Yanover L, Ellen R. A clinical and microbiological examination of gingival disease in parapubescent female. *J Periodontol.* 1986; 57: p. 562-567.

166. Ganong W. Review of medical physiology 1995 17th edition, pp. 379–417. Norwalk: Appleton & Lange. .
167. Kumar P. Sex and the subgingival microbiome: do female sex steroids affect periodontal bacteria? *Periodontol* 2000. 2013; 61: p. 103-124.
168. Lindhe J, Bjorn A. Influence of hormonal contraceptives on the gingiva of women. *J Periodontal Res.* 1967; 2: p. 1-16.
169. Brännström M, Fridén B, Jasper M, Norman R. Variations in peripheral blood levels of immunoreactive tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) throughout the menstrual cycle and secretion of TNFalpha from the human corpus luteum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 83: p. 213-217.
170. Ferguson M, McKay Hart D, Lindsay R, Stephen K. Progesteron therapy for menstrually related aphthae. *Int J Oral Surg.* 1978; 7: p. 463-470.
171. Besio C, Martinez V, Montero A. Síndrome premenstrual y Trastorno Disfórico Premenstrual en la Adolescencia. *Rev Chil Psiquiatri Neurol Infanc Adolesc.* 2012; 23: p. 163-170.
172. López A, Illa G, Boullosa O, Márquez C, Vieitez A. Trastorno disfórico premenstrual. *Rev Chil Neuro-psiquiat.* 2000; 38: p. 187-195.
173. Jadresic E, Palacios E, Palacios F, Pooley F, Preisler J, Ordoñez M, et al. Síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDP): estudio retrospectivo de prevalencia y factores asociados en 305 estudiantes universitarias. *Rev Latinoamericana Psiquiatría.* 2005;: p. 16-22.
174. Miyazaki H, Yamashita Y, Shirahama R, Goto-Kimura K, Shimada N, Sogame A, et al. Periodontal condition of pregnant women assessed by CPITN. *J Clin Periodontol.* 1991; 18: p. 751-754.
175. Arafat A. The prevalence of pyogenic granuloma in pregnant women. *J Baltimore Coll Dent Surg.* 1974; 29: p. 64-70.
176. Prill H, Gotz F. Blood flow in the myometrium and endometrium of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1961; 82: p. 102-108.
177. Loe H. Periodontal changes in pregnancy. *J Periodontol.* 1965; 36: p. 209-217.
178. Lindhe J, Branemark P, Birch J. Microvascular changes in cheek-pouch wounds of oophorectomized hamsters following intramuscular injections of female sex hormones. *J Periodontal Res.* 1968; 3: p. 180-186.

179. Lindhe J, Birch J, Branemark P. Vascular proliferation in pseudo-pregnant rabbits. *J Periodontal Res.* 1968; 3: p. 12-20.
180. Lindhe J, Attstrom R, Bjorn A. Influence of sex hormones on gingival exudation in dogs with chronic gingivitis. *J Periodontal Res.* 1968; 3: p. 279-283.
181. Lindhe , Attstrom R, Bjorn A. Influence of sex hormones on gingival exudation in gingivitis-free female dogs. *J Periodontal Res.* 1968; 3: p. 273-278.
182. Egelberg J. Permeability of the dento-gingival blood vessels. I. Application of the vascular labelling method and gingival fluid measurements. *J Periodont Res.* 1966; 1: p. 180-191.
183. Kornman K, Loesche W. The subgingival microflora during pregnancy. *J Periodontal Res.* 1980; 15: p. 111– 122.
184. Jensen , Liljemark W, Bloomquist C. The effect of female sex hormones on subgingival plaque. *J Periodontol.* 1981; 52: p. 599–602.
185. Jonsson R, Howland B, Bowden G. Relationships between periodontal health, salivary steroids, and *Bacteroides intermedius* in males, pregnant and non-pregnant women. *J Dent Res.* 1988; 67: p. 1062–1069.
186. Gürsoy M, Haraldsson G, Hyvönen M, Sorsa T, Pajukanta R, Könönen E. Does the frequency of *Prevotella intermedia* increase during pregnancy? *Oral Microbiol Immunol.* 2009; 24: p. 299-303.
187. Kinnby B, Matsson L, Astedt B. Aggravation of gingival inflammatory symptoms during pregnancy associated with the concentration of activator inhibitor type 2 (PAI-2) in gingival fluid. *J Periodontal Res.* 1996; 31: p. 271–277.
188. Kinnby B, Astedt B, Casslen B. Reduction of PAI-2 production in cultured human peripheral blood monocytes by estradiol and progesterone - no effect on t-PA, u-PA and PAI-1. *Fibrinolysis.* ; 9: p. 152-156.
189. Thomson M, Pack A. Effects of extended systemic and topical folate supplementation on gingivitis of pregnancy. *J Clin Periodontol.* 1982; 9: p. 275-280.
190. Vogel R, Fink R, Schneider L, Frank O, Baker H. The effect of folic acid on gingival health. *J periodontol.* 1976; 47: p. 667-668.
191. Armitage G G. Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal



- disease. *Periodontol 2000*. 2013; 61: p. 160–176.
192. Friedlander A. The physiology, medical management and oral implications of menopause. *Am Dent Assoc*. 2002; 133: p. 73-81.
  193. McCarty KJ, McCarty KS. Steroid modulation of the expression of growth factors and oncogenes in breast cancer. *Cancer Treat Res*. 1991; 53: p. 197-220.
  194. Nisengard R, Rogers R. The treatment of desquamative gingival lesions. *J Periodontol*. 1987; 58: p. 167–172.
  195. Van Minden F. Use of female sex hormone in the treatment of chronic desquamative gingivitis. *J Am Dent Assoc*. 1946; 33: p. 1294-1297.
  196. Streckfus , Baur U, Brown L, Bacal C, Metter J, Nick T. Effects of estrogen status and aging on salivary flow rates in healthy Caucasian women. *Gerontology*. 1998; 44: p. 32-39.
  197. Mendoza M. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. *An Sist Saniv Navar*. 2003; 26: p. 29-52.
  198. Riggs B, Khosla S, Melton L3. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*. 2002; 23: p. 279-302.
  199. Weitzmann M, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest*. 2006; 116: p. 1186-1194.
  200. Pacifici R. Role of T cells in ovariectomy induced bone loss. Revisited.; : p.. *J Bone Miner Res*. 2012; 27: p. 231–239.
  201. Khosla S, Monroe D. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017.
  202. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle W, Lacey D, Riggs B. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest*. 2003; 111: p. 1221–1230.
  203. Katz I, Epstein S. Bone mineral metabolism at the menopause: determinants and markers. In *Humoral factors in the regulation of tissue growth*, ed. Piero. 1993; 5: p. 211–223.
  204. Johnston C, Hui S, Witt R, Appledorn R, Baker R, Longcope C. Early menopausal changes in bone mass and sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 61: p. 905-911.

205. Steinberg K, Freni-Titulaer L, DePuey E, Miller D, Sgoutas D, Coralli C, et al. Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69: p. 533-539.
206. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi S, Ho A, Dunford R, Genco R. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2000; 71: p. 1492–1498.
207. Daniell H. Postmenopausal tooth loss. Contributions to edentulism by osteoporosis and cigarette smoking. *Arch Intern Med.* 1983; 143: p. 1678–1682.
208. Reinhardt R, Payne J, Maze C, Patil K, Gallagher S, Mattson J. Influence of estrogen and osteopenia / osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.* 1999; 70: p. 823–828.
209. Hildebolt C. Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997; 26: p. 3-15.
210. Von Wowern N, Klausen B, Olgaard K. Steroid-induced mandibular bone loss in relation to marginal periodontal changes. *J Clin Periodontol.* 1992; 19: p. 182–186.
211. Weyant R, Pearlstein M, Churak A, Forrest K, Famili P, Cauley J. The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *J Periodontol.* 1999; 70: p. 982–991.
212. Golobof A, Kiley J. The Current Status of Oral Contraceptives: Progress and Recent Innovations. *Semin Reprod Med.* 2016; 34: p. 145-151.
213. Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, Gompel A. Anticoncepción. *EMC - Tratado de Medicina.* 2012; 16: p. 1-8.
214. Powell A. Choosing the Right Oral Contraceptive Pill for Teens. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64: p. 343-358.
215. Sech L, Mishell DJ. Oral steroid contraception. *Womens Health (Lond).* 2015; 11: p. 743-748.
216. De Leo V, Musacchio M, Cappelli V, Piomboni P, Morgante G. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update.* 2016; 22: p. 634-646.
217. Petitti D. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med.* 2003; 349: p. 1443-1450.

218. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013; 27: p. 13-24.
219. Cooper D, Adigun R. Oral Contraceptive Pills[Updated 2017 Apr 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>. [Online].
220. Normas nacionales sobre regulación de la fertilidad. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) 2014. [Online]. Available from: <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/27%2005%202014%20%20NRF%20edici%C3%B3n%202014%20FINAL%202.pdf>.
221. Sancho B, Guerra-Tapia A. Oral Contraceptives in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100: p. 445-455.
222. Stewart M, Black K. Choosing a combined oral contraceptive pill. *Aust Prescr.* 2015; 38: p. 6-11.
223. Villanueva Egan L, Pichardo Cuevas M. Advances in hormonal contraception. *Ginecol Obstet Mex.* 2007; 75: p. 35-42.
224. 50 años de la píldora anticonceptiva. *Revista Buena Salud.* [Online].; 2010. Available from: <http://www.revistabuenasalud.cl/50-anos-de-la-pildora-anticonceptiva/>.
225. Galan C. 50 Años de la Píldora anticonceptiva. *Rev chil obstet ginecol.* 2010 75;; p. 217-220.
226. Ali I, Patthi B, Singla A, Gupta R, Dharma K, Niraj L, et al. Oral Health and Oral Contraceptive - Is it a Shadow behind Broad Day Light? A Systematic Review. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10: p. 1-6.
227. Lindhe J, Branemark P, Lundskog J. Changes in vascular proliferation after local application of sex hormones. *J Periodontol Res.* 1967; 2: p. 266-272.
228. Mohamed A, Waterhouse J, Friederici H. The Microvasculature of the Rabbit Gingiva as Affected by Progesterone: An Ultrastructural Study. *J Periodontol.* 1974; 45: p. 50-60.
229. Knight G, Wade B. The effects of hormonal contraceptives on the human periodontium. *J Periodontal Res.* 1974; 9: p. 18-22.
230. Kalkwarf K. Effect of oral contraceptive therapy on gingival inflammation in humans. *J Periodontol.* 1978; 49: p. 560-563.

231. El-Ashiry G, El-Kafrawy A, Nasr M, Younis N. Effects of oral contraceptives on the gingiva. *J Periodontol.* 1971; 42: p. 273-275.
232. Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe A, Corea S, Ekanayake S, de Silva M. Effects of hormonal contraceptives on the periodontium, in a population of rural Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol.* 2000; 27: p. 753-757.
233. Taichman L, Eklund S. Oral contraceptives and periodontal disease: Rethinking the association based upon analysis of National Health and Nutrition Examination Survey data. *J Periodontol.* 2005; 76: p. 1374-1385.
234. Preshaw P, Knutsen M, Mariotti A. Experimental gingivitis in women using oral contraceptives. 2001. ; 80: p. 2011-2015.
235. Haerian-Ardakani A, Moeintaghavi A, Talebi-Ardakani M, Sohrabi K, Bahmani S, Dargahi M. The association between current low-dose oral contraceptive pills and periodontal health: a matched-case-control study. *J Contemp Dent Pract.* 2010; 1: p. 33-40.
236. Brusca , Rosa A, Albaina O, Moragues M, Verdugo F, Pontón J. The impact of oral contraceptives on women's periodontal health and the subgingival occurrence of aggressive periodontopathogens and *Candida* species. *J Periodontol.* 2010; 81: p. 1010-1018.
237. Domingues R, Ferraz B, Gregghi S, Rezende M, Passanezi E, Sant'Ana A. Influence of combined oral contraceptives on the periodontal condition. *J Appl Oral Sci.* 2012; 20: p. 253-259.
238. Normas Nacionales Sobre Regulación de la Fertilidad. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). [Online]. Available from: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/795c63caff4ede9fe04001011f014bf2.pdf>.

## ANEXOS

### 4.1.1. Píldoras de COC disponibles en Chile

A continuación se presentan las píldoras anticonceptivas orales presentes en Chile (238).

Anticonceptivos combinados monofásicos y con dosis muy baja de estrógeno (EE 0.020 o 0.015 mg)

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO	ESTROGENO POR UNIDAD (mg)	PROGESTAGENO POR UNIDAD (mg)	COMPRIMIDOS POR ENVASE (N)
Anulette 20	Silesia	Etinil-Estradiol 0.020	Levonorgestrel 0.100	21
Loette	Wyeth	Etinil-Estradiol 0.020	Levonorgestrel 0.100	21
Norvetal - 20	Recalcine	Etinil-Estradiol 0.020	Levonorgestrel 0.100	21
Alesse	Wyeth	Etinil-Estradiol 0.020	Levonorgestrel 0.100	21 activos (rosados) 7 placebo (verdes)
Ciclidon 20	Lafi S.A.	Etinil-Estradiol 0.020	Desogestrel 0.150	21
Desoren 20	Beta-Grunenthal	Etinil-Estradiol 0.020	Desogestrel 0.150	21
Marvelon 20	Hormoquímica	Etinil-Estradiol 0.020	Desogestrel 0.150	21
Gynostat-20	Chile	Etinil-Estradiol 0.020	Desogestrel 0.150	21
Midalet 20	Silesia	Etinil-Estradiol 0.020	Desogestrel 0.150	21
Miniestrel-20	Andrómaco	Etinil-Estradiol 0.020	Desogestrel 0.150	21
Dal	Osteolab	Etinil-Estradiol 0.020 Etinil-Estradiol 0.010	Desogestrel 0.150	21 activos (blancos) 2 placebo (verdes) 5 activos (amarillos)
Nelette	Silesia	Etinil-Estradiol 0.020 Etinil-Estradiol 0.010	Desogestrel 0.150	21 activos (blancos) 2 placebo (verdes) 5 activos (amarillos)
Ciclomex 20	Pharmafina S.A.	Etinil-Estradiol 0.020	Gestodeno 0.075	21
Feminol-20	Chile	Etinil-Estradiol 0.020	Gestodeno 0.075	21
Gynera 75/20	Schering	Etinil-Estradiol 0.020	Gestodeno 0.075	21
Minigest-20	Andrómaco	Etinil-Estradiol 0.020	Gestodeno 0.075	21
Harmonet	Wyeth	Etinil-Estradiol 0.020	Gestodeno 0.075	21
Microgen	Silesia	Etinil-Estradiol 0.020	Gestodeno 0.075	21
Femelle 20	Recalcine	Etinil-Estradiol 0.020	Drospirenona 3.0	24 activos (rojos) 4 placebo (blancos)
Careza	Silesia	Etinil-Estradiol 0.015	Gestodeno 0.060	24 activos (morados) 4 placebo (celestes)
Ciclomex15	Pharmafina S.A.	Etinil-Estradiol 0.015	Gestodeno 0.060	24 activos (amarillos) 4 placebo (verdes)
Minesse	Wyeth	Etinil-Estradiol 0.015	Gestodeno 0.060	24 activos (amarillos) 4 placebo (blancos)
Mirelle	Schering	Etinil-Estradiol 0.015	Gestodeno 0.060	24 activos (amarillos) 4 placebo (blancos)
Minigest	Andrómaco	Etinil-Estradiol 0.015	Gestodeno 0.060	24 activos (celestes) 4 placebo (amarillos)
Feminol 15	Chile	Etinil-Estradiol 0.015	Gestodeno 0.060	24 activos (lilas) 4 placebo (blancos)

Anticonceptivos combinados monofásicos y con baja dosis de estrógeno (EE 0.035 o 0.030 mg)

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO	ESTROGENO POR UNIDAD (mg)	PROGESTAGENO POR UNIDAD (mg)	COMPRIMIDOS POR ENVASE (N)
Anovulatorios Microdosis	Chile	Etinil-Estradiol 0.030	Levonorgestrel 0.150	21
Anulette	Silesia	Etinil-Estradiol 0.030	Levonorgestrel 0.150	21
Anulette C.D.	Silesia	Etinil-Estradiol 0.030	Levonorgestrel 0.150	21 activos (amarillos) 7 placebo (celestes)
Innova C.D.	Chile	Etinil-Estradiol 0.030	Levonorgestrel 0.150	21 activos (verdes) 7 placebo (blancos)
Microfemin C.D.	Grünenthal	Etinil-Estradiol 0.030	Levonorgestrel 0.150	21 activos (blancos) 7 placebo (café)
Microgynon	Schering	Etinil-Estradiol 0.030	Levonorgestrel 0.150	21
Microgynon C.D.	Schering	Etinil-Estradiol 0.030	Levonorgestrel 0.150	21 activos (amarillos) 7 placebo (blancos)
Nordette	Wyeth	Etinil-Estradiol 0.030	Levonorgestrel 0.150	21
Femitres	Silesia	Etinil-Estradiol 0.030	Levonorgestrel 0.150	84 activos (blancos) 7 placebo (azules)
Lo Femenal	Wyeth	Etinil-Estradiol 0.030	Norgestrel 0.030	21 activos (blancos) 7 placebo (café)
Ciclidon	Lafi S.A.	Etinil-Estradiol 0.030	Desogestrel 0.150	21
Desoren	Beta-Grünenthal	Etinil-Estradiol 0.030	Desogestrel 0.150	21
Gynostat	Chile	Etinil-Estradiol 0.030	Desogestrel 0.150	21
Marvelon	Hormoquímica	Etinil-Estradiol 0.030	Desogestrel 0.150	21
Ciclomex	Pharmafina	Etinil-Estradiol 0.030	Gestodeno 0.075	21
Feminol	Chile S.A.	Etinil-Estradiol 0.030	Gestodeno 0.075	21
Gestodeno	Master	Etinil-Estradiol 0.030	Gestodeno 0.075	21
Gynera	Schering	Etinil-Estradiol 0.030	Gestodeno 0.075	21
Minulet	Wyeth	Etinil-Estradiol 0.030	Gestodeno 0.075	21
Yasmin	Schering	Etinil-Estradiol 0.030	Drospirenona 3.0	21
Femelle	Recalcine	Etinil-Estradiol 0.030	Drospirenona 3.0	21 activos (beige) 7 placebo (blancos)
Neofam	Silesia	Etinil-Estradiol 0.035	Norgestimato 0.250	21
Mactex	Recalcine	Etinil-Estradiol 0.035	Norgestimato 0.250	21
Orlon	Osteolab	Etinil-Estradiol 0.035	Norgestimato 0.250	21 activos (celestes) 7 placebo (café)
Belara	Grünenthal	Etinil-Estradiol 0.030	Clormadinona acetato 2.0	21
Lovinda	Andrómaco	Etinil-Estradiol 0.030	Clormadinona acetato 2.0	21

Anticonceptivos combinados monofásicos y con alta dosis de estrógeno (EE 0.050 o 0.075 mg)

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO	ESTROGENO POR UNIDAD (mg)	PROGESTAGENO POR UNIDAD (mg)	COMPRIMIDOS POR ENVASE (N)
Anovulatorio	Chile	Mestranol 0.075	Linestrenol 2.5	21
Lyndion 2.5	Hormoquímica	Etinil-Estradiol 0.050	Linestrenol 2.5	22
Nordiol 21	Wyeth	Etinil-Estradiol 0.050	Levonorgestrel 0.250	21

Anticonceptivos combinados bifásicos

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO	ESTROGENO POR UNIDAD (mg)	PROGESTAGENO POR UNIDAD (mg)	COMPRIMIDOS POR ENVASE (N)
Gracial	Organon	Etinil-Estradiol 0.040 Etinil-Estradiol 0.030	Desogestrel 0.025 Desogestrel 0.125	7 (azules) 15 (blancos)

Anticonceptivos combinados trifásicos

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO	ESTROGENO POR UNIDAD (mg)	PROGESTAGENO POR UNIDAD (mg)	COMPRIMIDOS POR ENVASE (N)
Triquilar	Schering	Etinil-Estradiol 0.030 Etinil-Estradiol 0.040 Etinil-Estradiol 0.030	Levonorgestrel 0.050 Levonorgestrel 0.075 Levonorgestrel 0.125	6 activos (café) 5 activos (blancos) 10 activos (ocre)
Trinordiol	Wyeth	Etinil-Estradiol 0.030 Etinil-Estradiol 0.040 Etinil-Estradiol 0.030	Levonorgestrel 0.050 Levonorgestrel 0.075 Levonorgestrel 0.125	6 activos (café) 5 activos (blancos) 10 activos (amarillos)
Modutrol	Recalcine	Etinil-Estradiol 0.030 Etinil-Estradiol 0.040 Etinil-Estradiol 0.030	Levonorgestrel 0.050 Levonorgestrel 0.075 Levonorgestrel 0.125	6 activos (celestes) 5 activos (amarillos) 10 activos (morados)
Trolit	Silesia	Etinil-Estradiol 0.030 Etinil-Estradiol 0.040 Etinil-Estradiol 0.030	Levonorgestrel 0.050 Levonorgestrel 0.075 Levonorgestrel 0.125	6 activos (rosados) 5 activos (blancos) 10 activos (amarillos)
Triciclomex	Gynopharm	Etinil-Estradiol 0.030 Etinil-Estradiol 0.040 Etinil-Estradiol 0.030	Gestodeno 0.050 Gestodeno 0.070 Gestodeno 0.100	6 activos (amarillos) 5 activos (café) 10 activos (blancos)
Trifas	Silesia	Etinil-Estradiol 0.035 Etinil-Estradiol 0.035 Etinil-Estradiol 0.035	Norgestimato 0.180 Norgestimato 0.215 Norgestimato 0.250	6 activos (amarillos) 5 activos (verdes) 10 activos (celestes)
Tri-Mactex	Recalcine	Etinil-Estradiol 0.035 Etinil-Estradiol 0.035 Etinil-Estradiol 0.030	Norgestimato 0.180 Norgestimato 0.215 Norgestimato 0.250	7 activos (amarillos) 7 activos (verdes) 7 activos (celestes)

#### 4.1.2. Píldoras de progestina disponibles en Chile

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO	PROGESTAGENO POR UNIDAD (mg)	COMPRESOS POR ENVASE (N)
Exluton	Hormoquímica	Linestrenol 0.50	35
Linosun	Silesia	Linestrenol 0.50	35
Normalac	Lafi S.A.	Linestrenol 0.50	28
Microval	Wyeth	Levonorgestrel 0.030	35
Microlut	Schering	Levonorgestrel 0.030	35
Levonorgestrel	Chile	Levonorgestrel 0.030	35
Cerazette	Organon	Desogestrel 0.075	28
Arlette	Osteolab	Desogestrel 0.075	28
Vanish	Silesia	Desogestrel 0.075	28
Nogesta	Chile	Desogestrel 0.075	28