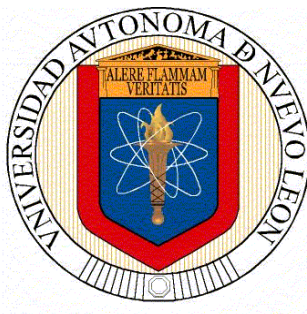


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



***ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO DE IL1B +3954 EN PARTOS
PRETERMINO Y PRODUCTOS DE BAJO PESO AL NACER EN MUJERES CON
ENFERMEDAD PERIODONTAL***

POR

LETICIA ADELA CANTÚ LLANES

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN
CIENCIAS ODONTOLÓGICAS CON ORIENTACIÓN EN PERIODONCIA
CON IMPLANTOLOGIA**

DICIEMBRE, 2013

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



***ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO DE IL1B +3954 EN PARTOS
PRETERMINO Y PRODUCTOS DE BAJO PESO AL NACER EN MUJERES CON
ENFERMEDAD PERIODONTAL***

POR

LETICIA ADELA CANTÚ LLANES

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN
CIENCIAS ODONTOLÓGICAS CON ORIENTACIÓN EN PERIODONCIA
CON IMPLANTOLOGIA**

DICIEMBRE, 2013

***ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO DE IL1B +3954 EN PARTOS
PRETERMINO Y PRODUCTOS DE BAJO PESO AL NACER EN MUJERES CON
ENFERMEDAD PERIODONTAL***

Comité de tesis

Director de Tesis

Secretario

Vocal

Asesores de tesis

M.E María de los Ángeles Andrea Carvajal Montes de Oca

Director de Tesis

Dr. Claudio Cabral Romero

Co-Director de Tesis

M.S.P. Gustavo Martínez González

Asesor Estadístico

M.C.O.E.P Brenda Ruth Garza Salinas

Asesor de la Investigación

COMITÉ DE TESIS

DR.

PRESIDENTE

DR.

SECRETARIO

DR.

VOCAL

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	10
DEDICATORIA.....	11
RESUMEN.....	12
ABSTRACT.....	13
1.-INTRODUCCIÓN.....	14
2.- HIPÓTESIS.....	16
3.- OBJETIVOS	
3.1 Objetivo general	
3.2 Objetivos específicos	
4.- ANTECEDENTES.....	17

Enfermedad periodontal

- 4.1.1 Definición.
- 4.1.2 Características clínicas.
- 4.1.3 Etiología.
- 4.1.4 Clasificación de la Enfermedad Periodontal.
- 4.1.5 Aspectos microbiológicos de la interacción microbio-huésped.
- 4.1.6 Inmunidad e Inflamación.
- 4.1.7 Factores innatos e inicio de la inflamación.
- 4.1.8 Alteraciones del tejido conectivo: destrucción tisular en la periodontitis.

4.1.9	Citocinas.	
4.1.10	Factores genéticos relacionados con la enfermedad periodontal.	
4.1.11	Panorama de los diseños experimentales genéticos.	
4.1.12	Estudios de asociación en la periodontitis del adulto.	
4.1.13	Consecuencias clínicas de los estudios genéticos.	
4.2	Embarazo.....	28
4.3	Embarazo Pretérmino.....	29
4.3.1	Definición	
4.3.2	Etiología	
4.3.3	Consecuencias de salud, sociales y económicas del parto prematuro.	
4.3.4	Etiología y patogénesis del PTB espontáneo.	
4.3.5	Síntomas.	
4.3.6	Infecciones localizadas en otras áreas.	
4.3.7	Interleucinas y predisposición genética.	
4.4	Bajo peso al nacer.....	32
4.4.1	Definición.	
4.4.2	Factores de riesgo genéticos.	
4.4.3	Interacción genética y ambiental.	
4.4.4	Conceptos generales de variación genética. Origen y sus causas.	
4.4.4.1	Polimorfismo genético.	
4.4.4.2	Diversidad del Genoma. Polimorfismos	

4.4.4.3 El polimorfismo de los genes de la IL-1 y su relación con la enfermedad periodontal.

4.5 Embarazo pretérmino y su relación con la enfermedad periodontal.....38

4.5.1 Embarazo

4.5.2 Enfermedades periodontales.

4.5.3 Composición de la placa subgingival.

4.5.4 Enfermedad periodontal y lactantes de bajo peso al nacer.

4.6 Reacción inmunitaria materna.....40

5.-MARCO DE REFERENCIA.....41

6.- MATERIALES Y MÉTODOS.....44

6.1 Tipo de estudio.

5.2 Población de estudio.

6.3 Período de estudio.

6.4 Lugar del estudio.

6.5 Tamaño muestra.

6.6 Forma de asignación de las muestras.

6-7 Definición de variables.

6.8 Criterios de selección

6.8.1 Criterios de inclusión

6.8.2 Criterios de exclusión

6.8.3 Criterios de eliminación

7.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	48
8.- PROCEDIMIENTOS.....	50
8.1 Captación y diagnóstico de pacientes.	
8.2 Toma y procesamientos de muestra.	
8.2.1 Obtención de la muestra sanguínea.	
8.2.2 Extracción del DNA.	
8.2.3 Detección del polimorfismo de la IL1 B.	
8.3 Interpretación de los resultados.	
9.- RESULTADOS.....	55
9.1 Descripción de la población de estudio.	
9.2 Salud periodontal.	
9.3 Características del parto y peso del neonato.	
9.4 Detección del polimorfismo de IL1B 3954.	
10.- DISCUSIÓN.....	64
11.-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	66
APÉNDICES.....	67
LITERATURA CITADA.....	71

NOMENCLATURA

PJL Periodontitis Juvenil Localizada

PJG Periodontitis Juvenil Generalizada

IL-1 Interleucina 1

IL-6 Interleucina 6

TFN Factor de necrosis tumoral

IL-1ra Interleucina 1

LPS Lipopolisacaridos

E2 (PGE2) Prostaglandina

MMP Metaloproteinasas de la matriz

LSG Líquido del Surco Gingival

DNA – ADN Ácido Desoxirribonucleico

HCG Gonadotrofina Crónica

OMS Organización Mundial de la Salud

PTB Preterm Birth – Parto Pretermino

SNP Single Nucleotide Polymorphism – polimorfismo de un solo nucléotido

LBPN Lactantes de bajo peso al nacer

CD4 Células T colaboradoras

CD8 Células T supresoras

PDB Pares de bases

PCR Polymerase Chain Reaction – Reacción en cadena de la polimerasa

AGRADECIMIENTOS

DEDICATORIA

RESUMEN

Introducción:

Objetivo: En este trabajo se analizó la posible asociación en pacientes que tienen parto pretérmino y productos de bajo peso al nacer con la predisposición del polimorfismo genético 3954 de IL 1B en pacientes con enfermedad periodontal.

Metodología: Las pacientes incluidas en el estudio se valoraron clínicamente para incluirlas en el grupo control (sin enfermedad periodontal) o en el grupo experimental (con enfermedad periodontal). La detección del polimorfismo se realice mediante PCR en tiempo final. Se determine como parto pretérmino a aquellos partos antes de las 37 semanas y productos de bajo peso aquellos < 2500kg.

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes en el grupo control y 11 en el grupo observacional. El 100% de los pacientes que integraron el grupo control presentaron un parto a término normal (40 semanas). Mientras tanto dentro del grupo experimental se encontró el 30% de pacientes con parto pretérmino (<37 semanas de gestación) y producto de bajo peso al nacer <2,500gr). El 70% restante del grupo observacional presento parto a término normal con productos de peso normal. Dentro del Grupo observacional en todas las muestras se detectó el polimorfismo del alelo 1 y 2 (100%). En el Grupo control se presentó el polimorfismo en sus 3 tipos alelo 1 (18.2%) , alelo 2 (36.4%) y alelo 1y2 (45.5%). Con un valor $p= 0.007$

Discusión: Los hallazgos encontrados en esta investigación, demostraron que no existe asociación significativa directa entre parto pretérmino y producto de bajo peso al nacer, aun con la presencia positiva entre polimorfismo de la IL1B 3954 junto con la enfermedad periodontal.

Conclusión: La enfermedad periodontal no constituye un factor de riesgo para el parto prematuro y no hay una asociación significativa entre el polimorfismo con parto pretérmino y productos de bajo peso al nacer

ABSTRACT

Objective: In this paper we analyze the possible association in patients with preterm delivery products and low birth weight with genetic susceptibility polymorphism of IL 1B 3954 in patients with periodontal disease.

Methodology: Patients included in the study were assessed clinically for inclusion in the control group (no periodontal disease) or in the experimental group (periodontal disease). Polymorphism detection was performed by finish time PCR. Preterm birth were determined as those deliveries before 37 weeks and those underweight products <2500kg.

Results: We included 10 patients in the control group and 11 in the observational group. 100% of patients formed the control group had a normal term delivery (40 weeks). Meanwhile in the experimental group found 30% of patients with preterm birth (<37 weeks gestation) and a product of low birth weight <2,500 g). The remaining 70% of the observational group presented normal term delivery of normal weight products. Within Group observational all samples showed polymorphism allele 1 and 2 (100%). In the control group presented polymorphism in the 3 types 1 allele (18.2%), allele 2 (36.4%) and 1y2 allele (45.5%). With a p-value = 0.007

Discussion: The findings in this study, showed no significant association between preterm birth and direct result of low birth weight, even with the positive presence between 3954 IL1B polymorphism with periodontal disease.

Conclusion: Periodontal disease is not a risk factor for preterm birth and no significant association between polymorphism with preterm labor and products of low birth weight.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes causada por microorganismos o grupos de microorganismos específicos que producen la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con formación de bolsa, recesión o ambas.

En el proceso inflamatorio, la interleucina 1 (IL-1) junto con otros productos bioquímicos, son los encargados de iniciar la destrucción en los tejidos de inserción del diente. La IL-1 se encuentra en dos formas activas, IL-1 alfa y la IL-1 beta, codificadas por genes separados. La síntesis de IL-1 está notablemente relacionada con la severidad y progresión de la enfermedad periodontal.

Los genes IL-1A, IL-1B e IL1RN son genes polimórficos y por tanto susceptibles de sufrir cualquier tipo de variación genética. El polimorfismo genético es un tipo muy importante de mutación monogénica, en el cual se produce la sustitución de un par de bases nitrogenadas por otro par distinto. Esto puede originar la sobreproducción de la proteína codificada lesionando los tejidos de inserción del diente.

En diversos estudios se ha reportado que la enfermedad periodontal constituye un riesgo para desarrollar otros padecimientos y uno de ellos es el parto prematuro, desde los 90's en estudios epidemiológicos uno de ellos el Offenbacher et al 1996 mostraron una relación positiva entre la asociación de la periodontitis con parto pre terminado pero hay estudios en los cuales también muestran que no hay una relación entre estas.

Como hay mucha controversia en que la periodontitis puede predisponer por si sola a parto pre terminado y bajo peso al nacer, se añadió el riesgo del factor genético de la IL1 B.

Nuestra investigación consistió en 2 grupos, uno de pacientes sanos y otro de pacientes con enfermedad periodontal crónica activa. El grupo control estuvo constituido por 10 individuos y el observacional por 11 pacientes, a las cuales se les tomaron muestras de

sangre (muestras de ADN) para determinar la predisposición genética del polimorfismo en el gen de la IL1- B 3954.

Realizando el correspondiente análisis estadístico de los resultados, se observó que no hay una asociación significativa entre el polimorfismo con parto pretérmino y productos de bajo peso al nacer. Entonces la enfermedad periodontal se comprueba que por sí sola como factor de riesgo y aun teniendo la predisposición del gen de la IL1B no produce parto pretérmino ni producto de bajo peso al nacer.

2. HIPÓTESIS

2.1 Hipótesis de trabajo

La presencia del polimorfismo 3954 de la IL1B y enfermedad periodontal durante el embarazo son factores de riesgo para presentar partos pretérmino y productos de bajo peso al nacer.

2.2 Hipótesis nula

No solamente la presencia del polimorfismo 3954 de la IL1B y enfermedad periodontal durante el embarazo pueden ser un factor de riesgo para presentar partos pretérmino y productos de bajo peso al nacer

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Establecer si hay asociación en pacientes que tienen parto pretérmino y productos de bajo peso al nacer con la predisposición del polimorfismo genético 3954 de IL1 β + en pacientes con enfermedad periodontal.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Clasificar y Diagnosticar pacientes embarazadas con enfermedad periodontal y sin enfermedad periodontal.

3.2.2 Determinar en qué grupo se encontró presente el polimorfismo.

3.2.3 Observar que pacientes presentaron partos pretérmino y productos de bajo peso al nacer.

3.2.4 Determinar si las pacientes con predisposición del polimorfismo genético de IL1B+ 3954 con enfermedad periodontal presentaron parto pretérmino y producto de bajo peso al nacer.

3.2.5 Determinar si el parto pretérmino y producto de bajo peso al nacer se dio aun sin presentar el polimorfismo de IL1B+ 3954.

4. ANTECEDENTES

Enfermedad Periodontal

4.1.1 Definición

La enfermedad periodontal se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes causada por microorganismos o grupos de microorganismos específicos que producen la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con formación de bolsa, recesión o ambas. La enfermedad periodontal es una de las enfermedades crónicas más comunes en los humanos. (Flemming 1999)

La característica que distingue la periodontitis de la gingivitis es la presencia de pérdida ósea detectable. A menudo esto se acompaña de bolsas y modificaciones en la densidad y altura del hueso alveolar subyacente.

Los signos clínicos de inflamación, como cambios de color, contorno y consistencia y hemorragia al sondeo, no siempre son indicadores positivos de la pérdida de inserción.

4.1.2 Características clínicas

Signos clínicos como la encía marginal engrosada, de color rojo azulado; una zona vertical roja azulada desde el margen gingival hasta la mucosa alveolar; hemorragia gingival o supuración, o amabas; movilidad dentaria y formación de diastemas, además de síntomas como dolor localizado o “profundo en el hueso”, sugieren la presencia de bolsas periodontales. El único método confiable para localizarlas y determinar su extensión es el sondeo cuidadoso del margen gingival a lo largo de cada superficie dental.

4.1.3 Etiología

La causa principal de la inflamación es la placa bacteriana, junto con otros factores predisponentes. La microflora periodontal es una compleja comunidad de microorganismos, muchos de los cuales todavía resulta difícil aislar en los laboratorios.

Ahora se sabe que muchas especies funcionan como patógenas y que algunas de ellas pueden actuar en un sitio y también, aunque en menor proporción, en áreas sanas. La naturaleza crónica de la enfermedad periodontal ha complicado la búsqueda de patógenos bacterianos (Socransky 1991).

4.1.4 Clasificación de la Enfermedad Periodontal

Periodontitis Crónica

La periodontitis crónica inducida por placa es la forma más frecuente de periodontitis. Es más prevalente en adultos pero puede presentarse en niños; por lo tanto es posible descartar el rango de >35 años de edad fijado para la clasificación de esta enfermedad.

La periodontitis crónica se vincula con la acumulación de placa y cálculos, y suele tener un ritmo de progresión lento a moderado, pero se observan periodos de destrucción más rápida. Las aceleraciones del ritmo de la enfermedad pueden deberse al impacto de los factores locales, sistémicos y ambientales que influyen en la interacción normal entre huésped y bacterias. Los factores locales ejercen influencia sobre la acumulación de placa; las enfermedades sistémicas como diabetes mellitus y HIV influyen sobre las defensas del huésped; factores ambientales como fumar cigarrillos y el estrés también modifican la reacción del huésped a la acumulación de placa.

La periodontitis crónica ocurre como una enfermedad localizada en la que <30% de los sitios valorados presenta pérdida de inserción y de hueso o como una enfermedad más generalizada en la que >30% de los sitios está afectado. Por su intensidad puede describirse como leve, moderada y grave sobre la base de la magnitud de la pérdida de inserción clínica. (Flemming 1999)

Gravedad de la enfermedad

La gravedad del trastorno puede describirse como leve (discreta), moderada o grave.

Periodontitis leve: habitualmente se considera la destrucción periodontal como leve cuando se producen no más de 1 a 2 mm de pérdida de inserción clínica.

Periodontitis moderada: se califica como moderada la destrucción periodontal si hay 3 a 4 mm de pérdida de inserción clínica.

Periodontitis grave: la destrucción periodontal es grave cuando se reconocen 5 mm o más de pérdida de inserción clínica.

Factores de riesgo de la enfermedad

- a) **Locales**
- b) **Sistémicos**
- c) **Ambientales y conductuales**
- d) **Genéticos**

Periodontitis agresiva

Difiere de la periodontitis crónica básicamente por la rapidez de la progresión en personas por lo demás sanas, ausencia de grandes acumulaciones de placa y cálculos, y antecedentes familiares de enfermedad agresiva que señala un rasgo genético.

Aunque la presentación clínica de la enfermedad agresiva es universal, los factores causales no siempre aparecen con regularidad.

Las formas agresivas afectan a jóvenes en la pubertad o después de ella y pueden observarse durante el segundo y el tercer decenios (esto es, de 10 a 30 años de edad). La enfermedad puede ser localizada, como la periodontitis juvenil localizada

(PJL), periodontitis juvenil generalizada (PJG) y periodontitis rápidamente progresiva (PRP). (Novak et al 1996); (Tonetti MS, Mombelli 1999).

Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas

Varias alteraciones hematológicas y genéticas se relacionan con periodontitis en individuos afectados.

Se especuló que el mayor efecto de estas alteraciones se debe a alteraciones en los mecanismos de defensa del huésped que se describen con claridad para trastornos como la neutropenia y las deficiencias de adhesión de leucocitos, pero son menos conocidas en múltiples síndromes multifacéticos.

En la actualidad la periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica es un diagnóstico aplicable cuando la enfermedad general es el factor predisponente principal, y factores locales como grandes cantidades de placa y cálculos no son evidentes.

En caso que la enfermedad periodontal sea el resultado claro de factores locales y se exacerbe por la aparición de afecciones como diabetes mellitus o infección por HIV, el diagnóstico debe ser el de periodontitis crónica modificada por una enfermedad sistémica. (Kinane 1999)

Epidemiología en embarazo con relación con la enfermedad periodontal

Por muchos años se ha conocido la relación entre el embarazo y la inflamación periodontal.

La investigación actual sugiere que a enfermedad periodontal puede alterar la salud sistémica de la paciente y puede afectar de forma adversa el bienestar del feto al elevar el riesgo de infantes prematuros con bajo peso al nacer.

El estado periodontal antes del embarazo puede influir en el progreso o gravedad, además de la fluctuación de las hormonas en circulación. La región anterior de la boca

se ve afectada con más frecuencia, y los sitios interproximales tienden a verse afectados. El aumento del edema en tejido puede llevar a un aumento en las profundidades de las bolsas y puede relacionarse con una movilidad transitoria. (Carranza 9na ed.)

Recientemente, Gazolla et al (2007) evaluaron la incidencia de partos prematuros de niños con bajo peso corporal en 450 pacientes que parieron, entre las cuales 122 fueron clasificadas como periodontalmente saludables y 328 como enfermas. 266 de estas mujeres formaron parte del grupo tratamiento y 62 no se presentaron para las sesiones de acompañamiento, entonces no fueron tratadas. Mientras en el grupo saludable y en el grupo tratado no hubo significancia de correlación entre la enfermedad periodontal y la ocurrencia de partos prematuros con bebés de bajo peso, en el grupo no tratado la prevalencia de ese evento fue del 97%; por lo tanto, altamente significativa. Los autores consideraron sugestivo que se incluyera el tratamiento periodontal en los programas de cuidados perinatales. (Euloir Passanezi et al)

4.1.5 Aspectos microbiológicos de la interacción microbio-huésped

Las bacterias facultativas o anaerobias gramnegativas parecen representar los microorganismos predominantes causantes de enfermedades. Entre las especies bacterianas predominantes que ocasionan procesos patológicos están *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros* y *Eikenella corrodens*.

Para los estudios de las interacciones microbianas con el huésped se analiza la respuesta del huésped, así como la capacidad de un microorganismo para causar enfermedad en un sistema modelo en animales. Las propiedades de un microorganismo que le permiten causar enfermedad se denominan factores de virulencia.

Para funcionar como un patógeno, desde un punto de vista simplista, una bacteria debe colonizar el sitio del ejido del huésped apropiado y luego destruir los tejidos del huésped. En la periodontitis, el paso inicial del proceso patológico es que las especies patógenas colonicen los tejidos periodontales.

La capacidad de la bacteria para evadir los mecanismos de defensa de huésped dirigidos a eliminarla del ambiente periodontal es inherente a la colonización exitosa de los tejidos del huésped. El proceso de destrucción tisular es el resultado de la interacción de las bacterias o de las sustancias bacterianas con las células del huésped que directamente o indirectamente lleva a la degradación de los tejidos periodontales. Las propiedades de virulencia se pueden clasificar en 2 grupos: factores que permiten a una especie bacteriana colonizar e invadir los tejidos del huésped y factores que permiten a una especie bacteriana causar directa o indirectamente daño a los tejidos del huésped.

La enfermedad periodontal depende de las bacterias, y las bacterias pueden interactuar directamente con los tejidos del huésped mediando la destrucción del tejido. Muchos cambios tisulares secundarios a las enfermedades periodontales parecen ser respuestas bien organizadas, lo que hace pensar en la influencia de la regulación por parte del huésped.

4.1.6 Inmunidad e Inflamación

Las enfermedades periodontales que con más frecuencia se encuentran en los seres humanos son la gingivitis y la periodontitis. Estos trastornos son reacciones inflamatorias de los tejidos periodontales inducidas por los microorganismos presentes en la placa dental, que pueden llevar a la destrucción de los tejidos.

La inflamación es una alteración visible de los tejidos secundaria a los cambios en la permeabilidad vascular y la dilatación de los vasos, a menudo con infiltración de leucocitos en los tejidos afectados. Estos cambios producen el eritema, calor, dolor y pérdida de función que son los “signos sobresalientes” de la inflamación. Lo característico es que la inflamación pase por tres fases: inmediata, aguda y crónica.

4.1.7 Factores innatos e inicio de la inflamación

En el inicio de la inflamación se observa desarrollo del edema y eritema, que son signos de alteraciones vasculares.

Las células cebadas transcriben constitutivamente factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento transformante beta, la interleucina 4 y la interleucina 6; cuando son

estimuladas, inducen la transcripción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IFN y otras. (Metcalfé et al 1992).

4.1.8 Alteraciones del tejido conectivo: destrucción tisular en la periodontitis

Una característica fundamental de la periodontitis es la remodelación del tejido conectivo que lleva a una pérdida neta de tejidos blandos, hueso y el aparato de inserción periodontal locales.

Los mediadores producidos como parte de la respuesta del huésped que contribuyen a la destrucción tisular son proteinasas, citocinas y prostaglandinas.

4.1.9 Citocinas

Las citocinas son proteínas solubles que median en las interacciones complejas entre los linfocitos, las células inflamatorias y otros elementos celulares del tejido conectivo. Son agregadas por células que actúan como moléculas mensajeras que transmiten señales a las otras células. En un principio fueron llamadas linfoquinas antes de reconocer su producción por otras células. Tienen numerosas acciones como la iniciación y el mantenimiento de las respuestas inmunitaria e inflamatoria, la regulación del desarrollo y la diferenciación de las células.

Las interleuquinas son miembros importantes del grupo de las citoquinas y están implicadas principalmente, en la comunicación entre los leucocitos y otras células que intervienen en los procesos inmunitarios e inflamatorios ,como son las células epiteliales, las endoteliales y los fibroblastos.

Al parecer, dos citocinas proinflamatorias, IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TFN), tienen un papel fundamental en la destrucción del tejido periodontal. (Graves 1999) (Page 1991)

La IL-1 se encuentra en dos formas activas, IL-1 alfa y la IL-1 beta, codificadas por genes separados. Las dos son moléculas proinflamatorias potentes y son los principales constituyentes de lo que alguna vez se llamó “factor activador del osteoclasto”. También se encuentra el antagonista del receptor IL-1 (IL-1ra) que se une al receptor de IL-1 sin estimular la célula huésped.

Principalmente los macrófagos o linfocitos activados producen IL-1, pero también la pueden liberar otras células, como las células cebadas, fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales. El (LPS) bacteriano es un activador potente que estimula al macrófago a producir IL-1. La capacidad de IL-1 para regular positivamente su propia producción podría representar un mecanismo de amplificación importante.

Entre los efectos proinflamatorios de IL-1 y de TFN- alfa está la estimulación de las células endoteliales para expresar selectinas que facilitan el reclutamiento de leucocitos, la activación de la producción de IL-1 del macrófago y la inducción de la prostaglandina E2 (PGE2) por macrófagos y fibroblastos gingivales. (Page 1991)

La IL-1 es un estimulador potente de la proliferación, diferenciación y activación de los osteoclastos. Tanto la IL-1 como TFN- alfa inducen la producción de proteínas por parte de las células mesenquimatosas, incluso Metaloproteinasas de la matriz (MMP), que pueden contribuir a la destrucción del tejido conectivo.

Datos sustanciales procedentes de estudios in vivo apoyan el concepto de que IL-1 y TFN alfa son moléculas clave en la patogenia de la periodontitis. La IL-1 y el TFN-alfa se encuentran en concentraciones importantes en LSG de los sitios de enfermedad periodontal, y la menor concentración de IL-1 se relaciona con el tratamiento exitoso. (Stashenko et al 1991) (Masada et al 1990). Cuando aumenta la gravedad de la periodontitis se incrementa la concentración de IL-1, pero es menor la concentración de la IL-1ra. (Rawlinson 2000)

4.1.10 Factores genéticos relacionados con la enfermedad periodontal

Por tradición se pensaba que la periodontitis era de origen estrictamente ambiental. En un estudio longitudinal clásico de la evolución de la periodontitis, Løe y colaboradores encontraron que entre individuos con mala higiene bucal y ningún acceso a la atención dental, en algunos se desarrollaba la enfermedad con rapidez y otros experimentaban poco o ninguna enfermedad. Esta variación pudo haber sido atribuida a componentes no detectados del ambiente o a diferencias de susceptibilidad a la enfermedad entre los individuos. Debido a que la susceptibilidad del huésped se puede definir en términos de variación genética, un enfoque relativamente reciente de la periodontología es cuantificar el riesgo genético e identificar variantes genéticas específicas que determinen la susceptibilidad a la enfermedad. En la actualidad, el papel específico que tienen los genes en definir la susceptibilidad sigue siendo prácticamente desconocido.

4.1.11 Panorama de los diseños experimentales genéticos

El código genético peculiar de cada persona está contenido en la secuencia de bases de nucleótidos (adenina, timina, citosina y guanina); dichas bases constituyen el ácido desoxirribonucleico (DNA). El genoma humano consiste en más de 3 mil millones de pares de bases, contenidas en 22 pares de cromosomas, denominados autosomas, y dos cromosomas sexuales. Los genes son secuencias de bases de nucleótidos contenidas en segmentos no contiguos llamados exones. Los exones proporcionan la plantilla de DNA para la síntesis siguiente de polipéptidos que regulan todos los procesos de desarrollo, fisiológicos e inmunológicos del organismo. Estimaciones recientes indican que el genoma humano contiene alrededor de 25 000 a 35 000 genes. (Venter et al 2001)

La composición genética de un organismo se denomina genotipo, y el conjunto de sus rasgos o características se llama fenotipo. El fenotipo está determinado por la interacción de los genes y el ambiente. Las enfermedades cuyas causas comprenden factores genéticos y del ambiente se llaman multifactoriales.

El genotipo o genoma es el componente interno del organismo que especifica a grandes rasgos el lugar de un ser vivo en el orden natural. El genoma nos asigna a una especie determinada, y en gran medida influye sobre los aspectos distintivos que nos hace únicos como individuos en el seno de la especie a la que se pertenece.

La manifestación visible de un organismo es su fenotipo. El color de los ojos, la forma del cabello, altura, peso, ritmo cardiaco, el resultado de test de inteligencia son ejemplos de caracteres fenotípicos de un organismo. Un fenotipo puede ser variable o constante en una especie dada.

El genotipo participa en dos procesos fundamentales:

1.- su transmisión de generación en generación.

2.-su expresión para crear el soma o fenotipo.

Estas 2 funciones básicas asociadas al genotipo suponen una distinción fundamental en la genética, pues define los dos temas principales, el de la herencia y el del desarrollo o expresión del genotipo.

El término marcador genético se refiere a cualquier gen o secuencia de nucleótidos que pueden ubicarse en un sitio o región específica de un cromosoma. Desde el punto de vista epidemiológico genético, es posible usar cualquier marcador que sea lo suficientemente polimórfico o variable en la población para rastrear o localizar el alelo de la enfermedad.

En contraste, los genes que intervienen en las enfermedades multifactoriales complejas se denominan a menudo genes de susceptibilidad (o más correctamente, alelos de susceptibilidad).

En el caso de las enfermedades periodontales, entre los factores de riesgo importantes se encuentran los microorganismos anaerobios gramnegativos, el hábito de fumar y la mala higiene bucal.

La teoría de que los genes influyen en la susceptibilidad a las enfermedades comunes, como la periodontitis, no es nueva ni revolucionaria.

Una vez establecida la base genética para una enfermedad, tiene igual importancia determinar qué alelos tienen un efecto medible sobre el fenotipo y si es posible mejorar la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad una vez identificados los alelos de la enfermedad.

4.1.12 Estudios de asociación en la periodontitis del adulto

Kornman y colaboradores informaron que un genotipo IL-1 “compuesto”, que consistía en por lo menos una copia del alelo más raro en los loci para IL-1 alfa e IL-1 beta, se relacionaba con periodontitis grave en adultos del norte de Europa. (Kornman et al 1997)

Gore y colaboradores encontraron que el alelo IL-1 beta más raro, pero no el genotipo compuesto, era más predominante en los pacientes con PA avanzada. Los loci IL-1 alfa e IL-1 beta estaban en desequilibrio de enlace, lo que significa que el papel evidente del alelo IL-1 alfa podría ser a causa de su relación con el alelo IL-1 beta y no con la propia enfermedad. (Gore et al 1998)

Engbretson y colaboradores dieron a conocer una diferencia en la cantidad de IL-1 en el líquido del surco gingival de pacientes con periodontitis positivos para el genotipo compuesto de IL-1. Las variantes TFN- alfa e IL-1 son ejemplos de polimorfismos funcionales. En otros términos, son variaciones que codifican secuencias que afectan la estructura (y por ende la función) o la producción del producto proteico final. La identificación de polimorfismos funcionales adicionales sobre todo dentro de genes que regulan la respuesta inmunitaria, debería facilitar el descubrimiento de alelos que determinen la susceptibilidad del huésped a la periodontitis. (Engbretson 1999)

4.1.13 Consecuencias clínicas de los estudios genéticos

Un estudio retrospectivo de cohortes de pacientes en mantenimiento periodontal sugiere que el pronóstico periodontal de un paciente puede depender en parte de su genotipo IL-1. En ese estudio, el genotipo compuesto ya descrito aumentó en riesgo de un individuo de perder dientes 2.7 veces. Se demostró que el genotipo IL-1 de un paciente puede ser un factor importante para predecir la enfermedad futura. (Mc Guire, Nunn 1999)

4.2 EMBARAZO

El primer signo de la gestación y la principal razón por la que consultan las mujeres embarazadas es la desaparición de la menstruación. Si las reglas de la paciente son habitualmente regulares y es sexualmente activa, el retraso de la menstruación de más de 1 semana es indicativo de presunto embarazo. También puede referir náuseas con vómitos ocasionales y congestión mamaria. Éste es causado principalmente por el aumento de los niveles de estrógenos y también por el incremento de la progesterona y es una exageración o ampliación de la congestión mamaria premenstrual. Las náuseas y vómitos pueden ser secundarios a la gonadotropina crónica (HCG) y a los estrógenos producidos por las células sincitiales de la placenta en cantidad creciente a partir del 10.º d tras la fertilización. El cuerpo lúteo del ovario es estimulado por la HCG para continuar secretando niveles elevados de estrógenos y progesterona y mantener la gestación. Muchas mujeres experimentan fatiga a partir de este momento y, en algunos casos, pueden notar agrandamiento abdominal (distensión) muy precozmente.

La gestación suele fecharse en semanas comenzando desde el primer día de la última menstruación. Por ello, si las reglas de la paciente eran regulares con la ovulación en el día 14 del ciclo, las fechas obstétricas son aproximadamente 2 semanas más prolongadas que las fechas embriológicas. Si los ciclos eran irregulares, la diferencia puede ser mayor o menor de 2 semanas. Generalmente, a las 2 semanas de la supuesta regla ausente, la paciente se considera embarazada de 6 semanas y el útero está aumentado de tamaño de forma correspondiente.

Se considera que la gestación dura 266 d desde el momento de la concepción o 280 d desde el primer día de la última menstruación si los ciclos tienen una regularidad de 28 d. La regla de Nägele permite calcular la fecha estimada del parto restando 3 meses del primer día del último período menstrual y añadiendo 7 d. Este cálculo es sólo aproximado; £10% de las pacientes paren en el día estimado, pero un 50% lo hacen en 1 semana y casi el 90% en 2 semana alrededor del mismo. Las pacientes deben ser informadas de que la presentación del parto 2 semana antes o después de la fecha calculada es normal.

El perinatólogo dispone de varios métodos para evaluar el crecimiento y el desarrollo del feto en el útero. El procedimiento que se utiliza es la Ecografía en la cual se emplea el ultrasonido para obtener imágenes de la placenta y del feto.

Los signos de comienzo del parto se revisan con la paciente. El principal signo es el dolor lumbar o contracciones en hipogastrio que reaparecen a intervalos regulares. Una mujer multípara con antecedentes de partos rápidos debe comunicarlo al médico y buscar atención tan pronto como comience el trabajo de parto. Después de la semana 36 de gestación, muchos médicos prefieren realizar la exploración de la paciente por vía vaginal para intentar predecir el momento de inicio del parto. Sin embargo, esta exploración en los últimos días del embarazo se ha asociado con infecciones intrauterinas y rotura prematura de membranas. (Manual Merck)

4.3 Embarazo Pretérmino

4.3.1 Definición

El parto prematuro (PTB) se define generalmente como la entrega antes de las 37 semanas completas o 250 días. Para las comparaciones internacionales la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso en la actualidad todavía 28 semanas completas de gestación como un punto de partida para la viabilidad al tiempo que reconoce que la viabilidad varía a nivel local en función de la disponibilidad de resultados médicos.

Se define parto prematuro como el nacimiento entre 20 y 36 semanas. El PTB es un importante reto para la atención materna y perinatal y lleva una causa de morbilidad y mortalidad neonatal.

A nivel mundial se estima que el 28% de los 4 millones de defunciones neonatales anuales son atribuibles directamente a PTB.

4.3.2 Etiología

La etiología del PTB no es totalmente conocido y se considera un síndrome iniciado por múltiples mecanismos.

Los factores causales vinculados a PTB incluyen los determinantes biológicos y genéticos, las características actuales del embarazo, historia de embarazo, las características maternas demográficas (edad, situación socio-económica, nivel educativo) situación nutricional y psicológica de la madre, características del feto, los factores ambientales y comportamientos nocivos.

PTB se clasifica de la forma indicada o espontánea. También pueden ser estratificados por edad de gestación. Clasificación precisa de parto prematuro por tipo y la edad gestacional es esencial para el seguimiento de las tendencias y para determinar las necesidades de servicios de salud.

- Los datos disponibles en las tasas de parto prematuro muestran un aumento espectacular en los últimos 20 años, especialmente en indicado y PTB a corto plazo.

4.3.3 Consecuencias de salud, sociales y económicas del parto prematuro

PTB representa el 75% de la mortalidad perinatal y representa más del 50% de morbilidad de largo plazo asociado con resultados perinatales pobres.

Los niños que nacen prematuros tienen mayores tasas de parálisis cerebral, hidrocefalia, problemas de aprendizaje, déficits sensoriales y enfermedades respiratorias. Los problemas médicos, psicológicos y sociales se presentan con frecuencia en la adolescencia y la edad adulta, afectando negativamente a ellos, sus familias, servicios de atención de salud y las sociedades.

4.3.4 Etiología y Patogénesis del PTB espontáneo

PTB espontáneo representa el 70% del PTB, mientras que por indicación médica e iatrogenia representa el resto.

La inflamación localizada y sistémica en el tracto reproductivo, se ha asociado con parto prematuro la inflamación sistémica debido a enfermedad periodontal, neumonía, sepsis, pancreatitis, colecistitis aguda, pielonefritis y la bacteriuria asintomática, así como deciduitis, corioamnionitis e infecciones intra-amnióticas están asociados con PTB.

4.3.5 Síntomas

Algunos síntomas de parto pretérmino son:

*Contracciones uterinas con una frecuencia de 10 minutos o menos.

*Cambios en la secreción vaginal

*Presión pélvica.

*Dolor de espalda leve y sordo.

*Calambres similares al dolor menstrual.

4.3.6 Infecciones localizadas en otras áreas

Algunas infecciones sistémicas que pueden contribuir a un parto prematuro son:

1. Apendicitis.
2. Neumonía.
3. Enfermedad periodontal.

En una infección sistémica, los microorganismos invaden el torrente sanguíneo y se extienden, a través de la sangre en circulación, a diversos órganos. (Libro Preterm Birth, Prevention & Management)

4.3.7 Interleucinas y predisposición genética

La IL -1 β y TFN α induce la producción de IL-8 en las membranas fetales, decidua y cuello uterino, efectos que son potenciados por el aumento de niveles de la IL-6. Dado que la IL-8 causa reclutamiento y activación de neutrófilos que libera adicionales MMPs y elastasas y exacerba aún más el PTB.

La predisposición genética a la inflamación asociado a PTB se sugiere por el riesgo de recurrencia del 15% del PTB, su alta concordancia en estudios gemelos, y su agregación en ciertas familias. Polimorfismos específicos de determinados genes también pueden

jugar un papel en el PTB. El alelo T2 del gen TFN α causa un incremento de la expresión de TFN α y confiere un mayor riesgo de parto prematuro en mujeres Africa-Americanas.

4.4 Bajo peso al nacer

4.4.1 Definición

La definición internacional de bajo peso al nacer aprobada por la vigésima novena asamblea mundial de salud en 1976 un bajo peso al nacer es de menos de 2500 gramos.

El bajo peso al nacer puede ser un resultado de un periodo de gestación corto y retardo del crecimiento intrauterino. En general es cierto decir que la mayoría de los nacimientos prematuros son de bajo peso al nacer.

En Norte América el promedio de bajo peso al nacer es alrededor de 7%, pero la tendencia va en aumento.

Los siguientes factores están relacionados en tener una mayor probabilidad a partos prematuros y bajo peso al nacer:

- Riesgo genético
- Riesgo demográfico y psicosociales
- Riesgo obstétrico
- Riesgo nutricional
- Infección
- Exposición a sustancias tóxicas.

4.4.2 Factores de riesgo genéticos

Desde hace mucho tiempo, diversas teorías defienden la existencia de una predisposición genética materna o fetal hacia el nacimiento prematuro, y disponemos de numerosas pruebas que avalan este argumento.

- Las mujeres que han tenido un parto pretérmino presentan mayor riesgo de que el parto pretérmino se repita en gestaciones posteriores.
- Existe una tendencia a que los nacimientos prematuros posteriores se produzcan con la misma edad gestacional que los anteriores.
- Las mujeres que nacieron pretérmino tienen más probabilidades de sufrir un parto pretérmino espontáneo y dar a luz de forma prematura.
- El riesgo de dar a luz un bebé prematuro de las mujeres que tengan una hermana mayor que haya dado luz un bebé prematuro es un 80% superior.
- Las madres afroamericanas son más propensas que las madres hispanas que, a su vez, son más propensas que las madres caucásicas.

Las diferencias genéticas entre individuos, es decir, los polimorfismos génicos, pueden causar variaciones en la producción y la actividad de las proteínas.

El descubrimiento de un gen específico que predispone a la mujer hacia el nacimiento prematuro supondría un enorme avance científico que podría inspirar nuevos objetivos terapéuticos y preventivos.

4.4.3 Interacción genética y ambiental

Existen estudios que apuntan la idea de que diversos factores genéticos y ambientales pueden afectar al riesgo de nacimiento prematuro, ya sea de forma independiente o combinada.

Se sabe que determinadas mutaciones génicas aumentan el riesgo de nacimiento prematuro, muchas mujeres que presentan estas mutaciones tienen, sin embargo, un parto normal.

La probabilidad de nacimiento prematuro es mayor en las mujeres gestantes o los fetos genéticamente programados para producir niveles elevados de mediadores inflamatorios que en las mujeres o los fetos que producen niveles reducidos que no

superan el umbral necesario para iniciar un parto pretérmino como respuesta a factores ambientales.

4.4.4 Conceptos generales de variación genética. Origen y sus causas.

4.4.4.1 Polimorfismo genético

El ser humano presenta un grado considerable de variación genética, observado en rasgos como estatura, presión sanguínea y el color de la piel. Toda variación genética se origina a partir del proceso conocido como **mutación**, definida como una alteración de la secuencia del ADN. Las mutaciones pueden afectar a células somáticas (todas las que no son germinales) o germinales (células que producen gametos y pueden transmitirse de una generación a la siguiente).

Como consecuencia de las mutaciones, es posible que un gen se diferencie de un individuo a otros en términos de su secuencia del ADN. Se denomina **alelo** a la versión o secuencia de un gen particular. La localización de un gen en un cromosoma se denomina **locus** (de la palabra latina que significa “lugar”). Podría decirse que un individuo tiene un alelo determinado en el locus de la betaglobulina en el cromosoma 11. Si un individuo presenta el mismo alelo en ambos miembros de un par de cromosomas, se dice que es **Homocigótico**. Si los alelos difieren en la secuencia de ADN, el individuo es **Heterocigótico**. Los alelos presentes en un locus determinado constituyen el **Genotipo** del individuo. Algunos Loci (plural de locus) presentan variabilidad considerable entre individuos. Si un locus tiene dos o más alelos, y la frecuencia de cada uno de los cuales supera el 1% en la población, se considera que se trata de un locus polimorfo (muchas formas). El locus polimórfico se denomina a menudo polimorfismo.

El polimorfismo genético hace referencia a la existencia en una población de múltiples alelos de un gen. Un polimorfismo es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población.

Diversas investigaciones de prestigio avalan la existencia de una influencia genética en el riesgo de nacimiento prematuro. Numerosos estudios han detectado polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en los genes de las citocinas responsables de los procesos inflamatorios en mujeres que habían dado a luz prematuramente. Se han observado polimorfismos en los genes del TNF- α , la IL-6, IL-4, así como de otros mediadores inflamatorios.

Los estudios sobre genes candidatos pueden aplicarse al nacimiento prematuro para tratar de encontrar una explicación a la contribución del polimorfismo del ADN y la predisposición genética al riesgo de esta afección.

La secuencia del genoma humano determina que los seres humanos son 99.99% genéticamente idénticos. Esta uniformidad establece el marco para un cuerpo de funcionamiento sano. Los 30 000 genes de funcionamiento aproximados en los 23 pares del cromosoma de la del cuerpo humano se identifican como breves segmentos del DNA integrados por una secuencia específica de los pares de la base del nucleótido, es decir, adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C).

Es posible que los análisis SNP abran nuevas posibilidades para la predicción de casos de nacimiento prematuro incluso antes del embarazo.

4.4.4.2 Diversidad del Genoma. Polimorfismos

El ADN genómico nuclear es una entidad extremadamente variable, no sólo entre individuos de especies diferentes, sino también entre individuos de una misma especie. La diversidad o variabilidad genética se debe a variaciones en la secuencia del genoma: por tanto, en un sentido amplio el concepto de diversidad se hace sinónimo de **polimorfismo** (muchas formas en su significado literal,) o, más correctamente polimorfismo genético, cromosómico, de secuencia o de ADN.

El polimorfismo afecta tanto a regiones codificantes del genoma (polimorfismo genético) como no codificantes (polimorfismo genético, en general). En ambos casos puede consistir en la variación de un solo par de bases del ADN o, menos frecuentemente, de millones de PB (macromutación). El primer caso se conoce hoy día

como polimorfismo de un solo nucleótido o SNP (acrónimo inglés de single nucleotide polymorphism; coloquialmente “snip”). Cualquier variación puede tener lugar en células germinales o reproductoras, con lo que se transmite a la descendencia (polimorfismo hereditario, por ejemplo en las enfermedades congénitas), o bien en células somáticas, no reproductoras, en cuyo caso no se transmite (polimorfismo no hereditario).

El polimorfismo se debe definir como la “existencia simultánea en una población de genomas con distintos alelos para un locus determinado”, sea éste génico o no. Los alelos son variaciones de la secuencia de ADN presente en un locus o posición definida en un cromosoma; consecuentemente, en una célula diploide cada locus autosómico está ocupado por dos alelos, uno de origen paterno y otro de origen materno, situados en sendos cromosomas homólogos. El grado de polimorfismo de una población es tanto mayor cuanto más individuos contenga, viene determinado por el número de alelos distintos existentes para un locus concreto y se refleja en el grado de heterocigosis, o proporción de individuos heterocigóticos que forman parte de la población.



Fig.1 Representación esquemática de un gen. Un gen consta de una región promotora y otra codificadora. Dentro de la región codificadora, existen áreas que no codifican denominadas intrones. Los exones, contienen triplete de nucleótidos (codones) que codifican para un aminoácido específico.

4.4.4.3 El polimorfismo de los genes de la IL-1 y su relación con la enfermedad periodontal

Una vez descrita la enfermedad periodontal, los factores etiológicos que la rodean, la respuesta inmunológica del huésped y ciertos conceptos necesarios de genética médica. Hemos llegado en donde el tema de polimorfismo de los genes de la IL1, adquiere el máximo interés.

La IL-1, presenta dos formas distintas de expresión en lo que concierne a su configuración. Una forma A y otra forma B. Aunque las dos formas sólo presentan un 27% de aminoácidos homólogos, se unen con idéntica afinidad al mismo receptor.

La producción de la interleuquina1 (IL-1) viene regulada por la presencia de tres genes diferentes. El gen de la interleuquina-1alpha (IL-1A), el gen de la interleuquina-1beta (IL-1B) y por último el gen de la interleuquina antagonista del receptor (IL-RN). Estos genes se encuentran localizados en el cromosoma 2q13 y todos ellos muy próximos entre sí.

El gen de la IL-1A, controla la producción y síntesis de la proteína mediadora de la inflamación interleuquina-1alpha (IL-1a); el gen de la IL-1B, controla la producción y síntesis de la proteína mediadora de la inflamación interleuquina-1beta (IL-1B), mientras que el gen de la IL-RN, controla la producción y síntesis de la proteína antagonista (IL-ra), encargada de anular la acción de las proteínas IL-1a e IL-1B.

Como ya hemos visto en apartados anteriores, la pareja de alelos que se encuentran ubicados en el locus de cada gen, puede variar de un individuo a otro. Aquellos genes, en los que se descubre esta posible variación, reciben el nombre de genes polimórficos. Por tanto, los genes de la IL-1A y de la IL-1B son genes polimórficos.

El polimorfismo genético que sufren los genes de la IL-1A y de la IL-1B, tiene lugar en un sólo nucleótido (SNP) del total de nucleótidos que constituyen un alelo, sustituyéndose un par de bases nitrogenadas por otro par de bases distintas.



Fig.2

Los genes para la IL-1a y la IL-1B, localizados en el cromosoma 2. Se indican con flechas negras donde se encontrarían los posibles polimorfismos de ambos genes. Esta sustitución de pares de bases, puede presentarse tanto en uno como o en ambos alelos (Fig.2)

Según Kornman, se considera a un individuo “genotipo positivo” para los genes de la IL-1, cuando posee al menos un polimorfismo (alelo 2) en uno de sus dos alelos para el gen de la IL-1A y al menos un polimorfismo (alelo 2) en uno de sus dos alelos para el gen de la IL-1B.

El término “alelo 2” se emplea para definir la segunda forma más frecuente de encontrarnos una secuencia de nucleótidos de un determinado alelo.

Podemos definir a los tres genes que codifican la proteína IL-1, como genes autosómicos dominantes. Esto se debe a que cuando aparece un polimorfismo aunque tan sólo sea en uno de los alelos, se aprecian cantidades mayores de proteína IL-1, la cual está fuertemente asociada a la actividad de la enfermedad periodontal.

4.5 Embarazo pretérmino y su relación con la enfermedad Periodontal

4.5.1 Embarazo

Se ha reconocido por muchos años la relación entre embarazo e inflamación periodontal. En 1778, Vermeeren hablaba del “dolor dental” durante el embarazo. En 1818, Pitcarin describió la hiperplasia gingival del embarazo.

Investigaciones actuales revelan que la enfermedad periodontal puede alterar la salud sistémica del paciente y afectar negativamente el bienestar del feto al elevar el riesgo de nacimiento de niños prematuros y de bajo peso al nacer.

4.5.2 Enfermedades periodontales

En 1877, Pinard registró el primer caso de “gingivitis del embarazo”. Apenas en años recientes la investigación periodontal ha comenzado a centrarse en los mecanismos etiológicos. La aparición de “gingivitis del embarazo” es muy común y ocurre

aproximadamente entre 30 y 100% de todas las mujeres embarazadas. Se caracteriza por edema, eritema, hiperplasia y aumento de la hemorragia.

El estado periodontal anterior al embarazo puede modificar la progresión o intensidad de la misma manera que la fluctuación de las hormonas circulantes. La región anterior de la boca es la más afectada y los sitios interproximales tienden al aumento de la profundidad de la bolsa e incremento transitorio de la movilidad dentaria. Los sitios inflamados con anterioridad pueden exacerbarse por el aumento de la respiración bucal y, en el tercer trimestre, por el de la rinitis del embarazo. La encía es el área más afectada con mayor frecuencia (cerca del 70% de los casos), seguida por la lengua y los labios, la mucosa vestibular y el paladar.

Función de las hormonas del embarazo

4.5.3 Composición de la placa subgingival.

La relación entre los signos de inflamación gingival y la cantidad de placas es más estrecha durante el embarazo. Durante el embarazo la composición de la placa subgingival se modifica. Kornman y Loesche informaron que durante el segundo trimestre, la gingivitis y la hemorragia gingival aumentan aunque no se eleven los niveles de placa. La relación entre bacterias anaerobias y aerobias se incrementa conjuntamente con las proporciones de *B. melaninogenicus* y *P. intermedia* (2.2 a 10.1 %).

4.5.4 Enfermedad periodontal y lactantes de bajo peso al nacer (LBPN)

Gracias a las investigaciones pioneras de Offenbacher, se dispone de pruebas que confirman que la enfermedad periodontal no tratada en mujeres embarazadas puede ser un factor de riesgo importante para el nacimiento de neonatos prematuros (< 37 semanas de gestación), de bajo peso (< 2500g).

Los investigadores periodontales, ante la sospecha de la enfermedad periodontal como otra fuente de infección, encontraron que las madres con bajo riesgo de tener lactantes prematuros o de bajo peso al nacer tenían significativamente mayor pérdida de inserción periodontal que las madres del grupo control, que tuvieron recién nacidos con peso

normal al momento del nacimiento. La opinión actual acerca de la correlación de la enfermedad periodontal y LBPB es que aparece como resultado de infección y es mediada en forma indirecta, sobre todo por la translocación de los productos bacterianos como las endotoxinas (LPS) y la acción de mediadores inflamatorios producidos por la madre. Las moléculas biológicamente activas como la prostaglandina E2 y TNF-alfa que por lo general intervienen en el parto, se elevan de modo considerable en forma artificial por la infección, que puede propiciar trabajo de parto prematuro. En consecuencia, las bacterias gramnegativas en la enfermedad periodontal pueden favorecer la proliferación selectiva o la invasión de bacterias gramnegativas en las vías genitourinarias.

Investigaciones en desarrollo apoyan el nexo entre enfermedad periodontal y LBPB. Offenbacher ha publicado recientemente datos que sugieren una relación entre dosis y reacción para el aumento de la PGE2 del líquido del surco gingival como un marcador de la actividad actual de la enfermedad periodontal y el menor peso al momento del nacimiento. En madres de LBPB se detectaron mayores cantidades de 4 microorganismos vinculados con placa madura y el progreso de la periodontitis (*Bacteroides forsythus*, *P. gingivalis*, *A.a* y *Treponema denticola*) en comparación con controles de peso normal al momento del nacimiento.

4.6 Reacción inmunitaria materna

Se cree que el sistema inmunitario materno se suprime durante el embarazo. Esta reacción puede permitirle al feto sobrevivir como un aloinjerto.

Se ha observado durante todo el embarazo una disminución de la relación de las células T colaboradoras con las células T supresoras (CD4/CD8) periféricas.

Estos cambios de la reacción inmunitaria materna sugieren un aumento de la susceptibilidad para desarrollar inflamación gingival.

Lapp y colaboradores sugieren que los altos niveles de progesterona durante el embarazo afectan el desarrollo de inflamación localizada por la regulación negativa de la producción de IL-6, lo cual torna a la encía menos eficiente para resistir las reacciones inflamatorias producidas por las bacterias. (Catherine Williams et al 2000).

5.-MARCO DE REFERENCIA

Numerosos investigadores han demostrado una relación entre complicaciones del embarazo y niveles elevados de prostaglandina E2 e interleuquina 1 β en el fluido gingival crevicular (**Offenbacher et al, 1998; Konopka et al, 2003; Carta et al, 2004**), así como con importantes concentraciones en el líquido amniótico de prostaglandina E2, interleuquina 1 β e interleuquina 8 (**Jeffcoat et al, 2001; Offenbacher et al, 2001; López et al, 2002a; Romero et al, 2002; Dörtbudak et al, 2005; Marin et al, 2005; Moreu et al, 2005; Oittinen et al, 2005; Boggess et al, 2006; Offenbacher et al; Gazolla et al, 2007**).

Aunque en numerosos estudios de casos-controles y de cohortes se ha sugerido que la enfermedad periodontal puede ser un factor de riesgo para el parto prematuro (**Offenbacher et al, 1996; Dasanayake, 1998; Dasanayake et al, 2001; Konopka et al, 2003; Goepfert et al, 2004; Mokeem et al, 2004; Radnai et al, 2004; Jarjoura et al, 2005; Moliterno et al, 2005; Bosnjak et al, 2006; Radnai et al, 2006**), otros autores no pudieron confirmar que existiera ninguna asociación entre estas dos condiciones (**Davenport et al, 2002; Moore et al, 2004; Buduneli et al, 2005; Moore et al, 2005; Noack et al, 2005; Gomes-Filho et al, 2006; Skuldbol et al, 2006**).

Se han publicado al menos 3 revisiones sistemáticas en las que se abordó la relación existente entre enfermedad periodontal y complicaciones del embarazo (**Scannapieco et al, 2003; Vettore et al, 2006; Xiong et al, 2006**). **Scannapieco et al (2003)** analizaron 12 estudios seleccionados y concluyeron que no había una evidencia definitiva de que la enfermedad periodontal tuviera un papel causal en las complicaciones del embarazo. Por su parte, **Vettore et al (2006)** identificaron 36 estudios que satisfacían los criterios de inclusión, de los cuales en 26 detectaron una asociación entre enfermedad periodontal y complicaciones del embarazo, si bien señalaron que en la mayoría de estos trabajos no se controlaron los factores de confusión, lo que plantea serias dudas sobre sus conclusiones. **Xiong et al (2006)** analizaron 25 estudios sobre periodontitis y complicaciones del embarazo (niños prematuros de bajo peso al nacer, parto prematuro, aborto involuntario y pre-eclampsia); en 18 de estos trabajos se detectó una asociación

entre la enfermedad periodontal y las complicaciones del embarazo, mientras que en los 7 restantes no se confirmó dicha relación; estos autores también subrayaron que las limitaciones metodológicas de la mayoría de los estudios no permitían obtener conclusiones definitivas, recomendaron la realización de futuras investigaciones metodológicamente más rigurosas y señalaron que el rastreo de la enfermedad periodontal en mujeres embarazadas para reducir las complicaciones del embarazo no tenía hasta ese momento ninguna justificación científica.

Para aumentar la fiabilidad se publicaron 3 meta análisis (**Khader y Ta'ani, 2005; Vergnes y Sixou, 2007; Xiong et al, 2007**). **Khader y Ta'ani (2005)** seleccionaron 2 estudios de casos-controles y 3 prospectivos de cohortes; según estos autores la enfermedad periodontal materna se asoció significativamente con el riesgo de parto prematuro. **Vergnes y Sixou (2007)** combinaron datos de 17 estudios que incluían a 7.151 mujeres, de las que 1.056 (14,8%) dieron a luz niños prematuros y/o de

bajo peso, concluyendo que era probable que existiera una asociación entre la enfermedad periodontal y las complicaciones del embarazo; entre los artículos excluidos en este meta-análisis se encuentran algunos en los que no se constató una asociación entre ambas entidades (**Davenport et al, 2002; Holbrook et al, 2004; Buduneli et al, 2005; Moore et al, 2005; Moreu et al, 2005**), lo que pudo condicionar los resultados. **Xiong et al (2007)** analizaron 44 estudios (26 de casos- controles, 13 de cohortes y 5 ensayos clínicos controlados); en 29 de ellos se sugería que existía una asociación entre enfermedad periodontal y aumento del riesgo de complicaciones del embarazo, y los 15 restantes no mostraron evidencias de esta asociación.

En varios ensayos clínicos de intervención se ha señalado que el tratamiento periodontal durante el embarazo puede reducir las tasas de parto prematuro y/o de nacimientos de niños con bajo peso (**López et al, 2002; Giannopoulou et al, 2003; Jeffcoat et al, 2003; López et al, 2005; Sadatmansouri et al, 2006; Offenbacher et al, 2006**). Sin embargo, **Xiong et al (2007)** efectuaron un meta análisis incluyendo 5 ensayos controlados, y sugirieron que la evidencia científica disponible era insuficiente para sostener que la profilaxis oral y el tratamiento periodontal reducían los riesgos de dichas

adversidades del embarazo. En una revisión sistemática reciente también se concluyó que el tratamiento de la enfermedad periodontal en embarazadas no disminuía el riesgo de parto prematuro y/o de bajo peso al nacer (**Chambrone et al, 2011**); estos autores señalaron que en muchas series los tamaños muestrales eran reducidos y/o el diseño metodológico inadecuado, aunque aún no se ha constatado si el tratamiento efectuado en las primeras semanas de gestación podría tener algún impacto sobre las complicaciones del embarazo.

Tanto la enfermedad periodontal y parto prematuro se han asociado con ciertas características genéticas polimórficas que codifican para citocinas. Hasta la fecha, la mayoría del interés se ha centrado en las citoquinas interleuquina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF). Una hipótesis ha sido que los que tienen los genotipos mutantes o polimórficos producen más de las citocinas inflamatorias en la presencia de estímulos inflamatorios, tales como las bacterias asociadas con la enfermedad periodontal y el trabajo de parto pretérmino, y que la respuesta del huésped puede mediar y vincular ambas condiciones.

Dentro de la literatura existe pocos artículos que hablen acerca de la asociación entre el parto pretérmino, los polimorfismos genéticos y la enfermedad periodontal. **Moore et al en el 2004** realizaron un estudio caso-control de la supuesta relación entre el parto pretérmino y el polimorfismo genético de la IL1 B +3953 y el TNF a -308 en un grupo de mujeres en el posparto y si aumento el riesgo junto con la enfermedad periodontal. Se evaluaron 48 casos y 82 controles. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la variante alélica IL1B entre los casos y los controles (29% vs 18%). Sin embargo, 23 (48%) de los sujetos de caso y 24 (29%) de los controles eran heterocigotos u homocigotos para la variante-un TFN a -308. No se encontró una asociación entre el nacimiento pretérmino y la enfermedad periodontal en esta población, y del mismo modo que no hubo evidencia de que una combinación de la enfermedad periodontal y el polimorfismo de la IL1 B 3953 alteraran el riesgo de parto pretérmino.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Tipo de estudio

Estudio Comparativo, Abierto, Observacional, Prospectivo, Transversal acerca de la presencia del genotipo del polimorfismo 3954 de la IL 1 β + si predispone a partos preterminos y productos de bajo peso al nacer en pacientes con enfermedad periodontal

6.2 Población de estudio

Las pacientes incluidas en el estudio acudieron al departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario José Eleuterio González, las cuales fueron captadas principalmente por edades entre 18- 38 años, que se encontraban en etapa de gestación de la 6 a la 20 semana la cual se determine sobre la base de datos del último periodo menstrual de la paciente como fue indicado por el mismo departamento, se refirieron al Posgrado de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León, donde se les explico el motivo y los objetivos del estudio y se les pidió el consentimiento informado del mismo, al completar con esos requisitos se realizó su historia clínica general, análisis periodontal, y examen intraoral.

6.3 Período del estudio

Noviembre del 2011 a Octubre del 2012

6.4 Lugar del estudio

- 1.- Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario José Eleuterio González
- 2.- Posgrado de Periodoncia, Facultad de Odontología, de la Universidad Autónoma de Nuevo León.
- 3.- Unidad de odontología integral y especialidades, Centro de investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDCS), UANL.

6.5 Tamaño muestra

Por las condiciones específicas de la influencia de la enfermedad periodontal en parto pretérmino (Variable cualitativa del tipo nominal), la cual fue elegida una población infinita, y considerando que la muestra fue del tipo probabilístico, se estima el tamaño de la muestra con la aplicación de la siguiente fórmula general:

$$n = \frac{z^2 p(1-p)}{e^2}$$

Para el presente proyecto se determinaron los siguientes valores que fueron aplicados para determinar el tamaño de la muestra:

$$z = 1.96 \text{ para } 1-\alpha:0.95$$

$$p = 0.78 \text{ Proporción de pacientes con enfermedad periodontal y parto pretérmino}$$

$$e = 0.18 \text{ Error de estimación}$$

Para la obtención del tamaño de la muestra se sustituyeron los valores y se obtuvo que:

$$n = \frac{Z^2 pq}{e^2} \quad n = \frac{(1.96)^2 (0.78)(0.22)}{(0.18)^2} \quad n = 20.35 \approx 21$$

De aquí se obtiene que el número total de casos del estudio fue de 21 pacientes que cumplieron con los criterios establecidos para su elección en el estudio.

6.6 Forma de asignación de las muestras

Secuencial

6.7 Definición de variables

INDEPENDIENTES	DEPENDIENTES
Parto prematuro	Enfermedad periodontal
Producto de bajo peso	Pacientes embarazadas
SNP 3954 IL1 β +	

6.8 Criterios de Selección

6.8.1 Criterios de inclusion

- ⊙ Etapa gestacional 6 a 20 semanas, diagnosticado por Ecografía que acudan a consulta al departamento de Ginecología y Obstetricia en el Hospital “José Eleuterio González”.
- ⊙ Edad de la madre 18 a 38 años.
- ⊙ Presencia de enfermedad periodontal (Solamente para grupo Observacional)
- ⊙ Pacientes que de acuerdo a su historia clínica caigan en la clasificación de la ASA TIPO I.
- ⊙ Pacientes que acepten formar parte del estudio y firmen la forma de consentimiento válidamente informado.
- ⊙ Pacientes que se encuentren en su primer período de gestación.

6.8.2 Criterios de Exclusión (comunes a los dos grupos)

- ⊙ Anormalidades placentarias.
- ⊙ Pacientes que sean diagnosticadas con embarazo de alto riesgo.
- ⊙ Pacientes que consuman alcohol, tabaco o droga previo o durante el embarazo.
- ⊙ Pacientes que presenten algún tipo de infección.
- ⊙ Pacientes que consuman fármacos.

6.8.3 Criterios de Eliminación (comunes a los dos grupos)

- ⊙ Pacientes que no acepten formar parte del estudio a pesar de que cumplan con todos los criterios de inclusión.
- ⊙ Pacientes que no se pudo recabar el dato del día del parto y/o peso del producto al nacer.

Grupo Control:

Mujeres embarazadas dentro del mismo rango de edad, pero sin diagnóstico de enfermedad periodontal.

Grupo Observacional:

Mujeres embarazadas dentro del mismo rango de edad, con diagnóstico clínico de enfermedad periodontal.

7.- Consideraciones éticas

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.

Título segundo, Capítulo IV De la investigación en **mujeres en edad fértil, embarazadas**, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia, **recién nacidos**; de la utilización de **embriones**, óbitos y fetos y de la fertilización asistida, Artículos 40-56.

HOJA DE CONSENTIMIENTO VALIDAMENTE INFORMADO

Usted está siendo invitado a participar en un estudio donde se evaluará su condición de los tejidos de soporte del diente y la fecha de termino de su embarazo.

La decisión es voluntaria, usted puede negarse o abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar o negarse a participar en el estudio no tendrá efecto sobre los servicios que usted reciba dentro de cualquier departamento de la Facultad de Odontología.

El propósito del estudio es analizar la importancia que tiene la Porphyromona gingivalis en relación a embarazo pretermino y/o producto de bajo peso en mujeres con periodontitis, y saber si tiene predisposición genética a la IL1b. En un futuro contar con estos parámetros podría ayudar a prevenir complicaciones durante el parto.

Descripción del Estudio

El estudio consiste en la obtención de una muestras en la recolección de saliva y la toma de sangre endovenosa de 2ml para la prueba del polimorfismo IL1b.

El estudio no pondrá en riesgo su salud, ni la del bebe, ni se propiciara ninguna alteración del embarazo por la toma de la muestra.

Beneficios

Los resultados que se obtendrán podrán ser de gran beneficio en la prevención de los embarazos pretermino y productos de bajo peso al nacer .

Riesgos

Los riesgos son nulos ya que no se realizara ningún procedimiento invasivo.

Con su firma usted acepta participar en esta investigación y se compromete a realizarse la toma de la muestra de saliva antes mencionada.

Recuerde que usted solo firmara este documento si le fueron explicados todos los puntos y respondidas todas las dudas que pudieran surgir.

CD. Saraya Camacho Rascon

CD. Leticia A. Cantú Llanes

Nombre y Firma del Res. de Periodoncia

Nombre y Firma del Testigo.

Monterrey NL;a _____ del mes _____ del año 201__.

8. PROCEDIMIENTOS

8.1 Captación y Diagnóstico de Pacientes

Se realizó el estudio en 2 grupos de pacientes embarazadas (grupo control y observacional) que estaban entre la 6ª y 20ª semana de gestación. Esto se determinó por medio de un ultrasonido que se realizó en el Hospital Universitario “José Eleuterio González” en el departamento de Ginecología y Obstetricia. Posteriormente se realizó una historia médica completa, así como el análisis periodontal donde se determinó si las pacientes presentaban enfermedad periodontal o estaban sanas. Y se firmó una hoja de consentimiento en la cual nos permitían realizar dicho estudio en las pacientes embarazadas.

Dentro de los parámetros clínicos que se evaluaron están los siguientes:

Profundidad de Bolsa: Se define como la distancia entre el margen gingival a la base del surco. Esta medición se realiza con una sonda periodontal calibrada tipo North Carolina No. 15 y un espejo dental No.5, y sus medidas promedio fisiológicas van desde 1mm hasta 3mm.

Nivel de inserción clínica: El nivel de inserción es la distancia entre la unión amelo-cemento y la base del fondo del surco (Armitage, G., 1996). Esta medición se realiza con sonda periodontal calibrada tipo North Carolina No. 15 y un espejo dental No.5.

Se realizó el sondeo y las pacientes que presentaron bolsas periodontales con pérdida de inserción arriba de 4mm, en 3 sitios diferentes se consideraron como pacientes con enfermedad periodontal. Se registraron los valores correspondientes a los puntos mesial, medial y distal de las superficies vestibular y lingual de cada uno de los dientes.

8.2 Toma y procesamiento de muestra

8.2.1 Obtención de la muestra sanguínea

Después de haber sido capturadas en el Hospital Universitario y diagnosticadas las pacientes en el Posgrado de Periodoncia se tomó la muestra sanguínea para la extracción del DNA a partir de células nucleadas.

8.2.2 Extracción del DNA

La extracción del DNA, así como la detección del posible polimorfismo genético en el gen de la IL1-B, fue realizado en el laboratorio del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud.

Con el objetivo de obtener el DNA genómico de la IL-1 B que sera usado como molde para la amplificación del gen de interés, se extrajo y purificó con el kit de extracción de DNA por columna QIAamp DNA Blood Mini kit (Cat.No. 51104), siguiendo las instrucciones del proveedor. Una reacción típica fue procesada de la siguiente manera: 20 UI de Proteasa se colocaron en tubos esteriles eppendorff de 1.5 ml, a los cuales se les añadió 200 UI de la muestra de sangre. Después se le añadio 200 UI de Buffer AL a las muestras y se mezcló en el Vortex por 15 segundos, se incubó a 56° C por 10 minutos, se centrifugó para remover las burbujas 6000 rpm por 1 minuto. Se le añadió 200 UI de alcohol de 96° y se realizó Vortex por 15 segundos, las muestras de estos tubos de Eppendorff se parsaron a la columna para unir el DNA y se centrifugó a 8000 r.p.m durante 1 minuto. Se descartó el sobrenadante, y para lavar el DNA unido en el paso anterior, se añadieron 500 ul de Buffer AW1 y se centrifugó a 8000 r.p.m durante 1 minuto; posteriormente se añadió el Buffer AW2 y se centrifugó por 3 minutos a 14 000 r.p.m. Se le dio 1 minuto más en la centrifuga para secar la columna y eliminar restos de etanol. En un tubo estéril de Eppendorff se colocó 70 ul de Buffer AE, para separar u obtener el DNA purificado y se centrifugó a 8000 r.p.m. por 1 minuto, se desechó la columna y el tubo se guardó a -20° C hasta su procesamiento por PCR. El resultado de la extraccion se observó por electroforesis en un gel de agarosa 1% teñido con bromuro de etidio a 80v durante 30 minutos. Se utilizó como control marcador de bandas de DNA lineal HyperLadder II (BIOLINE).

8.2.3 Detección del polimorfismo de la IL-1B

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

El DNA previamente purificado fue empleado como molde para la amplificación específica del gen IL-1B 3954. La amplificación por reacción en cadena de la polimerasa se realizó en un volumen final de 20µl. Divididos de la siguiente forma: 2µl de buffer de reacción NH₄ 10x, 3µl de MgCl₂ 50mM, 3µl de dNTPs mix 10mM, 2.5µl de oligonucleótidos 10mM, 7µl de DNA molde y .5µl de la taq DNA polimerasa, (Cat. No. BIO-21042, BIOLINE). La programación utilizada en el termociclador fueron 5 minutos de desnaturalización inicial a 95°C, a partir del 2do ciclo un tiempo de 30 segundos de desnaturalización a la misma temperatura, 30 segundos de alineación a 50°C, y 30 segundos a una temperatura de extensión de 72°C. Se añadió un paso final a 72° por 3 minutos para incrementar la amplificación del gen.

Digestión enzimática de los genes de la IL-1

El polimorfismo 3954 de IL-1B se identificó por la digestión o no del gen amplificado en el paso anterior con la enzima Taq1 (PROMEGA, No. Cat. R615E).

Una vez obtenido la amplificación del gen de IL-1B, se añadió 0.3 ul de la enzima Taq1, 2.2 ul Buffer E 1X, y 0.2 ul BSA (Albumina de suero de bovino). Se incubó 1 hora a 65° C y los productos de la digestión se analizaron por electroforesis.

Análisis electroforético

Los productos de digestión obtenidos en el paso anterior se analizaron mediante el análisis electroforético con el uso de gel de agarosa al 2% en buffer TAE1X (Tris Base 2M, EDTA 0.5 M, pH 8, ajustado con ácido acético glacial) y tinción con bromuro de etidio a 80V durante 1 hora en cámara de electroforesis horizontal (Biorad) para determinar la presencia y tamaño del amplificado, usando 500 ng de marcador de peso molecular de DNA lineal HyperLadder II (BIOLINE).

8.3 Interpretación de los resultados

Oligonucleotidos para determinar el polimorfismo 3954 de IL1B

Se Amplifica un fragmento de 249 PB y contendra el sitio de restricción para la enzima de restricción Taq1.

Oligo 5´

Oligo: 5´-TTCAGTTCATATGGACCAGA-3´

Primer1: 20 bases

Composition 6 A;4 C;4 G;6 T; 0 OTHER

Percentage : 30% A;20% C;20% G;30% T; 0 OTHER

MW= 6.17 kDa

Hybridization: D:D

Salt: 50 mM

Formamide: 0 %

Mismatch: 0 bp

Thermo Tm = 53.9 °C %GC Tm= 51.3 °C GC+ AT = 56.0 °C

Oligo 3´

Oligo: 5´-GTTGTCATCAGACTTTGACC-3´

Primer1: 20 bases

Composition 4 A;5 C;4 G;7 T; 0 OTHER

Percentage : 20% A;25% C;20% G;35% T; 0 OTHER

MW= 6.17 kDa

Hybridization: D:D

Salt: 50 mM

Formamide: 0 %

Mismatch: 0 bp

Thermo Tm = 52.8 °C %GC Tm = 53.4 °C GC+AT Tm= 58.0 °C

Producto a amplificar:

1 TTCAGTTCAT ATGGACCAGA CATCACCAAG CTTTTTTGCT GTGAGTCCCG
GAGCGTGCAG

61 TTTCAGTGATC GTACAGGTGC ATCGTGCACA TAAGCCTCGT
TATCCCATGT GTCGAAGAAG

121 ATAGGTCTG AAATGTGGAC CACATGTTGT TTAGGTATAA
AATCAGAAGG GCAGGCCTCG

181 TGAGGCGAGG CGGCAAATT TGATTTCTTG GAGGACACCT
GAGCATATAC GGTCAAAGTC

Se digirá con 10 unidades de la enzima Taq1 a 65 grados durante 1 hora.

El polimorfismo IL1B 3954* 1 generará dos fragmentos: 114 y 145 pb

El polimorfismo IL1B 3954*2 no se digirá.

Homocigotos para el alelo 1 es un factor protector para periodontitis.

Heterocigotos esta aumentado en los casos de enfermos periodontales.

9 RESULTADOS

9.1 Descripción de la población de estudio

Dentro de los resultados obtenidos se contó con una población de estudio de 21 pacientes, de los cuales 11 son sanos y 10 son enfermos, agrupados en grupo control y grupo experimental. Como se puede apreciar en la tabla 1 se muestran las características generales de la población de estudio (n=21). Los grupos estuvieron integrados por mujeres de 18 a 28 años de edad. La mayoría de residencia urbana. El nivel escolar vario derivándose 2 de nivel primaria, 5 de nivel secundaria, 8 de nivel preparatoria, 6 de nivel licenciatura. Dentro de los cuales 6 pacientes contaban con servicio médico y 15 no contaban con servicio médicos.

CODIGO	CODIGO	CODIGO	CODIGO	CODIGO	CODIGO	Semana de	Alguna Mole	Presencia de Sangrado
		U-R		Mensual	Médico	Gestación	Oral	al Cepillado
774	28	U	Licenciatura	8000	S	15	S	N
391	20	U	Preparatoria	5000	N	20	N	N
456	25	U	Preparatoria	6000	N	27.2	N	N
133	25	U	Secundaria	3600	N	13	N	N
594	26	U	Preparatoria	6000	S	21	N	N
760	20	R	Licenciatura	6000	N	25	N	N
795	18	U	Licenciatura	12000	N	25.4	S	N
609	18	U	Preparatoria	4000	S	26	N	N
141	20	U	Preparatoria	4000	N	23	N	N
988	28	U	Licenciatura	3500	N	26	S	S
414	21	U	Licenciatura	7000	S	22.4	S	S
360	27	U	Secundaria	4500	S	24.2	S	S
393	19	U	Licenciatura	5000	N	27	S	N
703	26	U	Preparatoria	4500	N	27	N	S
538	25	U	Primaria	10000	S	20	N	S
557	19	U	Preparatoria	5000	N	17.4	S	S
548	21	U	Secundaria	4000	N	8	S	S
869	25	U	Primaria	3600	N	24	S	S
701	20	U	Preparatoria	6000	N	19	S	N
622	22	U	Secundaria	4000	N	20	N	S
429	20	U	Secundaria	1500	N	25	N	N

Tabla 1. Descripción de la población de estudio, n=21

En la tabla 2 se observan las características generales de la población del estudio. En los cuales no hubo diferencia significativa. El promedio de edad del grupo control fue de 22.64 años con una desviación estandar de 3.83, mientras que el grupo observacional le correspondió un promedio de 22.40 con una desviación estandar de 3.06.

El peso de los bebés en el grupo control fue de un promedio de 3.45 y en el grupo experimental fue de 2.86.

	Edad		Peso		Ingreso		Semanas de Gestación		Experimental			
	Control	Exp	Control	Exp	Control	Exp	Control	Exp	Bolsa > 4 mm	Sangrado	Zona con sangrado	
Media	22.64	22.40	3.45	2.86	5.91	4.81	22.18	21.16	15.50	14.20	39.30	
Intervalo de Confianza	Inf	20.06	20.21	3150.53	2319.18	4246.25	3258.25	19.06	17.06	10.81	9.96	25.56
	Sup	25.21	24.59	3740.38	3400.82	7590.11	6361.75	25.29	25.25	20.19	18.44	53.04
Mediana	21.00	21.50	3400.00	3150.00	6000.00	4500.00	23.00	22.00	13.00	12.50	37.00	
Varianza	14.65	9.38	192727	571555	619363	4705444	21.53	32.77	42.94	35.07	369.1	
Desviación Estándar	3.83	3.06	439.01	756.01	2488.70	2169.20	4.64	5.72	6.55	5.92	19.21	
Valor Mínimo	18	19	2800	1500	3500	1500	13.00	8.00	8	8	16	
Valor Máximo	28	27	4200	3600	12000	10000	27.20	27.00	26	25	79	
Rango	10	8	1400	2100	8500	8500	14.20	19.00	18	17	63	
Valor p	0.4391		0.0203		0.1462		0.3284		0.0001	0.0001	0.0001	

Tabla 2. Estadística descriptiva de las variables según el grupo de estudio.

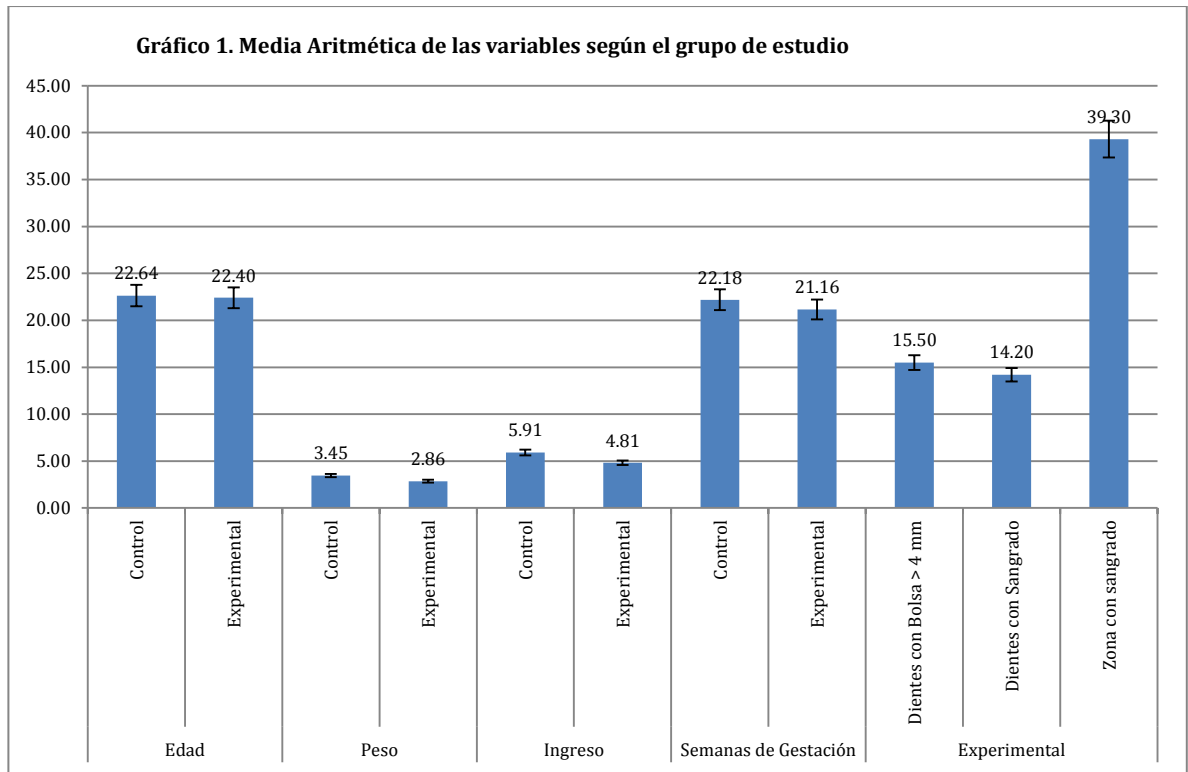


Gráfico 1. Media Aritmética de las variables según el grupo de estudio.

9.2 Salud periodontal

Para evaluar la salud periodontal de los pacientes incluidos en el estudio se empleó el índice según Armitage. El grupo control presentó signos clínicos como son: bolsas periodontales <3 mm en más de 3 zonas del diente, ausencia de sangrado y ausencia de zonas de sangrado (Ver tabla 3). Opuestamente el grupo experimental arrojó datos clínicos como: bolsas periodontales >4 mm en más de 3 zonas del diente, sangrado en más de 8 – 26 dientes y zonas que sangraban de 16 – 79 áreas. Del grupo experimental destacaron tres pacientes con más de 20 dientes con bolsas periodontales >4mm.

CODIGO	# De dientes	# de lugares sondeados	# de dientes con bolsa >4mm	# de dientes con sangrado	# de zonas con sangrado
774	28	168	0	0	0
391	28	168	0	0	0
456	28	168	0	0	0
133	28	168	0	0	0
594	28	168	0	0	0
760	28	168	0	0	0
795	28	168	0	0	0
609	28	168	0	0	0
141	28	168	0	0	0
988	28	168	0	0	0
414	21	168	0	0	0
360	28	168	14	14	39
393	28	168	19	19	41
703	28	168	8	8	35
538	28	168	12	11	50
557	28	168	11	10	27
548	28	168	20	14	31
869	28	168	25	25	79
701	28	168	9	8	16
622	28	168	26	22	58
429	28	168	11	11	17

Tabla 3. Descripción de la Salud Periodontal de la población de estudio.

9.3 Características del parto y peso del neonato.

El 100% de los pacientes que integraron el grupo control presentaron un parto a término normal (40 semanas) (Ver tabla 4). Mientras tanto dentro del grupo experimental se encontró el 30% de pacientes con parto pretérmino (<37 semanas de gestación) y producto de bajo peso al nacer <2,500gr). El 70% restante del grupo experimental presento parto a término normal con productos de peso normal.

CODIGO	Edad	Parto a Termin o Pretermino	Peso	Semanas de Gestación
774	28	Termino	3500	15
391	20	Termino	3200	20
456	25	Termino	3300	27.2
133	25	Termino	3500	13
594	26	Termino	3600	21
760	20	Termino	4200	25
795	18	Termino	3200	25.4
609	18	Termino	3400	26
141	20	Termino	4200	23
988	28	Termino	3000	26
414	21	Termino	2800	22.4
360	27	Pretermino	2200	24.2
393	19	Pretermino	1500	27
703	26	Termino	2900	27
538	25	Termino	3100	20
557	19	Pretermino	1800	17.4
548	21	Termino	3500	8
869	25	Termino	3200	24
701	20	Termino	3300	19
622	22	Termino	3500	20
429	20	Termino	3600	25

Tabla 4. Características del parto y peso del neonato

Tabla 4.2 Distribución por tipo de parto y grupo de las pacientes.

		Grupo		
		Control	Observacional	Total
Pretérmino	n	0	3	3
	%	0.0%	30.0%	100.0%
Termino	n	11	7	18
	%	100.0%	70.0%	100.0%
Total	n	11	10	21
	%	100.0%	100.0%	100.0%

X²= 3.85, Valor p=0.90

9.4 Detección del polimorfismo de IL 1B 3954

Para obtener el polimorfismo de IL 1B mediante PCR, primero se realizó la extracción de DNA; el cual se purificó para la amplificación del gen y se identificó mediante el procedimiento de la digestión enzimática.

Una vez obtenidos los productos de digestión se analizaron mediante el análisis electroforético.

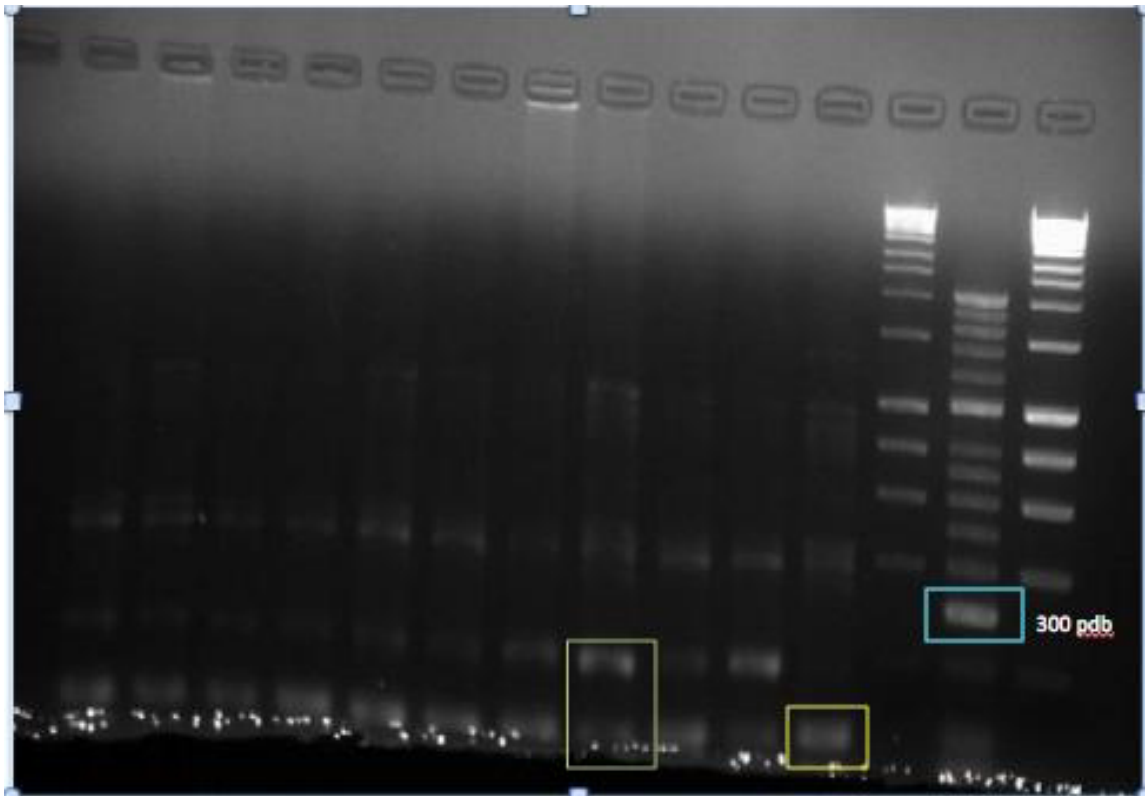


Figura 1: electroforesis de los productos de restricción de la enzima Taq1

En esta figura podemos observar que el marcador esta dentro de un cuadro azul el cual es de 300 pdb y donde señalamos con cuadro verde en donde estan los dos fragmentos divididos de 114 y 145 pdb por lo tanto esta presente el alelo 1 y 2. En el recuadro amarillo se presenta solo el alelo 1 en la parte de abajo que es de 114 pdb.

Dentro del Grupo observacional en todas las muestras se detectó el polimorfismo del alelo 1 y 2 (100%). En el Grupo control se presentó el polimorfismo en sus 3 tipos alelo 1 (18.2%) , alelo 2 (36.4%) y alelo 1y2 (45.5%). Con un valor $p= 0.007$ (Ver tabla 5).

		Grupo		Total
		Control	Experimental	
Alelo 1	n	2	0	2
	%	18.2%	0.0%	100.0%
alelo 1 y 2	n	5	10	15
	%	45.5%	100.0%	100.0%
Alelo 2	n	4	0	4
	%	36.4%	0.0%	100.0%
Total	n	11	10	21
	%	100.0%	100.0%	100.0%

$X^2= 7.63$, Valor $p=0.007$

Tabla 5. Distribución por Polimorfismo en porcentajes.



Gráfica 1: Porcentaje del grupo control de la presencia de IL1

CODIGO	Edad	Parto a Termin o Pretermino	Peso	Experimental Control	Gen
774	28	Termino	3500	Control	Alelo 2
391	20	Termino	3200	Control	alelo 1 y 2
456	25	Termino	3300	Control	alelo 1 y 2
133	25	Termino	3500	Control	Alelo 2
594	26	Termino	3600	Control	alelo 1 y 2
760	20	Termino	4200	Control	Alelo 1
795	18	Termino	3200	Control	alelo 1 y 2
609	18	Termino	3400	Control	Alelo 1
141	20	Termino	4200	Control	Alelo 2
988	28	Termino	3000	Control	alelo 1 y 2
414	21	Termino	2800	Control	Alelo 2
360	27	Pretermino	2200	Experimental	alelo 1 y 2
393	19	Pretermino	1500	Experimental	alelo 1 y 2
703	26	Termino	2900	Experimental	alelo 1 y 2
538	25	Termino	3100	Experimental	alelo 1 y 2
557	19	Pretermino	1800	Experimental	alelo 1 y 2
548	21	Termino	3500	Experimental	alelo 1 y 2
869	25	Termino	3200	Experimental	alelo 1 y 2
701	20	Termino	3300	Experimental	alelo 1 y 2
622	22	Termino	3500	Experimental	alelo 1 y 2
429	20	Termino	3600	Experimental	alelo 1 y 2

Tabla 5. Distribución de la presencia del Polimorfismo.

10 DISCUSIÓN

La enfermedad periodontal es uno de los trastornos crónicos más comunes conocido en los seres humanos de origen infeccioso que involucra un gran número y variedad de microorganismos; en particular bacterias gram negativas, con una prevalencia que varía entre 10% y 90% en los adultos, en función en los criterios de diagnóstico. (Xu Xiong et al 2007) (Lindhe 1999)

Aunque las bacterias son las iniciadores claras y perpetuadores de la periodontitis, cada vez hay más pruebas que sugieren que diversos factores del huésped, tales como la diabetes, el tabaquismo y la genética contribuyen a la distribución de las lesiones y la gravedad de la destrucción. (Michael J. Mc Devitt 2000)

Se ha reportado que la enfermedad periodontal constituye un factor de riesgo para desarrollar otros padecimientos como diabetes, arterosclerosis y parto prematuro. Sin embargo, en cuanto a parto prematuro sigue siendo un tema controversial, ya que existe tanto evidencia a favor como en contra que sugiere que la periodontitis puede o no predisponer por si sola a parto prematuro y neontao de bajo peso al nacer.

Offenbacher et en 1996 da a conocer por primera vez la asociación entre la enfermedad periodontal y el parto prematuro y producto de bajo peso al nacer. Los estudios han demostrado que la enfermedad periodontal puede afectar a cerca del 20% hasta el 50% de las mujeres embarazadas, especialmente en desventaja económica.

Los resultados de diversos estudios muestran que la periodontitis incrementa el factor de riesgo de un parto pretérmino y producto de bajo peso. Algunos autores sugieren que por lo tanto la terapia periodontal no quirúrgica, reduce el riesgo de este fenómeno (López y Cols, Gazzola y cols, Tarannum y Faizuddin ,2010)

El propósito de este Estudio fue asoociar la presencia del polimorfismo 3954 de la IL1 B con los partos pretérmino y productos de bajo peso al nacer en mujeres con enfermedad periodontal. El grupo observacional estuvo formado por 10 pacientes con enfermedad periodontal, que presentaban bolsas periodontales mayores a 4mm, de mínimo 3 piezas

con sangrado en mas de 3 sitios examinados. 11 pacientes integraron el grupo control las cuales fueron diagnosticadas clínicamente como sanas. En los resultados obtenidos se encontró que 5 pacientes sanas y 10 enfermas presentaron heterocigotos de la IL1B, del grupo observacional 3 dieron parto pretérmino y producto de bajo peso al nacer. Dentro del grupo control se encontraron 2 pacientes con el alelo 1 (homocigoto) y 4 pacientes con alelo 2.

El polimorfismo de la IL1B en el alelo 1 es un factor protector de la periodontitis, mientras que el alelo 2 muestra una asociación positiva para la periodontitis. Y los casos de heterocigotos esta aumentado en los casos de enfermedad periodontal.

Para ser genotipo positivo se necesita al menos una copia del polimorfismo del alelo 2. Por lo tanto el polimorfismo de la IL1B 3954 en caso control fue de un 45.45% en heterocigotos, 36.36% en alelo 2 y solo el 18.18% para alelo 1, mientras que en el grupo observacional fue de 100% en heterocigotos (presencia de alelo 1 y alelo 2).

Hay estudios en los cuales no encuentran evidencia que exista un aumento de la incidencia de parto pretérmino y productos de bajo peso en mujeres con enfermedad periodontal. Moore et al realizaron un estudio de casos y controles después del parto, donde evaluó la enfermedad periodontal y los polimorfismos en los genes de las citocinas interleucina-1 beta (IL-1b) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) como factores de riesgo para el parto pretérmino. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la variante alélica IL1B entre los casos y los controles (29% vs 18%). Sin embargo, 23 (48%) de los sujetos de caso y 24 (29%) de los controles eran heterocigotos u homocigotos para la variante-un TFN a -308. No se encontró una asociación entre el nacimiento pretérmino y la enfermedad periodontal en esta población, y del mismo modo que no hubo evidencia de que una combinación de la enfermedad periodontal y el polimorfismo de la IL1 B 3953 alterara el riesgo de parto pretérmino

Los hallazgos encontrados en esta investigación, demostraron que no existe asociación significativa directa entre parto pretérmino y producto de bajo peso al nacer, aun con la presencia positiva entre polimorfismo de la IL1B junto con la enfermedad periodontal.

11 CONCLUSIONES

1.- No existe una asociación significativa directa entre parto pretérmino y producto de bajo peso al nacer, aun con la presencia positiva entre el polimorfismo de la IL1B 3954 junto con la enfermedad periodontal.

2.-Se sospecha que debe de haber mas de dos factores de riesgo para que haya parto pretérmino y producto de bajo peso al nacer.

3.- Que la presencia del alelo 2 en forma heterocigotica se presentó en un 100% en el grupo observacional, pero no hay una relación significativa para el parto pretérmino y producto de bajo peso.

Sugerencia:

1.-Se recomienda realizar un estudio con un tamaño de muestra mayor para tener resultados y conclusiones más definitivas.

APENDICES

Enfermedad Periodontal

¿Qué es la enfermedad periodontal?

Es una enfermedad inflamatoria que afecta a los tejidos de soporte de los dientes (encía y hueso) causada por bacterias.

Signos y Síntomas

- Encía inflamada.
- Mal olor y mal sabor de boca.
- Sangrado de las encías.
- Movilidad de los dientes.

La mejor manera de prevenir la Enfermedad Periodontal y la Caries dental, responsables de la pérdida dentaria, es el uso del cepillo de dientes, el hilo de seda o el cepillo interproximal y las visitas regulares al dentista.



Relación del embarazo y la enfermedad periodontal

Es posible, que si usted esta embarazada y padece de enfermedad periodontal, esté en riesgo de tener un parto prematuro o un bebé de bajo peso al nacer.

Existen varios factores que pueden contribuir a que las madres tengan bebés prematuros o con bajo peso, como el consumo de alcohol, uso de drogas, fumar, dieta baja en nutrientes, genética, diabetes, dientes con movilidad, sangrado de encías así como las infecciones.



Encías Sanas
Las encías son rosadas, de un tejido firme, que abraza el diente.



Gingivitis
Las encías se inflaman por la placa bacteriana que se pega al diente y que debido a esto se enrojecen y dañan su estructura y hacen el sangre. Las encías pueden comenzar a sangrar en esta etapa.



Periodontitis
El tejido blando se hincha, las fibras se destruyen, la encía se separa del diente y el hueso comienza a desintegrarse.



Nueva evidencia sugiere un nuevo factor de riesgo, la enfermedad periodontal. Las mujeres embarazadas con enfermedad periodontal tienen siete veces más probabilidades de tener un bebé muy pequeño o antes de tiempo.

Se requieren más estudios para confirmar cómo la Enfermedad periodontal afecta el embarazo. Lo que sí se sabe es que este padecimiento es una infección y pone en riesgo la salud del bebé.

Si estas planeando tener un bebé, incluye una evaluación periodontal previa o durante el embarazo para asegurar la salud de tu bebe.

El término de periodontitis crónica refleja un concepto tradicional de enfermedad no curable, pero esto no quiere decir que no sea controlable, o que no responda al tratamiento convencional. Y que un paciente que recibió una terapia periodontal debe continuar con un plan de mantenimiento o terapia periodontal de soporte para un control a largo plazo que permita evitar una recurrencia de la enfermedad.




La decisión de tener un hijo es asumir una responsabilidad importante y la alegría mas absoluta que nos da la maternidad cuidalo y cuídalo!!!

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
Hospital Universitario
Facultad de Odontología
Posgrado de Periodoncía
Tel: 83 29 42 50
E-MAIL: perio_embrazo@uocmail.com

**Embarazo
y
Enfermedad Periodontal**



"Cuidado y prevención
para ti y para tu bebe"

Folletos para las pacientes para la explicación y comprensión del estudio

HOJA DE REGISTRO DE DATOS - Versión 2b Página 1 de 4
¡Soloamente Debe Ser Llenada Por El Dentista! → 2014- Indica Variable para reportar al estudio multicéntrico

(1) Código del Estudio: _____

Fecha de Examen: _____ Folio: _____

Trimestre: 1^{er} 2^{do} 3^{er}

Nombre: _____ Tutor si es menor de edad: _____

Características Sociodemográficas

(2) Edad: _____ años

Fecha y lugar de nacimiento: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Correo electrónico: _____

(3) Residencia: a) Urbana b) Rural

Grupo étnico: _____

(4) Años de estudio: _____

(5) Ingreso familiar mensual: _____ pesos Panamá usar 12 pesos por dólar

(6) Principal Generador de Ingresos: a) paciente b) otro ¿quién? _____

(7) Estado civil: a) casada b) soltera c) divorciada

Ocupación(es): _____

Lugar(es) de trabajo: _____

(8) Trabaja en: a) Hogar b) Empleada Doméstica c) Empleada de mostrador
d) Obrera e) Oficina f) Otro _____

(9) Total Diario de Horas de trabajo: _____

(10) Tiene acceso a servicio médico: sí no ¿cuál? _____

(11) Tiene acceso a servicio dental: sí no ¿cuál? _____

(12) Estrés diario (preocupaciones o angustias): a) mucho b) poco c) nada

Razón principal del estrés: _____

HOJA DE REGISTRO DE DATOS - Versión 2b Página 2 de 4
¡Soloamente Debe Ser Llenada Por El Dentista! → 2014- Indica Variable para reportar al estudio multicéntrico

Historia Médica

Es paciente de alto riesgo para parto pre-termino porque: _____

¿Está consumiendo algún medicamento? sí no

Medicamento	Dosis	Frecuencia

Padece de:

El Corazón sí no ¿de qué padece? _____

Hipertensión sí no Presión arterial: _____ mm/Hg

(13) Diabetes sí no Tipo 1 Tipo 2 Del embarazo

Alergias sí no Especificar alergias: _____

Anemias sí no _____

Fiebre reumática sí no _____

Hepatitis sí no Tipo: A B C _____

Hemorragias sí no _____

(14) Enfermedades de transmisión sexual sí no ¿cuáles? _____

Epilepsia sí no _____

Ha recibido hemotransfusiones sí no ¿cuándo? _____

Otras Consideraciones y Comentarios:

Alimentación

(15) ¿Cuántas comidas hace al día? (número) _____
Lleva una dieta especial Sí No _____
(16) Se duerme con hambre Sí No _____
(17) Cuantos días a la semana consume carne y/o mariscos: _____

Hábitos

(18) Número diario de cigarras que fuma _____
(19) ¿Cuántos años lleva fumando? _____
Otras formas de consumo de tabaco _____
¿Toma bebidas alcohólicas? Sí No _____
(20) ¿Cuántas bebidas en una semana? _____
(21) Consume o ha consumido algún tipo de droga recreacional: Sí No _____
 ¿Cuáles? _____ ¿Cuántas veces a la semana? _____

Características Obstétricas

(22) Edad gestacional (en semanas) _____
Este embarazo es de alto riesgo porque _____
Número de embarazos _____
Número de hijos _____
(23) ¿Cuántos embarazos pretérmino ha tenido? _____
(24) ¿Cuántos bebés de bajo peso ha tenido? _____
¿Cuántos abortos a tenido? _____
(25) Último embarazo fue por cesárea Sí No _____
(26) ¿Ha tenido alguna complicación durante el parto? Sí No _____
¿Cuál(es)? _____

Características dentales

(27) ¿Ha ido al dentista en los últimos 6 meses? Sí No _____
¿Porqué fue al dentista? _____
¿Qué tratamiento le hicieron? _____
(28) ¿Tiene alguna molestia en la boca? Sí No _____
¿Cuál es la molestia que siente? _____
¿Cada cuándo se cepilla los dientes? _____
Tipo de cepillo _____
¿Usa hilo dental u otro auxiliar? Sí No _____
(29) ¿Tiene sangrado al cepillado? Sí No _____
¿Le faltan dientes? Sí No _____
¿Por qué motivo le faltan dientes? _____

Notas: _____

Doctor que recopiló la información: _____
Este doctor es: (marque lo apropiado) Investigador Principal Co-Investigador
Periodoncista Residente de Periodoncia Otro _____
Firma del Doctor _____

LITERATURA CITADA

- 1.-Flemming TF:Periodontitis.Ann Periodontol 1999;4:32
- 2.- Carranza, F. Newman, M. Takei, H, (2004). Periodontología Clínica. Novena edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México D.F., México.
- 3.-Socransky SS, Haffajee AD. Microbial mechanism in the patogénesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. J Periodont Rest. 1991; 26: 195-212.
- 4.-Novak MJ, Novak KF: Early onset periodontitis. Curr Opinion 1996;3:45.
- 5.-Tonetti MS, Mombelli A: Early-onset periodontitis.Ann Periodontol 1999;4:39.
- 6.-Kinane DF: Blood and lymphoreticular disorders.Periodontol 2000 1999;21:84.
- 7.-Kinane DF: Periodontitis modified by systemic factors.Ann Periodontol 1999;4:54.
- 8.-Euloir Passanezi, Maria Chrisitina Brunetti, Adriana Campos Passanezi SantÁna. Interacción entre la enfermedad periodontal y el embarazo. Fundación J.J.Carraro N°28.,32-38.
- 9.- Metcalfe DD, Costa JJ, Burd PR: Mast cells and basophils. In: Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R (ed): Inflammation: basic principals and clinical correlates, ed. 2 New York, Raven Press, 1992.
- 11.- Graves DT: The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. Clin Infect Dis 1999;28:482.
- 10.- Page RC: The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontal Res 1991;26:230.
- 12.- Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, et al: Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. J Periodontol 1991;62:504.

- 13.- Masada MP, Persson R, Kenney JS, et al: Measurement of interleukin-1 α and 1 β in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J. Periodontal Res* 1990;25:156.
- 14.- Rawlinson A, Dalati MH, Rahman S, et al: Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2000;27:738.
- 15.- Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al: The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304.
- 16.- Kornman KS, Crane A, Wang HY, et al: The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997;24:72
- 17.- Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, et al: Interleukin-1 beta+ 3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1998;25:781.
- 18.- Engebretson SP, Lamster IB, Herra-Abreu M, et al: The influence of interleukin polymorphisms on expression of interleukin-1 and tumor necrosis factor- α in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1999;70:567.
- 19.- Mc Guire MK, Nunn ME: Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol* 1999;70:49.
- 20.- Manual Merck, 10^o ed., Sec. 18 Ginecología y Obstetricia; Cap. 249 Embarazo y Partos Normales.
- 21.- Libro Preterm Birth, Prevention & Management, por Vincenzo Berghella
- 22.- Catherine E.C.S. Williams, Elizabeth S. Davenport, Jonathan A. C. Sterne, Vythilingam Sivapathasundaram, Janice M. Fearne & Michael A. Curtis. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. *Periodontology* 2000, Vol. 23, 2000, 142-150.
- 23.- Caton, JG. Polson, AM. The interdental bleeding index: a simplified procedure for monitoring gingival health. *Compend Contin Educ Dent*. 1985; 6: 88.

- 25.-Gary C. Armitage. Development of classification System for periodontal diseases and Conditions. *Annals of Periodontology*, Vol. 4; Number I, Dec 1999.
- 26.-Armitage, GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2004; 34: 9-21.
- 27.-Xu Xiong, Pierre Buekens, Sotirios Vastardis, Stella M. Yu. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: State-of-the-Science. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2007, Vol. 62, Number 9, 605-615.
- 28.-Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1996;1:1-36.
- 29.-Michael J. Mc Devitt, Hwa-Ying Wang, Carol Knobelman, Michael G. Newman, Francesco S. Di Giovine, Janice Timms, Gordon W. Duff, Kenneth S. Kornman. Interleukin 1 Genetic Association with Periodontitis in Clinical Practice. *Journal of Periodontology* 2000. Vol 71, Number 2, 156-162.
- 30.-Grossi SG, Zambon JJ, Ho A, et al. Assessment of risk for periodontal disease. 1. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994;65:260-267.
- 31.-Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1:821-878.
- 32.-López y cols, Gazzola y cols, Tarannum y Faizuddin 2010
- 33.-M Klebanoff, K Searle. The role of inflammation in preterm birth-focus on periodontitis. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; 113 (Suppl 3):43-45.
- 34.- Rawlinson A, Dalati MH, Rahman S, et al: Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2000;27:738.
- 35.-Anna Agueda, A Echeveria, Carolina Manau (2008) Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low Birth weight: review of the literature, *Med Oral Patol Cir Bucal*, 2008.

- 36.-M.V. Vettore, M. doC Leal, (2010). The relationship between Periodontitis and Preterm Low Birthweight, *J Dent Res* 87(1) 2008.
- 37.-Aura Heimonen, Sok-Ja Janket (2009). Oral inflammatory Burden and preterm Birth, *JOP* 2009: (80)-6.
- 38.-Steven Offenbacher, Vern Katz (1996). Periodontal Infection as a Possible Risk Factor for Preterm Low Birth Weight. *J Periodontol* 2006.
- 39.-Fouzia Tarannum, Mohamed Faizuddin (2007). Effect of periodontal Therapy on 40-40.-Pregnancy Outcome in Women Affected by Periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78.
- 41.-Lopez NJ. Smith PC Gutierrez J. (2002). Treatment of periodontal disease may significantly reduce susceptible women's risk of delivering preterm low-birthweigh babies.
- 42.-Christopher Pretorius, Anilla Jagatt (2007). The relationship between periodontal disease, bacterial vaginosis, and preterm Birth. *J Perinat. Met* 35;93-99.
- 43.-Robert L. Goldengerg (2006). Preterm Birth and Periodontal Disease. *N Engl J Med* 2006; 355;18.
- 44.-Shu-Qin Wei (2010). Inflammatory Cytokines and Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic Women, A systematic Review. *Vol116;2-1* 2010.
- 45.-T. Kobayashi, T. Nagata (2009). Genetic Risk Factors for Periodontitis in a Japanese Population. *J Dent Res* 2009 88:1137.
- 46.-Albert Kingman, Jasim M. Albandar (2002). Methodological aspects of epidemiological Studies of periodontal diseases. *Periodontology* 200, Vol.29, 2002, 11-30.
- 47.-Agueda A, Ramon JM, Manau C (2008). Periodontal Disease and adverse prenanacy outcomes, Is periodontal disease associated with adverse pregnancy outcomes? *J Clin Periodontol* 2008; 35:16-22..

- 48.-Simone Rakoto-Alson (2010). Periodontal diseases, preterm births, and low Birth weight: Findings from a Homogeneous Cohort of women in Madagascar. *J Periodontol* 2010;81:205-213.
- 49.-Amanda Horton, Boggess, Moss (2010). Periodontal Disease, Oxidative Stress, and Risk for Preeclampsia. *J Periodontol* 2010.
- 50.-Offenbacher, Beck (2009). Effects of periodontal Therapy on rate of preterm delivery. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, Vol 114;3:2009.
- 51.-Srinivas, Sammel, Stamilio (2009). Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: is there an association? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009;200:497
- 52.-X. Xiong, Buekens, Vastardis. Periodontal Disease as one possible explanation for the Mexican paradox. *Medical Hypotheses* (2006) 67,1348-1354, 2006.
- 53.-Goepfert, Jeffcoat, Andrews (2004). Periodontal Disease and Upper Genital Tract Inflammation in Early Spontaneous Preterm Birth. Vol 104;4: 2004.
- 54.-Clothier, Stringer, Jeffcoat (2007). Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention. *Best Practice & Research clinical obstetrics and Gynaecology*. Vol 21. No. 3 451-466, 2007.
- 55.-Boogges KA, Beck JD, Murtha AP et al. Maternal periodontal disease in early pregnancy and risk for a small-for-gestational-age infant. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194 (5):1316-1322.
- 56.-Buduneli N, Baylas H, Buduneli E et al. Periodontal infections and preterm low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005;32 (2):174-181.
- 57.-Carta G, Persia G, Falciglia K et al. Periodontal disease and poor obstetrical outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31(1): 47-49.
- 58.-Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol* 1998; 3(1): 206- 212.

- 59.-Davenport ES, Williams CE, Sterne JA et al. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res* 2002;81(5): 313-318.
- 60.-Dortbudak O, Eberhardt R, Ulm M et al Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol* 2005;32(1): 45-52.
- 61.-Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4): 777-783.
- 62.-Jarjoura K, Devine PC, Perez- Delboy A et al. Markers of periodontal infection and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2): 513-519.
- 63.-Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS et al. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 2001;132(7): 875-880.
- 64.-Holbrook WP, Oskarsdottir A, Fridjonsson T et al. No link between low-grade periodontal disease and preterm birth: a pilot study in healthy Caucasian population. *Acta Oodontol Scand* 2004;62(3): 177-179.
- 65.-Khader YS & Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight : a metaanalysis. *J Periodontol* 2005; 76(2): 161-165.
- 66.-Konopka T, Rutkowska M, Hirnle L et al. The secretion of prostaglandin E2 and interleukin 1-beta in woman with periodontal diseases and preterm low-birth-weight. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 2003; 45(1): 18-28.
- 67.-Lopez NJ, Smith PC & Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in woman with periodontal disease. *J Dent Res* 2002;81(1): 58-63.
- 68.-Marin C, Segura- Egea JJ, Martinez- Sahuquillo A et al. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *J Clin Periodontol* 2005; 32(3):299-304.
- 69.-Mookem SA, Molla GN & Al- Jewair TS. The prevalence and relationship between periodontal disease and preterm low birth weight infants at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *J Contemp Dent Pract* 2004; 5(2): 40-56.

- 70.-Molitero LF, Monteiro B, Figueredo CM et al. Association between periodontitis and low birth weight a case- control study. *J Clin Periodontol* 2005; 32(8): 886-890.
- 71.-Moore S, Ide M, Coward PY et al. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J* 2004;197(5): 251-258.
- 72.-Moore S, Ide M, Randhawa M et al. An Investigation into the association among preterm birth,cytokine gene polymorphisms and periodontal disease.*Br J Obstet Gynaecol* 2004;111(2): 125-132.
- 73.-Moore S, Randhawa M & Ide M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32(1): 1-5.
- 74.-Moreu G, Tellez L & Gonzalez- Jaranay M. Relationship between maternal periodontal disease and low-birth-weight preterm infants. *J Clin Periodontol* 2005;32(6): 622-627.
- 75.-Noack B, Klingenberg J, Weigelt J et al. Periodontal status and preterm low birth weight a case control study. *J Periodont Res* 2005;40(4): 339-345.
- 76.-Offenbacher S, Katz V, Fertik G et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67:1103-1113.
- 77.-Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG et al. Potential pathogenic mechanisms of priodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998;3 (1):233-250.
- 78.-Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001;6 (1):164-174.
- 79.-Offenbacher S, Boggess KA,Murtha AP et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1): 29-36.

80.-Oittinen J, Kurki T, Kekki M et al. Periodontal disease and bacterial vaginosis increase the risk for adverse pregnancy outcome. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13(4): 213-216.

81.-Radnai M, Gorzo I, Nagy E et al. A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *J Clin Periodontol* 2004;31(9):736-741.

82.-Romero BC, Chiquito CS, Elejalde LE et al. Relationship between periodontal disease in pregnant woman and nutritional condition of their newborns. *J Periodontol* 2002;73(10): 1177-1183.

83.-Xiong X, Buekens P, Fraser WD et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: as systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2006;113 (2):135-143.