

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



PREVALENCIA DE RESULTADOS PERINATALES
ADVERSOS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
PERIODONTALES

POR

RUBÉN GERARDO LOZANO BELAUNZARÁN

EN OPCIÓN AL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

CON ESPECIALIDAD EN PERIODONCIA

MONTERREY, NUEVO LEÓN

DICIEMBRE 2014

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



PREVALENCIA DE RESULTADOS PERINATALES
ADVERSOS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
PERIODONTALES

POR

RUBÉN GERARDO LOZANO BELAUNZARÁN

EN OPCIÓN AL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

CON ESPECIALIDAD EN PERIODONCIA

MONTERREY, NUEVO LEÓN

DICIEMBRE 2014

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Odontología

División de Estudios de Posgrado

Los miembros del Comité de Tesis recomendamos que la Tesis «Prevalencia de Resultados Perinatales Adversos en Pacientes con Enfermedades Periodontales», realizada por el alumno Rubén Gerardo Lozano Belaunzarán, con número de matrícula 479552, sea aceptada para su defensa como opción al grado de Maestro en Ciencias Odontológicas con Especialidad en Periodoncia.

El Comité de Tesis

Myriam Angélica de la Garza Ramos

Asesor

Nombre del Revisor A

Revisor

Nombre del Revisor B

Revisor

Vo. Bo.

Dr.

División de Estudios de Posgrado

Monterrey, Nuevo León, diciembre 2014

*Parturient montes,
nascetur ridiculus mus.*

Sedit qui timuit ne non succederet.

Quintus Horatius Flaccus

ÍNDICE GENERAL

| | |
|---|------------|
| Agradecimientos | x |
| Resumen | xii |
| 1. Introducción. | 1 |
| 1.1. Introducción | 1 |
| 1.2. Hipótesis | 1 |
| 1.3. Justificación | 2 |
| 1.4. Objetivos | 2 |
| 1.4.1. Objetivo general | 2 |
| 1.4.2. Objetivos específicos | 2 |
| 2. Marco Teórico | 4 |
| 2.1. Introducción | 4 |
| 2.2. Embarazo | 4 |
| 2.3. Parto | 6 |
| 2.4. Parto pretérmino | 13 |
| 2.5. Ruptura prematura de membranas | 14 |

| | |
|---|-----------|
| 2.6. Bajo peso al nacer | 16 |
| 2.7. Preeclampsia | 17 |
| 2.8. Enfermedad periodontal | 18 |
| 2.9. Infección focal | 22 |
| 3. Antecedentes | 25 |
| 4. Material y métodos | 36 |
| 4.1. Diseño del estudio y base poblacional | 36 |
| 4.2. Examen periodontal | 37 |
| 5. Análisis estadístico | 39 |
| 5.1. | 39 |
| 6. Resultados | 40 |
| 6.1. Datos generales y demográficos | 40 |
| 6.2. Resultados estadísticos | 44 |
| 6.2.1. Evolución de embarazos previos. | 44 |
| 6.2.2. Evolución del embarazo actual | 44 |
| 6.2.3. Resultados perinatales adversos en la gestación actual | 44 |
| 6.2.4. Vía de nacimiento | 46 |
| 6.2.5. Edad gestacional | 46 |
| 6.2.6. Peso al nacer | 46 |
| 7. Discusión | 48 |

| | |
|---|-----------|
| ÍNDICE GENERAL | VII |
| <hr/> | |
| 8. Conclusiones | 65 |
| Literatura Citada | 66 |
| Apéndice | 88 |
| .1. Forma de recolección de datos Anexo 1 | 88 |
| .2. Forma de recolección de datos Anexo 2 | 89 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| 6.1. Estado Periodontal | 40 |
| 6.2. Distribución por edades | 41 |
| 6.3. Frecuencias por grupo etario | 41 |
| 6.4. Frecuencia de enfermedad periodontal por resultado perinatal | 42 |
| 6.5. Distribución por edades | 43 |
| 6.6. Complicaciones entre grupos | 45 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| 6.1. OR = 1.027, 95 % IC = 0,4599–2,2934, p=0,9482 | 45 |
| 6.2. Presentación en resumen de las pruebas de χ^2 aplicadas a las variables del estudio. | 47 |

AGRADECIMIENTOS

Realizar un proyecto de investigación y escribir una disertación o tesis sobre esta no es una cosa fácil. Durante el tiempo que esto ha llevado he recibido el apoyo y ayuda de mucha gente sin la cual esto no hubiera sido posible.

En particular mi agradecimiento a mi directora de tesis, la Dra. Myriam Angélica de la Garza Ramos, quién ha sido muy generosa en tiempo y conocimientos y que me ha apoyado en cada paso para llevar a feliz término este proyecto.

También agradezco profundamente el apoyo que me ha brindado la dirección del Postgrado de Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León en la persona de la Dra. Gloria Martínez.

También estoy muy agradecido con mis compañeros de trabajo, las doctoras María Gabriela Chapa Arizpe y Brenda Ruth Garza. Por su paciencia y apoyo.

A todos mis maestros de especialidad que de una forma u otra han alentado en mi el anhelo de conocer más.

Hay personas que sin darse cuenta pueden cambiar todo un camino de vida. En mi vida odontológica, durante la licenciatura, el Dr. Oscar Quiroga Garza (R.I.P), y durante el servicio social y primera especialidad, el Dr. Francisco Castro González. A ambos los considero mis padres odontológicos.

También agradezco profundamente al Dr. Eloy Cárdenas Estrada por la realización del análisis estadístico que permitió que este proyecto al fin quedará terminado.

Un agradecimiento especial al Dr. Miguel Mata Pérez de la Facultad de Inge-

nería Mecánica y Eléctrica de la Universidad Autónoma de Nuevo León por haber desarrollado y permitirme el uso de esta plantilla de L^AT_EX con las especificaciones de tesis de la Universidad Autónoma de Nuevo León que me facilitaron tanto la escritura de este documento.

A todos los mencionados y los que no pero que saben que fueron importantes, muchas gracias.

RESUMEN

Rubén Gerardo Lozano Belaunzarán.

Candidato para el grado de Maestro en Ciencias Odontológicas
con especialidad en Periodoncia.

Universidad Autónoma de Nuevo León.

Facultad de Odontología.

Título del estudio:

PREVALENCIA DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES PERIODONTALES

Número de páginas: 90.

OBJETIVOS Y MÉTODO DE ESTUDIO: Determinar si la enfermedad periodontal (EP) es un factor de riesgo en la presentación de resultados perinatales adversos en la población general. Estudio de casos y controles en el que se incluyeron 228 pacientes que acudieron al Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México para atención de parto. Se realizó examinación periodontal clasificándolas en forma dicotómica como sanas o enfermas. Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión, χ^2 y oportunidad relativa (OR) para establecer asociación entre la EP y las variables de estudio. La prevalencia de EP fue de 14.5%. La edad promedio

fue de 21.9 años. La OR para resultados perinatales adversos total fue 1,03 (IC 95 % 0,46–2,29; $p=0,95$), parto pretérmino 0,98 (IC 95 % 0,29–3,54; $p=0,98$), preeclampsia 1,27 (IC 95 % 0,45–3,61; $p=0,65$), ruptura prematura de membranas 0,29 (IC 95 % 0,02–5,16; $p=0,40$), restricción de crecimiento intrauterino 0,44 (IC 95 % 0,02–7,90; $p=0,57$).

CONTRIBUCIONES Y CONCLUSIONES: En nuestro estudio no fue posible encontrar asociación entre pacientes con enfermedad periodontal y los resultados perinatales adversos.

Firma del asesor: _____

Myriam Angélica de la Garza Ramos

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN.

1.1 INTRODUCCIÓN

Los resultados perinatales adversos, entre los que se incluyen el parto pretérmino, preeclampsia, ruptura prematura de membranas, y restricción de crecimiento intrauterino entre otros, no solo ponen en peligro la vida de la madre y del producto sino que en caso de sobrevivencia dejan muchas secuelas permanentes que además del sufrimiento que las acompaña, generan muchos gastos tanto privados como en los sistemas de salud. Recientemente múltiples estudios alrededor del mundo han sugerido una asociación entre las enfermedades periodontales y varios padecimientos sistémicos entre los que se incluyen diferentes resultados perinatales adversos. En México no se había explorado esta relación. Si esta existiera, y fuera una relación causal, sería una manera relativamente simple de disminuir en parte la incidencia de estas complicaciones del embarazo y de esta forma evitar en parte el sufrimiento y costo que sus secuelas implican.

1.2 HIPÓTESIS

HI.- EXISTE ALGUNA ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD PERIODONTAL AL MOMENTO DE NACIMIENTO Y LA PRESENTACION DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS (PREECLAMPSIA, RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS, PARTO PRETÉRMINO Y BAJO

PESO AL NACER)

H0.- NO EXISTE ALGUNA ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD PERIODONTAL AL MOMENTO DEL NACIMIENTO Y LA PRESENTACIÓN DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS (PREECLAMPSIA, RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS, PARTO PRETÉRMINO Y BAJO PESO AL NACER)

1.3 JUSTIFICACIÓN

Actualmente no contamos con estudios en nuestra población que nos hablen de la incidencia, prevalencia y relación de enfermedad periodontal como un factor de riesgo para presentar resultados perinatales adversos como son: parto prematuro, ruptura prematura de membranas, bajo peso al nacer y preeclampsia, por lo que la necesidad de contar con ellos justifica la realización de este estudio, ya que su identificación y su tratamiento temprano podrían llevar a disminuir la tasa elevada de morbilidad y mortalidad que estas patologías implican.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar si las enfermedades periodontales son factores de riesgo para la presentación de resultados perinatales adversos.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer la prevalencia de las enfermedades periodontales en mujeres embarazadas que acuden para la atención de parto o cesárea en el Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González».

-
2. Conocer la prevalencia de las enfermedades periodontales en mujeres embarazadas que presenten parto prematuro.
 3. Conocer la prevalencia de las enfermedades periodontales en mujeres embarazadas que presenten productos con bajo peso al nacer.
 4. Conocer la prevalencia de las enfermedades periodontales en mujeres embarazadas que presenten ruptura prematura de membranas.
 5. Conocer la prevalencia de las enfermedades periodontales en mujeres embarazadas que presenten preeclampsia.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1 INTRODUCCIÓN

Registros existentes desde hace miles de años infieren una relación entre las enfermedades orales y las sistémicas. Egipto, Babilonia, Grecia, Roma, Arabia; ya sea en piedra, arcilla, papiro o pergamino, muchas culturas antiguas dejaron testimonio de observar que los padecimientos bucales podían causar manifestaciones de orden sistémico. (O'Reilly y Claffey, 2000) Sin embargo, dentro de la historia médica moderna, es con los Drs. W. Hunter y F. Billings en lo general y el Dr. Galloway en lo particular que se intuye de una posible relación entre el estado bucal y los resultados perinatales. (Billings, 1912; Galloway, 1931; Hunter, 1900) Desde entonces y especialmente en años recientes ha aumentado la evidencia que muestra una relación entre estas entidades. En esta sección, revisaremos las características básicas del embarazo, parto, parto prematuro, bajo peso al nacer, preeclampsia y ruptura prematura de membranas; así como las características de la periodontitis, reacciones sistémicas a esta y los antecedentes y posibles mecanismos de relación entre estos padecimientos.

2.2 EMBARAZO

Para poder sobrevivir y crecer el embrión se encuentra en una relación parasítica con la madre. (Stables y Rankin, 2010) Aunque es un misterio por qué el

embrión no es rechazado como cualquier otro aloinjerto (Stables y Rankin, 2010), sí se sabe que la madre sufre modificaciones hormonales e inmunológicas que inducen tanto una tolerancia a lo ajeno así como la quietud uterina necesaria para llevar el embarazo a término.

Uno de los cambios hormonales principales es el aumento en los niveles circulantes de progesterona. La progesterona (P4) es una hormona esteroidea producida por el cuerpo lúteo en el primer trimestre y posteriormente por la placenta. La quietud uterina es mantenida por la progesterona a través del receptor de progesterona (RP), (Mendelson, 2009) aunque aún se desconocen los genes involucrados en la prevención de la contracción uterina. Sin embargo se cree que pueda ser de manera indirecta inhibiendo tanto la respuesta inflamatoria como la expresión de genes contráctiles en el útero y cérvix y bloqueando la producción de citocinas quimotácticas. También se le atribuye el cambio en las subpoblaciones de linfocitos T del que se hablará más adelante. El mecanismo que tradicionalmente se ha mencionado por el que la P4 causa la quietud uterina es aumentando el AMP cíclico y reduciendo el calcio intracelular inhibiendo de esta manera la contractibilidad. (Soloff y cols., 2011) Además parece inhibir la fosforilación de la miosina incapacitando así la maquinaria contráctil del miometrio. (Sykes, MacIntyre, Yap, Teoh, y Bennett, 2012)

Existe además una concentración uterina local de cortisol 9 veces mayor a lo normal que puede contribuir a la protección inmunológica fetal. (Stables y Rankin, 2010) Aparentemente esto puede modificar la función de los macrófagos, células dendríticas y células asesinas naturales (NK) induciendo un patrón antiinflamatorio de citoquinas. (Zen y cols., 2010)

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es producida en un principio por el embrión en desarrollo y posteriormente por el sincitiotrofoblasto y promueve el mantenimiento del cuerpo lúteo al inicio del embarazo provocando la producción de P4. Parece inducir la apoptosis de las células T lo que puede contribuir a la inmunotolerancia peritrofoblástica. (Kayisli, Selam, Guzeloglu-Kayisli, Demir, y Arici, 2003) Debido a su carga altamente negativa la hCG pudiera repeler las células inmunes de

la madre y así proteger al embrión durante el primer trimestre hasta que haya una producción suficiente de P4.

Uno de los cambios inmunológicos más importantes es un cambio en las subpoblaciones de linfocitos T a uno predominado por linfocitos Th2 y sus citocinas características como son IL-4 e IL-10, consideradas como antiinflamatorias. Este cambio del perfil de citocinas es más pronunciado en la interfase materno-fetal. (Sykes y cols., 2012) Se atribuye este perfil celular a las hormonas del embarazo como progesterona, factor inhibitorio leucémico, estradiol y PGD₂.

Se podría decir que el embarazo tiene tres fases en cuanto a inflamación se refiere; una primera fase inflamatoria en la cual ocurre la implantación e invasión de las paredes del útero y endometrio para asegurar la nutrición del embrión, una fase antiinflamatoria para evitar el rechazo del feto y otra fase inflamatoria en la que hay una reversión de los fenómenos que permitieron la quietud uterina y así causar la ruptura de membranas fetales y rechazo de la placenta así como las contracciones concertadas necesarias para expulsar el producto. (Mor y Cardenas, 2010)

Para una revisión más detallada véase: (L. Johnson, 2003; M. Johnson y Everitt, 2007; Neill, 2005; Stables y Rankin, 2010)

2.3 PARTO

El parto es el proceso mediante el cual el feto es expulsado del útero al medio ambiente extrauterino. (Neill, 2005) En el *Homo sapiens* la duración del embarazo es menos precisa que en otras especies, el parto ocurre entre las semanas 37 y 42 de gestación. Al igual que con el mantenimiento del embarazo, se desconocen los mecanismos que desencadenan el trabajo de parto en humanos. Irónicamente, uno de los descubrimientos más importantes ha sido encontrar que el parto humano es un evento exclusivo de la especie; los modelos animales aportan indicios muy limitados y los investigadores deben concentrarse en la mujer embarazada a pesar

de la implicaciones éticas. (R. Smith, 2007)

Existen dos requerimientos esenciales para que el trabajo de parto se lleve al cabo sin problemas. El cuello uterino, que durante el embarazo tuvo una consistencia firme y resiliente, debe sufrir un cambio llamado «madurez cervical» que es el reblandecimiento de los tejidos para permitir el paso del producto. El tono muscular del miometrio, que estuvo en relativa quietud, debe cambiar para permitir las contracciones coordinadas necesarias para aumentar la presión uterina. (Stables y Rankin, 2010) Además de estos requerimientos esenciales, debe ocurrir la ruptura de las membranas fetales. Estos cambios ocurren como respuesta a señales mecánicas que resultan por la distensión del miometrio y señales endócrinas o parácrinas provenientes de la madre y el feto.

El cuello uterino retiene al feto en el útero durante el embarazo. Tiene un alto contenido de tejido conectivo resistente al estiramiento. Este consiste en haces de fibras de colágena en una matriz de proteoglicanos. La madurez cervical requerida para la salida del feto ocurre por dos cambios en la matriz extracelular: reducción en la cantidad de fibras colágenas y aumento en glucosaminoglicanos que reducen la agregación de la colágena restante. Al acercarse el parto aumentan las metaloproteinasas en el cuello uterino; también aumenta el número de células inflamatorias al aumentar las citocinas proinflamatorias (IL-2 y 8). Las prostaglandinas también podrían estar implicadas en la maduración uterina. Se ha demostrado que las PGE_2 y $PGF_2\alpha$ afectan la resiliencia cervical y su contenido de colágena. La PGE_2 además induce la migración de leucocitos al producir la liberación de IL-8. También el óxido nítrico ha mostrado estimular la liberación local de prostaglandinas.

Durante el embarazo los estrógenos estimulan el agrandamiento del miometrio principalmente por hipertrofia y aumentando el depósito de glucógeno. Los miocitos uterinos funcionan como sincitio, unidos eléctricamente a través de uniones gap o nexus. Estos permiten la dispersión coordinada de corrientes y la contracción del miometrio. La contracción de las células del miometrio depende del aumento del calcio intracelular tanto por la liberación de este de depósitos intracelulares como de

la entrada del que se encuentra en el fluido extracelular. El calcio se une a los sitios regulatorios de la actina y miosina para permitir la expresión de la actividad de la ATPasa y de esta manera, la contracción. Tres hormonas han sido implicadas en el control de la contracción:

1. Progesterona que estabiliza el potencial de membrana (inhibiendo la contracción).
2. Prostaglandinas. La PGE_2 y $\text{PGF}_2\alpha$ que aumentan la entrada de Ca^+ a la células.
3. Oxitocina que principalmente aumenta la liberación de Ca^+ intracelular.

Gran parte de estos cambios parecen estar dados por un «reloj placentario» por parte de la madre y por la maduración pulmonar por parte del feto. (Mendelson, 2009; Mijovic y Olson, 1996; R. Smith, 2007) El reloj placentario actúa mediante la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), utilizando el eje hipotalámico–pituitario–adrenal (HPA). La producción de la CRH por la placenta solo ocurre en primates. Únicamente en los grandes monos y en humanos ocurre un aumento exponencial de la CRH conforme avanza el embarazo. También solo humanos y grandes monos producen una proteína enlazante de CRH (CRHBP). Los niveles circulantes de esta proteína disminuyen al final de la gestación aumentando la disponibilidad de la CRH. Los glucocorticoides aumentan la expresión del gen de la CRH y por lo tanto la producción de esta, que a su vez estimula la producción de corticotropina por la glándula pituitaria que por su parte estimula la producción de cortisol por la glándula suprarrenal. Esto permite un sistema de retroalimentación positivo (Iglesias y cols., 2007) que matemáticamente ha demostrado imitar los cambios ocurridos en la gestación humana. La producción placentaria de CRH también es modificada por el estrógeno, progesterona y óxido nítrico que son inhibitorios y por varios neuropéptidos que son estimulantes.

La CRH es secretada por la placenta hacia la circulación materna pero también entra en la circulación fetal. La CRH actúa uniéndose a los receptores de CRH que en

la madre se encuentran en la pituitaria, el miometrio y tal vez glándulas suprarrenales. En el feto existen receptores de CRH en la pituitaria, glándulas suprarrenales y tal vez los pulmones. De esta manera los niveles cada vez mayores de CRH actúan en múltiples sitios maternos y fetales para iniciar los cambios asociados al parto.

La estimulación de la pituitaria fetal por la CRH aumenta la producción de corticotropina y por lo tanto, la síntesis de cortisol por la suprarrenal fetal lo que estimula la maduración pulmonar fetal. La maduración de los pulmones fetales está asociada al aumento de la producción de la proteína surfactante A y fosfolípidos, los cuales tienen actividad proinflamatoria y pueden estimular la contractibilidad del miometrio por un aumento en la producción de prostaglandinas por las membranas fetales y el mismo miometrio. Cada una de estas vías, es capaz de estimular el parto por si mismo por lo que la combinación de ellas hacen del parto un proceso robusto.

Un evento importante para el parto es la expresión de lo que se llama «proteínas asociadas a la contracción». Estas son necesarias para iniciar las poderosas contracciones que empujarán al feto a través del cuello uterino reblandecido al término. Hay tres tipos de estas proteínas:

1. Las que mejoran la interacción entre miosina y actina.
2. Las que aumentan la excitabilidad de los miocitos uterinos individuales.
3. Las que promueven la conexión intercelular que permite el desarrollo de contracciones sincrónicas.

Para que ocurra la interacción entre miosina y actina, ésta última debe pasar de una forma globular a una filamentosa. También deberá adherirse al citoesqueleto en puntos focales de la membrana celular para permitir desarrollar tensión; estos puntos focales unen la célula a la matriz subyacente. La miosina se activa por la fosforilación con la enzima «Miosina Cadena Ligera Kinasa». El aumento intracelular de Ca^+ y la calmodulina activan ésta enzima. Cuando el miocito se despolariza el influjo de Ca^+ a través de los canales de calcio y la liberación de este de reservas intracelulares

aumentan la cantidad intracelular del mismo promoviendo la interacción miosina-actina y por lo tanto la contracción. Los canales se abren cuando un ligando activador (p. ej. prostaglandinas) reduce el gradiente electroquímico de la membrana. Estos canales que liberan calcio intracelular son activados por prostaglandinas a través de los receptores de PGE y PGF y por oxitocina y siguiendo una cadena de activaciones enzimáticas causan esta liberación intracelular de calcio.

Los miocitos uterinos mantienen un gradiente electroquímico a través de la membrana plasmática con el interior negativo respecto al exterior usando la bomba de sodio-potasio. Al iniciar el parto, cambios en la distribución y función de estos canales reducen la intensidad de estímulo requerida para despolarizar a los miocitos y producir el influjo de calcio que genera la contracción.

Una característica muy importante de la actividad del miometrio durante el parto es el desarrollo de sincronía. Igualmente importantes son los periodos de relajación que permiten la llegada de sangre al feto. Los miocitos activados producen prostaglandinas que actúan de forma paracrina para despolarizar a los miocitos vecinos. Este proceso lleva a una ola de contracción mientras más y más miocitos son reclutados. Después de la contracción se relajan y se vuelven refractarios a más estímulos. A nivel molecular los miocitos se encuentran conectados por canales o uniones gap formados por multímeros de conexina 43 y estos permiten que los miocitos funcionen coordinadamente.

El crecimiento del útero influido por estrógenos da espacio para el crecimiento del feto pero hacia el final de la gestación cesa el crecimiento uterino. El aumento en la presión sobre las paredes uterinas es otra de las señales para el inicio del parto. El trabajo de parto inicia antes en gemelos que en uníparos y antes en triates que en gemelos. Los fetos macrosómicos o el polihidramnios causan normalmente prematurez. La mayoría de los órganos de músculo liso se contraen al ser estirados. El cambio de comportamiento uterino de uno que permite el crecimiento al estiramiento de las paredes parece ser regulado por la progesterona. Parece ser que la escasez de P4 aumenta la adhesión de los miocitos a la matriz intercelular mediado por integrinas

y esto promueve la contractibilidad.

Como ya se había mencionado el proceso de la CRH–corticotropina–cortisol lleva entre otras cosas a la maduración pulmonar fetal, que a su vez induce la producción de proteína surfactante A y fosfolípidos, críticos para el funcionamiento pulmonar. Estas proteínas entran al líquido amniótico donde tienen la propiedad de activar a los macrófagos. En humanos esto podría estimular la inflamación observada en las membranas fetales, cervix y miometrio al momento del parto. Ya existe evidencia muy grande de que este proceso inflamatorio es uno de los elementos que conducen al trabajo de parto.

En cuanto a las membranas fetales, el amnios se encuentra en contacto directo con el líquido amniótico por lo que sus constituyentes tienen acceso directo a la membrana. La producción de proteínas surfactantes, fosfolípidos y citocinas inflamatorias en el líquido amniótico aumentan conforme aumentan la actividad de la ciclooxigenasa-2(COX-2) y la producción de PGE₂ aumentan en el amnios. Al mismo tiempo los niveles de CRH y cortisol aumentan en el líquido amniótico lo que estimula la producción de COX-2. Estas acciones redundantes aumentan aún más la producción de PGE₂ y otros mediadores inflamatorios en el amnios.

El corión subyace al amnios y produce la enzima prostaglandina deshidrogenasa que las inactiva. Al final de la gestación la actividad de la enzima decrece exponiendo a la decidua, cervix y miometrio a las acciones proinflamatorias de la PGE₂. Las prostaglandinas median la liberación de metaloproteinasas que debilitan las membranas placentarias facilitando su ruptura. La CRH, que como se ha descrito aumenta conforme avanza el embarazo, también estimula la secreción de metaloproteinasas de matriz.

También se mencionó que es necesaria la madurez cervical para permitir el paso del feto por el canal de parto. Este está asociado al movimiento del infiltrado inflamatorio al cervix y la liberación de metaloproteinasas que degradan colágena de esta forma cambiando la estructura cervical. Durante este proceso la unión en-

tre membranas fetales y decidua se rompe y una proteína adhesiva la fibronectina fetal, aparece en los fluidos vaginales. Este es un signo clínico que predice un parto inminente.

Se describió también que la progesterona tiene una función crítica en el desarrollo del endometrio permitiendo la implantación y posteriormente manteniendo la quietud uterina. Mientras que en muchos mamíferos existe una brusca caída de la P4 circulante que precipita el parto, en humanos no ocurre así. Una característica de la gestación humana es que estos niveles no bajan al iniciar el parto. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, sí existe una escasez de P4 funcional que puede atribuirse a diferentes formas de receptores de progesterona. Al final de la gestación, las proporciones de los receptores cambian por lo que puede hablarse de una escasez funcional. Además el factor nuclear de transcripción $\kappa\beta$ (NTF $_{\kappa\beta}$) podría tener una importante acción de bloqueo de la acción de la progesterona.

Parece que el aumento de los factores inflamatorios tales como COX-2 e IL-8 son eventos tempranos en el camino al inicio del trabajo de parto. Estos aumentos anteceden los cambios en los receptores de progesterona los cuales provocan alteraciones en los receptores de estrógenos y en consecuencia la expresión de la conexina 43 y el receptor de la oxitocina. Entender estos cambios pueden ayudar a identificar desviaciones en el camino del parto normal. Por ejemplo, el estrés puede aumentar los niveles de cortisol en los compartimentos materno y/o fetal y aumentar la expresión placentaria de CRH. Las infecciones activan caminos inflamatorios y estimular la producción de prostaglandinas en la membranas fetales. El desprendimiento prematuro de placenta parece afectar al miometrio por la trombina que es estimulante de la contracción de este. Las gestaciones múltiples, polihidramnios, o macrosomías pueden incrementar el estiramiento uterino y activar así las contracciones del miometrio.

Para una descripción más detallada de este tema véase: (Grammatopoulos, 2008; L. Johnson, 2003; M. Johnson y Everitt, 2007; Mendelson, 2009; Mijovic y Olson, 1996; Neill, 2005; Norwitz, Robinson, y Challis, 1999; R. Smith, 2007; Sne-

govskikh, Park, y Norwitz, 2006; Stables y Rankin, 2010; Terzidou, 2009)

2.4 PARTO PRETÉRMINO

El parto pretérmino es el ocurrido después de alcanzada la viabilidad (20–28 semanas según la definición utilizada) y antes de la semana 37 o 259 días de gestación. (Beck y cols., 2010; Haram, Mortensen, y Wollen, 2003; Terzidou, 2007) La incidencia mundial de calcula entre el 5 y 11 % con variaciones que dependen de diferencias raciales y socioeconómicas, (Beck y cols., 2010; Goldenberg y Rouse, 1998; Miranda-Del-Olmo, Cardiel-Marmolejo, Reynoso, Oslas, y Acosta, 2003; Villanueva, Contreras, Pichardo, y Rosales, 2008) y parece estar aumentando incluso en países desarrollados. (Mattison, Damus, Fiore, Petrini, y Alter, 2001; Slattery y Morrison, 2002) Este desenlace es importante ya que alrededor del 75 % de las muertes neonatales ocurre en prematuros espontáneos. Además, aunque el porcentaje de sobrevivencia ha aumentado para los nacidos después de la semana 32, las secuelas neurológicas y del desarrollo se han incrementado al hacerse notorias las deficiencias por inmadurez. Las principales secuelas observadas son inestabilidad térmica, distrés respiratorio, apnea, hipoglicemia, convulsiones, ictericia, kernicterus, dificultad para alimentarse, leucomalacia periventricular y rehospitalizaciones. Además, existen secuelas en el desarrollo neurológico como parálisis cerebral, retraso mental e impedimentos sensoriales como ceguera o sordera. También aparecen deficiencias cognitivas, bajo nivel académico, retraso académico y necesidad de asistencia remedial en la infancia media y adolescencia, así como déficit de atención, procesamiento visual, progreso académico y función ejecutiva (i.e. los comportamientos con propósito importantes para la función cognitiva, control emocional e interacción social). Además aún a los 10–12 años de edad suelen necesitar de mayores visitas al médico, terapia física u ocupacional o procedimientos médicos. Por sus deficiencias físicas, pueden sufrir de trastornos emocionales por dificultades en deportes y otras actividades sociales. Además se ha encontrado que aún en la adultez temprana tienen un mayor índice de mortalidad incluso entre los nacidos pretérmino tardío (34–36 semanas).

(Crump, Sundquist, Sundquist, y Winkleby, 2011; Saigal y Doyle, 2008; Slattery y Morrison, 2002; Ward y Beachy, 2003)

Al parto pretérmino actualmente se le considera como un síndrome iniciado por múltiples mecanismos que no ha sido posible precisar. Los factores asociados más comunes son mecánicos (embarazo múltiple, macrosómico, polihidramnios, tamaño uterino reducido o incompetencia cervical) que como ya se mencionó causan estiramiento del miometrio, y antecedente de parto pretérmino previo en la madre o en la familia por lo que podría existir una predisposición genética. Otros factores conocidos son el estrés materno o fetal. El materno por vía del cortisol y otras hormonas. El fetal ya que el feto señala la madurez de sus órganos para iniciar la cascada de parto; si las condiciones intrauterinas son adversas (infección, oxígeno insuficiente, desnutrición) también podría señalar y así causar el inicio del parto por estrés. Otra causa menos común pero ya estudiada es el sangrado del miometrio, vía la trombina; por esto el desprendimiento prematuro de placenta es otro de los factores predisponentes. Por último, se sabe que los procesos inflamatorios, ya sean infecciones maternas o fetales así como respuestas inflamatorias inespecíficas pueden desencadenar el trabajo de parto por medio de señales o mediadores inflamatorios como citocinas, interleucinas, prostaglandinas y otras moléculas proinflamatorias. (Goldenberg, Culhane, Iams, y Romero, 2008; Mattison y cols., 2001; Menon, 2008)

2.5 RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

La ruptura prematura de las membranas fetales (PROM) se define como la ruptura de las membranas amnióticas con salida del líquido amniótico más de una hora antes del trabajo de parto. Se subdivide en PROM a término, i.e., la que ocurre después de 37 semanas de gestación, y PROM pretérmino, (PPROM) i.e., antes de las 37 semanas de gestación. Su incidencia es de alrededor de 3% de los embarazos y es la razón de aproximadamente la tercera parte de los partos pretérmino. (Simhan y Canavan, 2005)

Existen varios factores de riesgo asociados a PPRM entre los que se encuentran el desprendimiento prematuro de la placenta, degradación excesiva de colágena(o disminución del contenido de colágena de las membranas), defectos localizados de membrana, estiramiento excesivo de la membrana, apoptosis precoz de células del amnios e infección coriodecidual. (Epstein, Parry, y Strauss, 1998; Simhan y Canavan, 2005)

Las causas que se atribuyen a este cambio en las membranas que las predisponen a su ruptura prematura son cambios en su estructura que incluyen contenido disminuido de colágena, estructura alterada de la colágena y actividad colagenolítica incrementada. Algunos de estos cambios ocurren con enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Ehlers–Danlos, que ocasiona cambios en la estructura o síntesis de colágena, y que ha mostrado una asociación de alrededor del 70 % entre pacientes que lo padecen y su historia de parto (Barabas, 1966). También algunas deficiencias nutricionales parecen estar asociadas a este trastorno. El cobre es necesario para la síntesis de una enzima, lisil oxidasa, que se requiere para la formación de enlaces cruzados que le dan fuerza tensional a las fibras colágenas. Este mineral se ha encontrado en bajas concentraciones en el suero materno y del cordón umbilical de mujeres que han tenido PPRM comparado con mujeres cuyas membranas fueron seccionadas artificialmente durante el parto. Así mismo, mujeres con deficiencia sérica de ácido ascórbico, requerimiento indispensable para la formación de la colágena, tienen un riesgo aumentado de PPRM. (Wideman, Baird, y Bolding, 1964) Relacionado con esto, el uso del tabaco, que tiene un alto riesgo para causar PPRM, se encuentra asociado tanto a concentraciones séricas disminuidas de ácido ascórbico (Schechtman, Byrd, y Gruchow, 1989) como a disminución del cobre por vía del cadmio presente en los cigarillos que aumenta la proteína metalotioneína en los trofoblastos y que puede secuestrar el cobre.

La actividad de diversas proteasas (colagenasa, metaloproteinasas etc.) se encuentra aumentada en mujeres con PPRM principalmente la metaloproteinasa de matriz 9(MM-9). Curiosamente la enfermedad periodontal, que se ha relacionado

con parto pretérmino, presenta una elevada actividad de metaloproteinasas de matriz, lo que podría indicar una predisposición genética a la degradación de la matriz extracelular por una actividad incrementada de estas proteinasas y manifestarse como periodontitis, dilatación cervical prematura o PPRM (Epstein y cols., 1998).

La respuesta inflamatoria del huésped ante las infecciones bacterianas es otro posible mecanismo responsable parcialmente de la asociación entre las infecciones del tracto genital con la ruptura prematura de membranas. La respuesta inflamatoria está mediada por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos que son reclutados al sitio infectado y liberan citocinas, metaloproteinasas de matriz y prostaglandinas. Las citocinas inflamatorias, incluyendo IL-1 y TNF_α son producidas por los monocitos y estas citocinas aumentan la expresión de MM-1 y MM-3 en las células coriónicas humanas (Epstein y cols., 1998; So, Ito, Sato, Mori, y Hirakawa, 1992). Además se ha encontrado que un exceso en la producción de TNF_α por pacientes que portan el alelo TNFA^*2 tienen una mayor presencia y severidad de procesos inflamatorios crónicos, así como también un riesgo incrementado para PPRM (A. Roberts y cols., 1999). Así mismo, las infecciones producen una respuesta de estrés que a su vez provoca un incremento en la secreción de glucocorticoides que como ya fue mencionado, en algunos tejidos como el amnios incrementa la producción de prostaglandinas y acelerar así la ruptura de las membranas fetales.

2.6 BAJO PESO AL NACER

El bajo peso al nacer se define como el infante nacido con un peso $<2,500$ gramos y refleja uno de efectos: parto pretérmino o pequeño para la edad gestacional (SGA por small for gestational age) y esto es cuando el peso es menor al percentil 10^o generalmente debido a restricción del crecimiento intrauterino (IUGR por intrauterine grow restriction). El descubrimiento de esta diferencia ha sido uno de los grandes avances en la medicina perinatal (Chiswick, 1985). Este resultado perinatal es un factor de riesgo incrementado de mortalidad además de enfermedades y

discapacidades de la infancia y adultez, entre las que se encuentran trastornos del desarrollo cognitivo, impedimentos neurológicos, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva, diabetes, hipercolesterolemia, daño renal, y en general con el desarrollo del síndrome metabólico (Badshah, Mason, McKelvie, Payne, y Lisboa, 2008; Boutsikou y cols., 2010).

Los factores de riesgo más importantes para el IUGR una vez eliminadas las anomalías cromosómicas y congénitas, son preeclampsia, hemorragias recurrentes, hipertensión previa al embarazo, enfermedad renal, diabetes con cambios en la microcirculación, enfermedad de células falciformes, cardiopatía cianótica, desnutrición y el cigarro. En general parece representar una deficiencia en el suministro de energía y nutrición al feto. Por ejemplo, la preeclampsia causa daño a la placenta que da como resultado una insuficiencia útero-placentaria aparentemente debido a una falla en la invasión trofoblástica por las arteriolas espirales maternas entre las 20 y 22 semanas de gestación. Esta falla causa constricción luminal y degeneración medial que lleva a un flujo disminuído de sangre hacia el feto que como consecuencia no se desarrolla normalmente (Vandenbosche y Kirchner, 1998).

2.7 PREECLAMPSIA

Se define como hipertensión reciente con presión diastólica ≥ 90 mm Hg con proteinuria substancial ≥ 300 mg en 24 hrs a las o después de las 20 semanas de gestación (Milne y cols., 2005). Complica entre 2 y 8 % de los embarazos, además es responsable del 15 % de los partos pretérmino y su incidencia, al igual que las demás complicaciones perinatales que hemos mencionado, va en aumento aún en países desarrollados. Además, en América Latina y el Caribe causa alrededor del 26 % de las muertes maternas y en los países de altos ingresos el 16 % de las muertes maternas pueden atribuirse a trastornos hipertensivos (Khan, Wojdyla, Say, Gülmezoglu, y Van Look, 2006).

Hasta 1989 se carecía de una explicación para la preeclampsia y ese año, Ro-

berts (J. Roberts y cols., 1989) mostró evidencia de que la activación del endotelio materno era la razón subyacente. La disfunción endotelial materna permite explicar casi todos los aspectos clínicos. Las investigaciones más recientes han confirmado casi todos sus hallazgos. Los factores que causan esta disfunción son variados e incluyen ácidos grasos libres, lipoproteínas, lipoproteínas oxidadas o peróxidos de lípidos, TNF_α , productos de la degradación de fibronectina y fragmentos de las microvellosidades sincitiotrofoblastos. No hay razones para suponer que exista un solo factor involucrado. Se cree que la fuente de estos factores sea la placenta. Se ha encontrado una perfusión placentaria disminuída por una remodelación vascular deficiente de las arterias uterinas espirales que irrigan el espacio intervelloso, también llamado cámara hemática (J. Roberts, Gammill, y cols., 2005).

Se cree que las causas de la primera etapa (placentaria) de la preeclampsia pueda incluir una respuesta materna atípica o excesiva a los trofoblastos y una decidualización impedida y/o una falla de precondicionamiento uterino apropiado. Básicamente parece ser una enfermedad por una interacción fallida entre dos organismos genéticamente diferentes. La segunda etapa de enfermedad sistémica materna está asociada a la activación endotelial exagerada como ya se mencionó y a un estado hiperinflamatorio mucho mayor al de un embarazo normal (Stegers, von Dadelszen, Duvekot, y Pijnenborg, 2010).

2.8 ENFERMEDAD PERIODONTAL

Son aquellos procesos patológicos que afectan al periodonto; por lo común gingivitis y periodontitis (American Academy of Periodontology, 2001). La periodontitis es la inflamación de los tejidos de soporte del diente. Generalmente un cambio destructivo progresivo que lleva a la pérdida de hueso y ligamento periodontal. La extensión de la inflamación de la encía hacia el hueso y ligamento adyacente (American Academy of Periodontology, 2001). Usualmente asintomática, puede también presentarse con mal aliento, sangrado al cepillado e incremento en la movilidad de los

dientes. Sin tratamiento puede llevar a la pérdida dentaria y es la causa más común de pérdida de dientes en adultos. Es una enfermedad muy común y usualmente no se diagnostica y se estima que en países desarrollados alrededor de 15 % de los adultos entre 21 y 50 años de edad padecen periodontitis avanzada (L. Brown, Oliver, y Loe, 1990) aunque la mayoría de los adultos presentan una forma moderada de esta. (Burt y cols., 2005)

La gingivitis y la periodontitis son condiciones inflamatorias de origen infeccioso (R. Williams, 1990). Hace poco más de 40 años que quedó demostrado el papel que tiene la placa dentobacteriana en el desarrollo de estas enfermedades (Löe, Theilade, y Jensen, 1965; Theilade, Wright, Jensen, y Löe, 1966; Lindhe, Hamp, y Löe, 1973). La gingivitis es una reacción inflamatoria reversible de la encía marginal causada por la acumulación de placa, mientras que la periodontitis es un padecimiento destructivo irreversible que puede provocar la destrucción de la inserción de tejido conectivo del diente con el hueso que termina con la pérdida del diente involucrado (Kinane, 2001). Aunque la gingivitis precede a la periodontitis no todas las gingivitis evolucionan a periodontitis (Lindhe y cols., 1973; Listgarten, Schifter, y Laster, 1985; Löe, Anerud, Boysen, Morrison, y cols., 1986). Esto ocurre porque la presencia de bacterias es necesaria mas no suficiente para causar periodontitis; se requiere tambien de un hospedero susceptible (Page, 1999).

Como se mencionaba anteriormente, la periodontitis se manifiesta con pérdida de inserción del tejido conectivo gingival y ligamento periodontal, migración apical del epitelio de unión y reabsorción ósea provocando con esto la formación de un espacio entre la raíz dental y el tejido gingival circundante, creando así una bolsa periodontal (i.e. un surco gingival profundizado patológicamente). Esta bolsa provee un nicho protegido para la biopelícula también llamada placa dentobacteriana. La profundidad del surco gingival o bolsa periodontal es la distancia medida en milímetros con una sonda periodontal graduada desde el margen gingival hasta el fondo del surco (Lindhe, Lang, y Karring, 2008). Esto crea un ecosistema favorable para la sucesión ecológica o intraversional de especies bacterianas comúnmente

llamada «maduración de la placa» que puede producir el predominio de las especies más patógenas de los complejos naranja y rojo (Kolenbrander y cols., 2006; Socransky, Haffajee, Cugini, Smith, y Kent Jr, 1998; Socransky y Haffajee, 2005) (p. ej. *E. corrodens*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, etc.); agentes etiológicos principales de las periodontitis crónicas y agresivas. La pérdida de inserción antes mencionada es medida también con una sonda graduada y expresada como la distancia en milímetros desde la unión amelocementaria u otro punto fijo en el diente y el fondo del surco o bolsa (Lindhe y cols., 2008). Esta medida expresa la gravedad o el grado de avance de la periodontitis además de confirmar que realmente existe una pérdida de inserción (i.e. periodontitis) y no solo un aumento de volumen (i.e. pseudobolsa o gingivitis). El epitelio de la bolsa periodontal es relativamente delgado y a menudo ulcerado. El área epitelial en contacto con el biofilm y que está en gran parte ulcerado se ha estimado entre 8 y 20 cm² en personas que padecen periodontitis (Hujoel, White, Garcia, y Listgarten, 2001) y es la causa del abundante sangrado al sondeo característico de los sitios con inflamación y pérdida de inserción (Lindhe y cols., 2008).

Los agentes etiológicos primarios de las periodontitis, como ya se había expresado, son bacterias Gram negativas, anaerobias que conviven en el biofilm subgingival. Esta flora bacteriana es muy heterogénea, compleja y muy variada de un paciente a otro. Estos microorganismos producen diferentes moléculas bioactivas que pueden afectar al hospedero e incluyen lipopolisacáridos (LPS), proteasas, linfotoxinas y además estimular la respuesta destructiva del huesped a través de prostaglandinas y citocinas.

Al depositarse placa en la superficie dental, se produce inflamación rápidamente. La presencia de lipopolisacáridos (LPS) y toxinas desencadena la vía alterna de complemento lo que produce degranulación de histamina de mastocitos y plaquetas y causa vasodilatación local y la expresión de moléculas de adhesión (p. ej. ICAM). Los macrófagos tisulares reconocen el LPS y el componente C5b del complemento y comienzan a secretar IL-1, TNF e IL-8. Estos aumentan la expresión de moléculas

de adhesión y los leucocitos polimorfonucleares (PMN's) atraídos por C5b e IL-8 se adhieren a las paredes vasculares y migran al exterior (diapédesis y quimiotaxis) Los PMN's se activan con la presencia de C5a, IL-8, TNF y aumenta su eficacia microbicida. En dos a cuatro días, la respuesta celular está bien establecida, los leucocitos se mueven a través del tejido conectivo y se acumulan en el epitelio de unión y del surco. Los PMN's secretan IL-1, TNF- γ , IL-6, IL-8 e IL-1ra que actúan sobre ellos mismos (autócrino) y sobre los linfocitos T y B, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales. Después de esto aumenta el número de vasos sanguíneos que se encuentran dilatados. Los PMN's y linfocitos T y B son la infiltración predominante con muy pocas células plasmáticas. Los linfocitos T reconocen el antígeno unido al complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II) de las células presentadoras de antígeno (APC), se activan y proliferan y por la acción de la IL-12 producida por la APC activada, produce linfocitos T helper 1 (LTH1) y en presencia de IL-4 en linfocitos T helper 2 (LTH2). Los LTH1 producen IFN- γ , IL-2 y linfotóxina. El IFN- γ actúa sobre los macrófagos activándolos aún más y aumentando la fagocitosis y la muerte de microorganismos en los fagolisosomas. También actúa sobre los linfocitos B para producir anticuerpos opsonizantes y fijadores de complemento (cambio de isotipo) La función efectora principal del linfocito TH1 es la defensa contra infecciones mediada por fagocitos. La IL-2 actúa como factor de crecimiento autocrino y además diferencia los linfocitos TCD8+ en presencia de IFN- γ en linfocitos T citotóxicos. La linfotóxina activa y aumenta el potencial microbicida del PMN. Por otro lado, la linfotóxina es citotóxica para los fibroblastos y la IL-1 aumenta la producción de PGE2 y el RNAm para colagenasa de estos. La IL-1 β además aumenta la síntesis de colagenasa del queratinocito así que se produce apoptosis fibroblástica y destrucción de colágena que ayuda a hacer espacio para el infiltrado linfocitario. Al continuar la exposición a la placa hay un refuerzo en la inflamación. Hay un aumento en el número de las células plasmáticas. Los linfocitos B se activan con el antígeno, proliferan e interactúan con linfocitos TH y citoquinas (IL-2 e IFN- γ entre otras) lo que produce anticuerpos específicos para continuar con la respuesta humoral y celular. Continúa la pérdida de colágena y quedan espacios disponibles para mayor

infiltrado. Esta lesión puede permanecer estable por tiempo indefinido o convertirse en una lesión periodontal destructiva. Cuando esto sucede hay una profundización de la bolsa por migración apical epitelial por irritación de la placa. La placa continúa su extensión a profundidad. Los PMN's hiperreactivos por el exceso de IL-1 y TNF desgranulan mieloperoxidasas y colagenasas que provocan mayor destrucción. Las células inflamatorias y fibroblastos remanentes producen más IL-1, TNF e IL-6. Los macrófagos producen IL-1 y PGE2. La IL-1 β es el OAF (factor activador de osteoclastos) y estos, en presencia de IL-1, TNF e IL-6 son estimulados a causar reabsorción ósea. Por otro lado, La PGE2 aumenta la actividad osteoclástica. De esta manera se pierde soporte tratando de controlar la infección.

Cuando se eliminan los patógenos se resuelve la inflamación aunque se desconoce en gran parte cómo sucede. Parece que los macrófagos eliminan los PMN's muertos y moribundos y el TGF β los desactiva para preparar el sitio para la regeneración de los tejidos. Para una revisión más detallada de esto véase (Birkedal-Hansen, 1993; Gemmell, Yamazaki, y Seymour, 2002; Genco, Slots, y cols., 1984; Seymour, Gemmell, Reinhardt, Eastcott, y Taubman, 1993; Yoneda, Kato, Bonewald, Burgess, y Mundy, 1993)

2.9 INFECCIÓN FOCAL

Como se había mencionado anteriormente, la idea de que las infecciones orales pueden originar enfermedades sistémicas no es nueva. Existen referencias en textos Asirios, Egipcios, Griegos, Romanos y Hebreos que datan de antes de la era Cristiana (O'Reilly y Claffey, 2000). Sin embargo es hasta principios del siglo XX cuando el término «Sepsis oral» se introduce en la literatura médica por el Dr. William Hunter en su reporte titulado: «Sepsis oral como causa de enfermedades» (Hunter, 1900). Poco después y entre muchas voces que estaban de acuerdo con esta teoría (Colyer, 1902; Godlee, 1900; Knight, 1904; Steadman, 1914) este término fue reemplazado por el Dr. Frank Billings (Billings, 1912) por «Infección focal» y «Foco de infección».

Estos focos de infección fueron implicados como factores causales de abortos, pielitis, mastitis, flebitis, anemia y toxemia del embarazo por el Dr. Galloway (Galloway, 1931) Todo esto provocó que un gran grupo de odontólogos evitara la odontología conservadora a favor de las extracciones de todos los dientes con cualquier patología pulpar o periodontal.

Pocos años después esta teoría cayó en desuso al realizarse observaciones a mayor plazo. El Dr. Cecil (Cecil y Angevine, 1938), que había sido un gran defensor de este movimiento, publicó los resultados de sus observaciones en las que encontró que de 52 pacientes con artritis reumatoidea a los que se realizaron extracciones por ser un foco de infección, 47 no tuvieron mejoría y 3 empeoraron. En 1952 una editorial del *Journal of the American Medical Association* (Editorial, 1952) afirma que la teoría de la infección focal estaba en desuso porque:

Muchos pacientes con enfermedades supuestamente causadas por focos de infección no mejoran al remover estos. Muchos pacientes con estas enfermedades sistémicas no tienen focos de infección evidentes y además, los focos de infección, de acuerdo a estudios estadísticos, son tan comunes en personas aparentemente sanas como en aquellos con la enfermedad.

Con el paso de los años, los avances científicos han permitido reevaluar y analizar la posibilidad de una verdadera relación entre los focos infecciosos orales y las enfermedades sistémicas. Se han propuesto tres mecanismos o vías que podrían unir las infecciones orales con efectos secundarios sistémicos (Li, Kolltveit, Tronstad, y Olsen, 2000; Thoden, Abraham-Inpijn, y Moorer, 1984):

1. **Infección metastásica:** A través de la bacteremia las bacterias de la cavidad oral pueden encontrar un sitio favorable remoto y multiplicarse en este.
2. **Lesión metastásica:** Tanto las exotoxinas como las endotoxinas(LPS) son capaces de producir manifestaciones patológicas al ser introducidas en el huésped.

3. **Inflamación metastásica:** Antígenos solubles entran en la sangre, reaccionan con anticuerpos específicos para formar complejos inmunes que pueden causar reacciones inflamatorias agudas y crónicas en los sitios de depósito.

Gendron (Gendron, Grenier, y Maheu-Robert, 2000) define las infecciones orales focales como infecciones que ocurren en diferentes sitios del cuerpo humano causadas por microorganismos (o sus productos) que habitan la cavidad oral. Asimismo, revisa la información disponible con respecto a esta relación entre las que se encuentran la endocarditis y enfermedades cardiovasculares, infecciones de cabeza y cuello, de piel y tejidos blandos, enfermedades óseas e infecciones de implantes protésicos, así como infecciones respiratorias, hepáticas, torácicas y de mediastino y también partos espontáneos pretérmino, entre otras.

Page (Page, 1998) sugiere que las posibles maneras en que la enfermedad periodontal afecta la susceptibilidad del huésped pueden ser las siguientes:

1. Coincidencia en los factores de riesgo, factores que predisponen al individuo tanto a padecer enfermedad periodontal como a enfermedades sistémicas; i.e., tabaquismo, estrés, edad, etnia, género, etc.
2. Biofilm dental subgingival, que mantienen una gran y continua carga bacteriana como reservorio de bacterias con fácil acceso a los tejidos periodontales y a la circulación sanguínea.
3. Periodonto como reservorio de citocinas, manteniéndolas al alcance de la circulación sanguínea para inducir o perpetuar efectos sistémicos.

Esto induce el nacimiento de una nueva rama de la odontología llamada «Medicina Periodontal» y que Williams y Offenbacher (R. Williams y Offenbacher, 2000) definen como una relación de dos vías en la que la enfermedad periodontal del individuo puede tener una influencia poderosa sobre la salud o enfermedad sistémica de este así, como el más conocido rol de las enfermedades sistémicas tienen sobre la salud o enfermedad periodontal de los individuos.

CAPÍTULO 3

ANTECEDENTES

Después de las aseveraciones realizadas durante la primera etapa de la teoría de la infección focal, es Collins (Collins, Windley, Arnold, Offenbacher, y cols., 1994) uno de los primeros investigadores en encontrar una relación entre una bacteria periodontopatógena y resultados perinatales adversos en hámsters (*Mesocricetus aureatus*). Después de la colocación de cámaras subcutáneas en la espalda de los animales, estas fueron inoculadas con *Porphyromonas gingivalis* encontrando una disminución en el peso fetal de hasta 24 %, letalidad embrionaria de 26.5 % y reabsorción fetal de 10.6 %. Esto llevó a un menor número de fetos con un menor tamaño. El mecanismo biológico con el que explica la influencia de la periodontitis en las complicaciones del embarazo es un aumento en las citocinas inflamatorias producidas por la inflamación periodontal (IL-1 β , IL-6, TNF α y PGE-2) ya que son las mismas secretadas normalmente en el proceso de parto y que estos niveles elevados tendrían la capacidad de adelantar el parto.

Offenbacher (Offenbacher y cols., 1996) realizó el primer estudio de casos y controles sobre este tema. La población consistió en 124 mujeres, se realizaron historias clínicas completas y la condición periodontal fue registrada. Se encontró que los casos (parto pretérmino y bajo peso) presentaban peor condición periodontal que los controles (edad gestacional y peso adecuado). Las tasas de -OR («*odds ratio*» u «*oportunidad relativa*») (Navarro, 2005) ajustadas fueron de 7.9 para parto pretérmino y bajo peso en multíparas y 7.5 en primíparas. Concluyen que la enfermedad periodontal se presenta como un factor de riesgo independiente para las

complicaciones estudiadas.

Posteriormente, en Tailandia, Dasanayake (Dasanayake, 1998) evaluó la posibilidad de que las malas condiciones periodontales fueran un factor de riesgo para el bajo peso al nacer. Los pacientes caso tenían menos sextantes sanos y más con inflamación gingival, sangrado al sondeo y cálculo. La regresión logística utilizada en el análisis encontró que las pacientes con más sextantes sanos y mayor estatura tuvieron un menor riesgo para recién nacidos de bajo peso. Los principales factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer fueron: el sexo del recién nacido, número de consultas prenatales. La conclusión del autor es que la salud periodontal pobre es uno de los factores de riesgo independientes para bajo peso al nacer.

Ese mismo año (1998) se publicaron otros tres estudios relacionados con el tema. Uno de estos es el reporte preliminar de Davenport *et al.* (Davenport y cols., 1998) que utilizó un modelo de casos y controles en relación 1:3 con la finalidad de analizar la prevalencia y relación de la enfermedad periodontal y parto pretérmino con bajo peso. La extensión y gravedad de la enfermedad periodontal fue mayor a la predicha lo cual se atribuyó al aumento en la inflamación gingival por el embarazo. El diseño del estudio fue planeado para detectar una OR (oportunidad relativa) ≥ 3.0 y los resultados serán publicados posteriormente.

Otro de los estudios de este año fue el publicado por Hill (Hill, 1998) en el que señala que la periodontitis, los microorganismos orales oportunistas y sus productos inflamatorios podrían tener un papel en el parto pretérmino por diseminación hemática. Asevera que las bacterias orales encontradas con mayor frecuencia en el líquido amniótico de mujeres con parto prétermino es el *Fusobacterium nucleatum* así como también otras especies de fusobacterias y *Capnocytophaga*.

Por último este mismo año Offenbacher (Offenbacher y cols., 1998) realizó otro estudio de casos y controles para evaluar las características inmunológicas y microbiológicas de estos. Encontró que los niveles de PGE₂ del líquido crevicular fueron significativamente mayores en las madres de recién nacidos pretérmino con bajo peso

comparado con los recién nacidos de peso adecuado. Además encontró una relación inversa en primíparas entre el peso y edad gestacional con los niveles de PGE₂. También encontró una mayor cantidad de cuatro microorganismos asociados con la periodontitis progresiva —*Bacteroides forsythus* (ahora conocido como *Tannerella forsythia*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (ahora conocido como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola*— en madres de recién nacidos pretérmino de bajo peso comparadas con las de peso normal.

Williams (C. Williams y cols., 2000) en el año 2000 revisa los factores de riesgo que comparten la enfermedad periodontal y el parto pretérmino con bajo peso al nacer, entre ellos la edad, el tabaco y nivel socioeconómico. Para estos autores parece haber una asociación no necesariamente causal entre estas entidades aunque tienen la opinión de que existen mecanismos biológicos plausibles que puedan relacionarlas por compartir los mismos mediadores inflamatorios.

En el año 2001 hubo un mayor número de estudios que analizaron esta relación. Jeffcoat (Jeffcoat, Geurs, Reddy, Goldenberg, y Hauth, 2001) presentaron resultados preliminares de un estudio prospectivo y encontraron una OR ajustada = 4.18 en pacientes con enfermedad periodontal grave o generalizada y OR ajustada = 2.83 en pacientes con EP leve a moderada con relación al parto pretérmino y bajo peso al nacer. Presentaron 2 hallazgos de importancia: a) la EP ya estaba presente durante la gestación, y b) mientras más grave la EP mayor el riesgo para parto pretérmino después de ajustar para los otros factores de riesgo conocidos (tabaco, etnia, edad y paridad). Con la misma muestra hicieron otra publicación en el mismo año (Jeffcoat, Geurs, Reddy, Cliver, y cols., 2001) donde encontraron una OR=4.45 en pacientes con enfermedad periodontal grave y parto pretérmino y una OR = 7.07 en pacientes con enfermedad periodontal grave y parto muy pretérmino.

También el grupo de Offenbacher (Offenbacher y cols., 2001) siguió con sus publicaciones. En este estudio prospectivo de 812 mujeres seguidas desde la semana 26 y a las 48 horas después del parto para comparar ambos registros y poder así eva-

luar cambios en la condición periodontal, con lo que demostraron que la enfermedad periodontal presente durante el embarazo y su progresión durante este presentaban tasas aumentadas de parto pretérmino y bajo peso al nacer.

Algunos estudios en este mismo año obtuvieron resultados diferentes a los anteriores. Uno de ellos fue realizado por Mitchell-Lewis (Mitchell-Lewis, Engebretson, Chen, Lamster, y Papapanou, 2001) al reportar resultados preliminares y que no solo revisó las condiciones periodontales sino que fue uno de los primeros estudios de intervención. No encontraron diferencias en las condiciones periodontales entre las mujeres que presentaron parto normal y parto pretérmino. La diferencia observada en los resultados perinatales en pacientes a los que se realizó detartraje contra los que no se realizó tratamiento no eran significativas debido al tamaño de la muestra.

Otro estudio sin diferencias fue el de Hollbrook (Hollbrook y cols., 2001) que consistió en un grupo de mujeres Islandesas con buen nivel educativo. Ninguno de los parametros periodontales estudiados se encontró asociado con el resultado perinatal. La única asociación hallada fue un pequeño aumento en los marcadores para vaginosis en el grupo caso.

También durante 2001 Dasanayake (Dasanayake, Boyd, Forster, y Hill, 2001) y su grupo evaluaron los niveles séricos de inmunoglobulinas maternas contra patógenos periodontales y relacionándolos con el resultado perinatal. Encontraron una correlación negativa significativa entre los niveles de IgG materna contra *Porphyromonas gingivalis* y el peso al nacer del infante. El análisis de regresión mostró que por cada unidad de aumento en la IgG había una disminución de 5.07gr en el peso. Concluyen que los niveles séricos de inmunoglobulinas contra patógenos periodontales pueden servir como marcadores de riesgo para bajo peso al nacer.

Madianos (Madianos y cols., 2001) examinaron la hipótesis de que la diseminación sistémica de microorganismos periodontales que se implantan en la unidad feto-placentaria podrían inducir una respuesta materna y/o fetal que causa prematuridad. Se buscaron patógenos periodontales en la placa materna, los niveles

séricos maternos de IgG y los niveles fetales del cordón umbilical de IgM contra estos patógenos. Se encontró 2.9 veces más IgM para uno o más de estos patógenos entre niños pretérmino comparados con los nacidos a término. También una carencia de respuesta materna vía IgG contra microorganismos del «complejo rojo» asociada a una OR = 2.2 de prematuridad. Además, la mayor tasa de prematuridad asociada a bajos niveles séricos maternos de IgG y altos fetales de IgM. Concluyen que una enfermedad periodontal sin respuesta de inmunoglobulinas maternas contra estos patógenos puede permitir que el feto se ponga en contacto con estos y así aumentar el riesgo de prematuridad.

Armitage (Armitage, 2001), haciendo una revisión de muchas de estas publicaciones concluye que es necesario establecer: a) si esta relación existe en todos los grupos poblacionales del mundo; b) si es posible encontrar una relación de causa-efecto; y c) cuál es el mejor criterio para «exposición a enfermedad periodontal» y si este criterio puede ser identificado y valorado.

Un grupo de investigadores en Chile publicó en 2002 un artículo muy relevante en la búsqueda de la posible asociación entre la EP y los resultados perinatales adversos. López (Lopez, Smith, y Gutierrez, 2002a) realizó el control de 639 mujeres y evaluaron si el mantenimiento de la salud periodontal materna durante el embarazo reduciría el riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer. El criterio de diagnóstico utilizado para EP fue la presencia de ≥ 4 dientes con profundidad de sondeo ≥ 4 mm y pérdida de inserción clínica ≥ 3 mm en el mismo sitio. Las pacientes que no cumplían con este criterio o presentaban sangrado al sondeo en $>25\%$ de los sitios fueron diagnosticados como gingivitis o enfermedad periodontal leve e incluídos en el grupo 1 y recibieron tratamiento antes de la semana 28. El grupo 2, con enfermedad periodontal, recibió tratamiento después del parto. Se encontró un 2.5% de parto pretérmino y bajo peso en el grupo 1 y 8.6% en el grupo 2. El análisis multivariante mostró que los factores de riesgo para parto pretérmino fueron el antecedente de parto pretérmino previo, menos de seis consultas prenatales, poca ganancia de peso materno durante el embarazo y la enfermedad periodontal materna. Los factores

asociados al bajo peso fueron PPT previo, menos de seis consultas prenatales y EP materna. Concluyen que la enfermedad periodontal materna es un factor de riesgo independiente para ambos desenlaces.

El mismo grupo (Lopez, Smith, y Gutierrez, 2002b) realizó un estudio de intervención en el que todas las mujeres seleccionadas presentaban EP con los mismos criterios del estudio anterior. Se formaron dos grupos al azar; el grupo 1 que recibió control de placa, raspado y alisado radicular y mantenimiento mensual antes de la semana 28; y el grupo 2 a las que se les realizó el tratamiento después del parto. La incidencia de PPT y BP en el grupo tratado fue de 1.84 % mientras que en el no tratado fue de 10.11 %. El factor más frecuentemente asociado al PPT y BP fue la EP.

Romero (Romero, Chiquito, Elejalde, y Bernardoni, 2002) examinó la asociación entre las condiciones periodontales maternas y el estado nutricional del recién nacido. Encontraron una relación inversa entre el peso al nacer y la edad gestacional conforme el grado de EP materna aumentaba. En análisis estadístico demostró una relación significativa entre una más grave EP y un menor peso al nacer así como una menor edad gestacional de los recién nacidos. Concluyen que la enfermedad periodontal en las mujeres embarazadas podría ser un factor de riesgo significativo para PPT y BP al nacer.

En un ensayo clínico aleatorizado (RTC; randomized clinical trial) (Navarro, 2005) Jeffcoat (Jeffcoat y cols., 2003) dividió la muestra en tres grupos que recibieron: profilaxis más placebo (1), raspado y alisado radicular más placebo (2) y raspado y alisado radicular más metronidazol (3). Encontraron que el raspado y alisado radicular disminuyó los casos de parto pretérmino más no de manera significativa y el metronidazol no fue una forma eficaz de tratamiento.

Hasegawa (Hasegawa y cols., 2003) investigó la asociación entre las condiciones periodontales y sistémicas con la amenaza de parto pretérmino y parto pretérmino en relación con los niveles séricos de IL-8 e IL-1 β y composición de la placa subgingival.

Concluyen que las mujeres con amenaza de parto pretérmino tuvieron más altos niveles séricos de ambas citocinas y peores condiciones periodontales.

Otro estudió que investigó la relación entre citocinas y parto pretérmino fue el de Konopka (Konopka y cols., 2003). Este grupo examinó la relación entre las EP y el PPT y BP así como también los niveles de PGE_2 e $\text{IL-1}\beta$ en el líquido crevicular y suero sanguíneo en mujeres con PPT y a término. Encontraron que las pacientes mayores de 28 años de edad y expuestas a factores de riesgo médico tuvieron la mayor probabilidad de PPT. En primíparas mayores a 28 años existió 4 veces mayor riesgo de PPT y en caso de EP avanzada y generalizada 3.9 veces más alta posibilidad de PPT que en las sanas. En todas las pacientes con PPT hubo niveles mayores de ambas citocinas en el líquido crevicular y en primíparas, también de PGE_2 en el suero que en los controles.

Al año siguiente, en Hungría, Radnai (Radnai y cols., 2004) investigó la relación entre la EP incipiente y el PPT. Definieron caso pretérmino como amenaza de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas o parto espontáneo pretérmino y/o peso al nacer $\leq 2,499$ grs. Los controles fueron los nacidos después de la semana 37 o peso $\geq 2,500$ grs. Se registraron otros factores conocidos como uso de cigarrillo, alcohol, drogas y situación socioeconómica. Hallaron una asociación significativa entre PPT y la EP incipiente localizada en pacientes con sangrado en $\geq 50\%$ de sitios examinados que tuvieran una bolsa en al menos un sitio con ≥ 4 mm de profundidad. La OR fue de 5.46 y el peso promedio de los recién nacidos fue menor en el grupo con periodontitis que en el grupo control. Sugieren que la EP incipiente localizada puede ser un factor de riesgo importante para PPT.

Este mismo año el grupo de Goepfert (Goepfert y cols., 2004) realizó uno de los pocos estudios que han considerado el Extremo Pretérmino; i.e., <32 semanas; en una muestra estadounidense en la que se comparó a 59 mujeres con parto espontáneo antes de las 32 semanas de gestación, 36 que tuvieron parto extremo pretérmino por indicación médica y 44 controles; i.e., parto a término. La EP apareció en mayor número de las pacientes en el grupo caso espontáneo (49%) que en el grupo de

parto por indicación médica (25 %). La OR para la asociación de la EP y el Extremo Pretérmino espontáneo fue de 3.4.

En Arabia, Mokeem (Mokeem, Molla, y Al-Jewair, 2004) examinaron la prevalencia y relación entre la EP y la prematuridad con bajo peso al nacer. Encontraron una prevalencia de PPTBP de 11.3% y los factores asociados fueron una historia previa de PPT y BPN. Además de esto, en los casos hallaron mayor profundidad de sondeo, mayor sitios con sangrado al sondeo, mayor número de sitios con cálculo, además de mayores valores del INTPC. La OR del PPTBPN en pacientes con EP fue del 4.21% aún ajustando para otros factores de riesgo como edad, fumar y clase social. Concluyen que hay una correlación entre la EP y el PPTBPN.

En el año de 2005 aparecieron un mayor número de estudios que analizaron esta relación en diferentes partes del mundo. En Austria, Dörtbudak (Dörtbudak, Eberhardt, Ulm, y Persson, 2005) realizó un estudio prospectivo para valorar si la presencia de EP temprano en el embarazo es un predictor para PPT y analizar las citocinas presentes en el líquido amniótico relacionándolas con la presencia de EP. Se diagnosticó EP en 20% de los partos normales y 83% en los partos pretérmino. Además, los niveles en el líquido amniótico de IL-6 y de PGE₂ fueron mayores tanto en las pacientes con periodontitis como en los casos de parto pretérmino. La OR para la asociación entre EP y PPT fue de 20.0. Concluyen que la presencia de IL-6, IL-8 y PGE₂ en las semanas 15 a 20 de embarazo y con EP están en alto riesgo de parto pretérmino.

Asimismo, Moreu (Moreu, Téllez, y González-Jaranay, 2005) realizaron otra investigación prospectiva en España. En 96 pacientes realizaron 3 revisiones, una en cada trimestre de embarazo en las que evaluaron niveles de placa, inflamación y profundidad de sondeo. Hubo 16 PPT y de estos siete fueron con bajo peso. Al considerar el porcentaje de sitios con >3mm de profundidad de sondeo, encontraron una relación estadísticamente significativa con el bajo peso al nacer.

En los E.E.U.U. Jarjoura (Jarjoura y cols., 2005) realizó un estudio de casos

y controles para explorar la relación entre los marcadores clínicos, microbiológicos y serológicos de periodontitis y el PPT. Los casos mostraron mayores niveles de pérdida de inserción y una prevalencia mayor de periodontitis. No se encontró diferencia en los niveles microbiológicos o de anticuerpos séricos entre los grupos. Y la estadística mostró una asociación entre la pérdida de inserción y el bajo peso al nacer. Concluyen que la periodontitis puede estar independientemente asociada al PPT y BPN.

Moliterno (Martins Moliterno, Monteiro, Da Silva Figueredo, y Fischer, 2005) en Brasil realizó un estudio de casos y controles en el que utilizaron los criterios diagnósticos de Lopez *et al.* (Lopez y cols., 2002b) y encontraron una OR = 3.48 para la asociación entre EP y el bajo peso al nacer. Otros factores de riesgo encontrados fueron la hipertensión arterial, hemorragia, consultas prenatales e infecciones urinarias.

También en Brasil, Cruz (Cruz, Costa, Gomes Filho, Vianna, y Santos, 2005) investigó si existe una asociación entre las enfermedades periodontales y el bajo peso al nacer. Encontraron EP en 57.8 % de los casos y 39 % en los controles dando una OR ajustada de 3.98 especialmente en madres con escolaridad ≤ 4 años, lo que los lleva a concluir que la EP es un posible factor de riesgo independiente para el bajo peso al nacer.

Varios de los estudios publicados este año no encontraron asociación entre las condiciones orales y los resultados perinatales. Uno de ellos es el realizado por Moore (Moore, Randhawa, y Ide, 2005). Este estudio de casos y controles examinó si existían diferencias en la severidad de la EP entre mujeres que hubieran experimentado parto pretérmino y a término en Inglaterra. Encontraron un mayor número de fumadoras entre los casos (PPT). No hubo diferencias en cuanto a higiene oral, sangrado al sondeo o pérdida de inserción; sin embargo hubo una mayor proporción de bolsas ≥ 5 mm en los controles. Concluyen que en esta población no existió una asociación entre la severidad de la EP y el resultado perinatal.

Buduneli (Buduneli y cols., 2005) realizó en Turquía un estudio de casos y

controles para evaluar la posible asociación entre las infecciones periodontales y el parto pretérmino y bajo peso al nacer utilizando datos clínicos y microbiológicos. Se recogieron datos periodontales y muestras de placa de 181 mujeres (53 casos y 128 controles) y se hicieron análisis de hibridación ADN-ADN para 12 especies bacterianas. Hallaron que los casos habían aumentado menos peso durante el embarazo que los controles. No hubo diferencias significativas entre casos y controles en cuanto a parámetros dentales y periodontales. Cinco especies bacterianas periodontopatógenas estaban en mayor número en controles que en los casos y siete especies en los controles pero sin diferencia significativa. No encontraron una sola especie que exhibiera relación con el riesgo de PPT o BPN.

En Alemania, Noack (Noack, Klingenberg, Weigelt, y Hoffmann, 2005) buscó si entre su población existía una relación entre el estado de salud periodontal y el bajo peso pretérmino. Se registró el estado periodontal y se tomaron muestras de placa subgingival para identificar patógenos periodontales por medio de PCR. Además se analizaron los niveles de IL-1 β en el líquido crevicular. El promedio de pérdida de inserción moderado a avanzado ($\geq 3\text{mm}$) fue bajo en todos los grupos sin diferencia significativa entre grupos. No se encontró que la EP aumentara el riesgo de contracciones pretérmino ni bajo peso al nacer. Concluyen que en esa población la EP no es un factor de riesgo detectable para el bajo peso pretérmino.

Por su parte en Sri Lanka, Rajapakse (Rajapakse, Nagarathne, Chandrasekra, y Dasanayake, 2005) estudió a 227 mujeres libres de uso de tabaco, alcohol y drogas. Se tomó como medida de exposición a EP las medidas de profundidad de bolsa, placa y sangrado por arriba de la mediana de la muestra tomada en el tercer trimestre de embarazo. Después del ajuste para variables independientes se halló una OR de 1.9. Estos resultados solo sugieren una asociación entre la EP y el parto pretérmino y bajo peso al nacer y tal vez una indicación de que las asociaciones reportadas en otros estudios pudieran deberse a variables de confusión residuales como el uso de tabaco, alcohol o drogas, entre otras.

En Brasil, Lunardelli (Lunardelli y Peres, 2005) investigó la relación entre la

EP y prematuridad, bajo peso al nacer o ambos. La periodontitis se definió como al menos un sitio con una bolsa periodontal y la presencia de bolsas en ≥ 4 sitios. Se obtuvieron datos sociodemográficos relativos a salud y hábitos maternos. No encontraron asociación entre la EP y el bajo peso al nacer. Una bolsa periodontal en al menos un sitio tuvo una asociación con la prematuridad con una $OR = 2.6$ pero al introducir las variables relacionadas a la salud materna durante el embarazo esta relación desapareció. Concluyen que en esa población no existió una relación entre la EP y el bajo peso al nacer y la asociación entre prematuridad y bolsas periodontales encontrada es causada por variables de confusión.

Marin (Marin, Segura-Egea, Martínez-Sahuquillo, y Bullon, 2005), también en Brasil investigó la relación entre las condiciones periodontales y el bajo peso al nacer. Las mujeres se dividieron en tres grupos después del examen periodontal realizado durante las visitas de cuidado prenatal. Los grupos se hicieron de acuerdo al diagnóstico como saludables, gingivitis y periodontitis utilizando los criterios de Machtei (Machtei y cols., 1992). El peso al nacer fue registrado. El peso promedio disminuyó al aumentar la gravedad de las condiciones periodontales pero esta correlación inversa solo podía validarse estadísticamente en el grupo mayor de 25 años por lo que no encontraron significación estadística para la OR.

CAPÍTULO 4

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y BASE POBLACIONAL

Se trata de un estudio de casos y controles que comprende a la población de mujeres que acudieron a atención de parto al servicio de obstetricia del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» en la ciudad de Monterrey, estado de Nuevo León, México entre enero del 2004 y enero del 2006 y se revisaron 228 pacientes que acudieron a atención de nacimiento ya fuera por vía vaginal o abdominal en esta institución. Se realizó una historia clínica completa, valorando antecedentes de importancia, evolución de embarazos previos, evolución del embarazo actual y motivo de consulta.

Como criterios de inclusión se consideró necesario que estas mujeres presentaran gestación única, que diesen a luz a recién nacidos vivos, vía natural o por cesárea, como resultado de gestación a término, parto pretérmino por trabajo de parto pretérmino, o ruptura prematura de membranas, o preeclampsia y que tuvieran ≥ 20 dientes presentes en boca.

Se excluyeron mujeres que presentaran gestación múltiple, infecciones sistémicas (i.e., pielonefritis, neumonía, etc.), diabetes mellitus, enfermedades sistémicas (i.e., insuficiencia renal crónica, cardiopatías, epilepsia), tumores pélvicos, incompetencia ístmico-cervical, malformaciones uterinas, polihidramnios, que posean <20 dientes presentes en boca y productos con alteraciones congénitas.

De esta manera, la muestra final constó de 228 puérperas. Todas ellas presentaban buen estado de salud general, de grupo racial heterogéneo, con edades comprendidas entre 15 y 39 años. En cuanto al nivel socioeconómico, siendo esta una muestra usuaria de un servicio semipúblico en México, es mayormente bajo.

4.2 EXAMEN PERIODONTAL

Cada mañana los investigadores del área de ginecología revisaron el registro de ingresos para detectar la presencia de desenlaces. Un resultado perinatal adverso (caso) se definió como la mujer que haya parido un infante con un peso $\leq 2,499$ g y/o edad gestacional < 37 semanas, parto prematuro o ruptura prematura de membranas en las últimas 24 hrs. Un resultado perinatal normal (control) se definió como la paciente que hubiera parido a término sin complicaciones o un infante con un peso $\geq 2,500$ g en las últimas 24 hrs. La edad gestacional se calculó en base a la fecha de la última menstruación (FUM) y a Capurro.

El investigador que realizó el examen periodontal desconocía el resultado perinatal. La examinación se realizó en la habitación de maternidad con la paciente en posición supina en su cama, utilizando espejo y sonda UNC-15. La iluminación se obtuvo con una lámpara frontal o de cuello de cisne.

Se examinaron todos los dientes presentes excepto los terceros molares. Se tomó como diagnóstico de enfermedad periodontal la presencia de ≥ 4 dientes con profundidad de sondeo ≥ 4 mm, pérdida de inserción ≥ 3 mm y sangrado al sondeo en los mismos sitios. (Lopez y cols., 2002b) registrándose el resultado de forma dicotómica como sana o enferma.

La profundidad de sondeo se midió del margen gingival al fondo del surco. La pérdida de inserción se determinó midiendo del margen gingival a la unión amelocementaria y restando esta de la profundidad de surco. Cuando existía recesión se midió de la unión amelocementaria al margen gingival y se sumó a la profundidad

de sondeo. El sangrado al sondeo se consideró positivo cuando ocurrió hasta 15s después del sondeo cuidadoso.

CAPÍTULO 5

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.1

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para las variables sociodemográficas.

Con el fin de analizar la relación de las variables de estudio con la enfermedad periodontal se realizó la prueba de χ^2 .

Se obtuvo el cálculo de la oportunidad relativa «OR» para los diferentes resultados adversos analizados y se compararon con la información obtenida de la literatura.

CAPÍTULO 6

RESULTADOS

6.1 DATOS GENERALES Y DEMOGRÁFICOS

La muestra total consistió en 228 pacientes de las cuales 195 (85.5 %) estaban sanas periodontalmente mientras 33 (14.5 %) presentaban enfermedad periodontal. (Fig. 6.1)

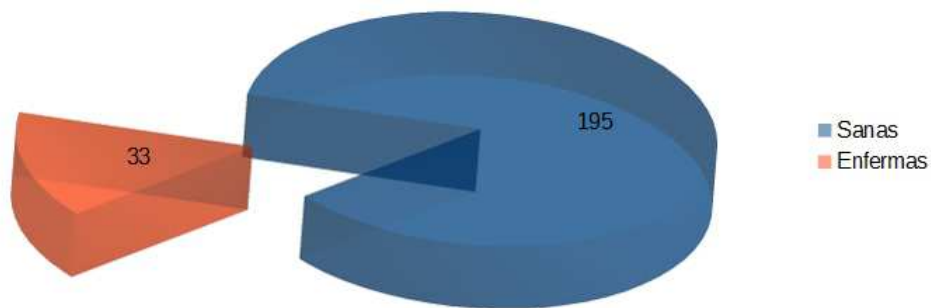


Figura 6.1: Estado Periodontal

El promedio de edad de las pacientes fue de 21.89 con una desviación standard de 5.35 años. La mayor parte de ellas entre los 18 y 35 años de edad (76.31 %) y observándose una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de edad de las pacientes con periodontitis o sin esta; siendo esta de 21.45 años en las sanas contra 24.55 años en las enfermas. (Fig. 6.2)

Al medir las frecuencia por grupo etario puede observarse como aumenta la prevalencia de enfermedad periodontal al aumentar la edad. En el grupo de 13–17 años la frecuencia de sanas/enfermas fue de 93.48 % vs 6.52 %, en el grupo de 18–35

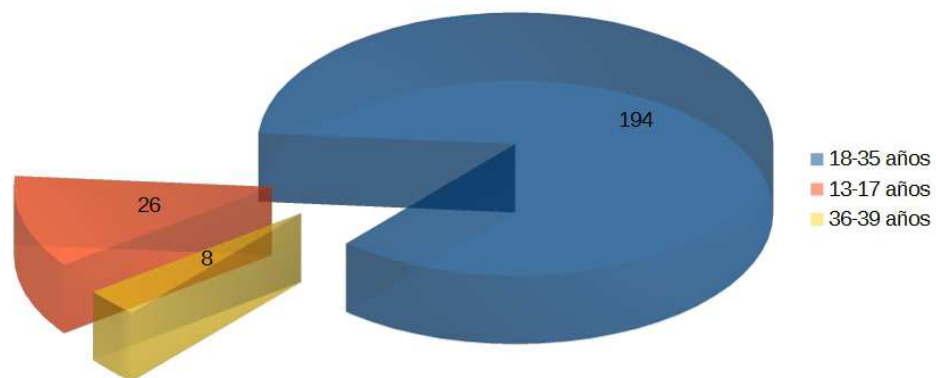


Figura 6.2: Distribución por edades

años fue de 83.91 % vs 16.1 % y en el grupo de 36–39 años fue de 66.66 % vs 33.33 %. (Fig. 6.3)

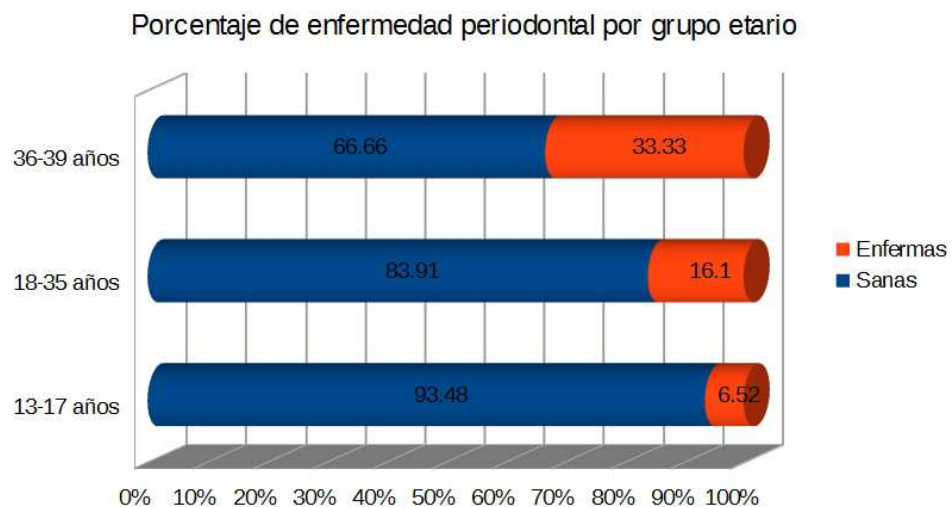


Figura 6.3: Frecuencias por grupo etario

Al analizar las frecuencias de enfermedad periodontal puede observarse que en los tres resultados más comunes no hay diferencia con respecto a la frecuencia total. Los otros resultados tuvieron muy poca frecuencia como para poder ser analizados. Así, mientras que la frecuencia total de enfermedad periodontal fue de 14.47 %, en el grupo de parto normal fue de 14.38 %, en parto pretérmino 14.29 %, y en preeclampsia fue un poco más alto con 17.24 %. (Fig. 6.4)

Frecuencia en porcentaje de enfermedad periodontal por resultado perinatal

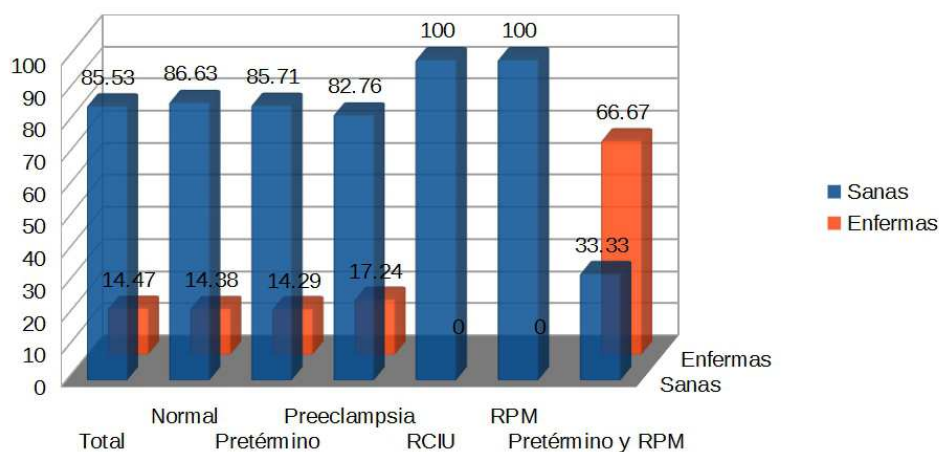


Figura 6.4: Frecuencia de enfermedad periodontal por resultado perinatal

Esta muestra permite observar también que el 21.1 % de las pacientes eran solteras, 39.5 % casadas, 3.1 % divorciadas mientras que un 36.4 % llevan una relación de unión libre.

En cuanto a nivel escolar se halló que un 52.2 % de ellas estudiaron hasta la secundaria, 21.9 % solo hasta primaria, 20.6 % llegaron al nivel de la preparatoria y solo un 4.8 % estudiaron una licenciatura. En nuestra muestra solo una paciente (0.4 %) era analfabeta. El 93 % de ellas se dedica al hogar.

En cuanto a los antecedentes heredo-familiares se observó como de mayor prevalencia en ambos grupos la diabetes mellitus con 22.05 y 27.27 % e hipertensión con 9.23 y 6.06 % en las sanas y enfermas respectivamente, sin que esta diferencia sea significativa. Sin embargo, la mayor parte de las pacientes no contaban con antecedentes personales patológicos. El principal antecedente personal no patológico fue el tabaquismo con un 8.21 % entre las sanas y un 3.03 % entre las enfermas.

Al analizar el número de gestación y periodontitis se pudo observar que un poco más de la muestra total eran primigestas. De estas, un 58.46 % estaban sanas mientras el 24.24 % tenían enfermedad periodontal. El 34.21 % del total se encontraban en su segunda o tercera gestación con 32.31 % del grupo de sanas y 45.45 % de las

afectadas periodontalmente formando parte de este grupo. El resto de la muestra lo formaban las pacientes que iban entre su cuarta a séptima gestación con un 11.85 % del total y dividida en 9.23 % de las sanas y 27.27 % de enfermas. Se puede observar como a mayor número de embarazos mayor es la prevalencia de la periodontitis y esta diferencia fue estadísticamente significativa. (Fig. 6.5)

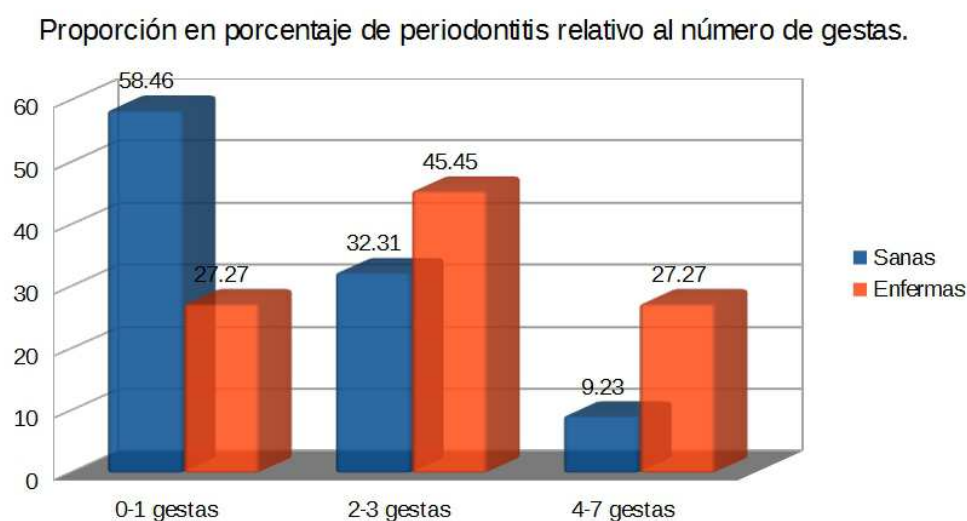


Figura 6.5: Distribución por edades

En esta muestra el control prenatal fue muy similar entre grupos con un 93.33 y 93.94 % entre sanas y enfermas respectivamente. En cuanto a su calidad; definida como 5 visitas o más; se observó que el 63.08 % de las pacientes sanas y el 57.58 % de las que ten[ian periodontitis llevaron un control prenatal adecuado. Esta ligera diferencia no es estadísticamente significativa.

Al analizar la evolución de embarazos previos se observó que 182 pacientes sanas (93.33 %) tenían una historia de partos de evolución normal. El resto de este grupo tenían historia de parto pretérmino en un 4.64 %, preeclampsia un 1.03 %, óbito 0.51 % y macrosómico 0.51 %. En el grupo con periodontitis se encontró un 65.63 % de partos de evolución normal, parto pretérmino en un 15.63 %, preeclampsia en 9.38 %, ruptura prematura de membranas en 3.13 %, parto pretérmino y ruptura prematura de membranas en 3.13 % y macrosómicos en 3.13 % de los casos.

6.2 RESULTADOS ESTADÍSTICOS

6.2.1 EVOLUCIÓN DE EMBARAZOS PREVIOS.

Al analizar estadísticamente la evolución de los embarazos previos se halló una relación estadísticamente significativa con la presencia de enfermedad periodontal, específicamente con parto pretérmino, preeclampsia y ruptura prematura de membranas.

6.2.2 EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO ACTUAL

La evolución del embarazo actual fue normal en la mayoría de las pacientes de ambos grupos siendo este de un 77.95 % en el grupo sano y 75.76 % en el grupo enfermo. La co-morbilidad más común fueron las infecciones de vías urinarias con un 20 y 24.24 % en sanas y enfermas respectivamente sin que esta diferencia sea significativa.

6.2.3 RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN LA GESTACIÓN ACTUAL

Al asociar los efectos perinatales adversos con la periodontitis pudo observarse que en el grupo sano hubo un 29.75 % de complicaciones mientras que en el grupo periodontal estas fueron de 30.3 %, esta mínima diferencia no es de significancia estadística. En las pacientes sanas, estas complicaciones fueron: parto pretérmino en un 9.23 %, preeclampsia en 12.31 %, restricción de crecimiento intrauterino de 3.08 %, ruptura prematura de membranas 4.62 %, y parto pretérmino con ruptura prematura de membranas con 0.51 %. En el grupo de pacientes enfermas las complicaciones que se presentaron fueron en forma de parto pretérmino en 9.09 %, preeclampsia en 15.15 % y parto pretérmino con ruptura prematura de membranas en un 6.06 %. (Fig. 6.6)

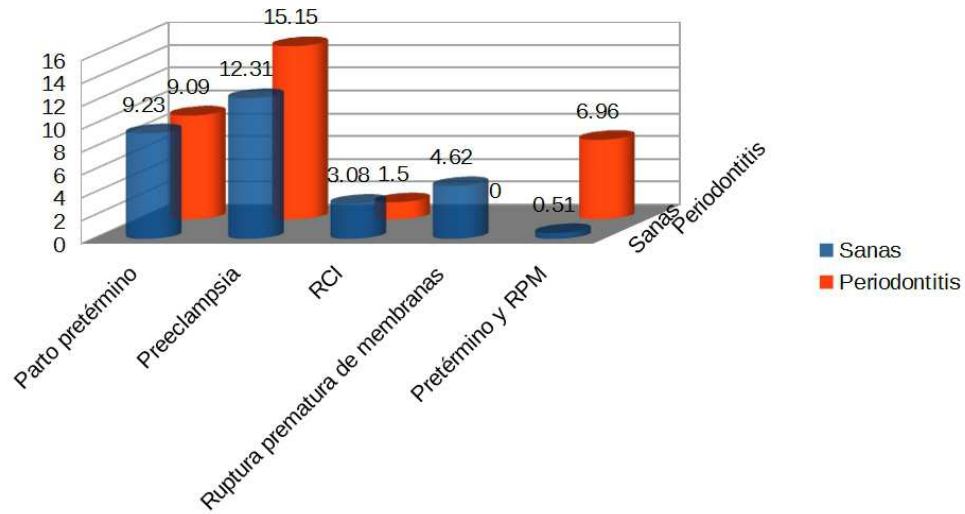


Figura 6.6: Complicaciones entre grupos

Se llevó a cabo cuadro de contingencia con estadística χ^2 de Número de Embarazos No Patológicos y Número de embarazos patológicos en las pacientes madres que presentaron Patología dental y pacientes madres sin patología dental. El resultado no es estadísticamente significativo (137, 58, 23, 10) mientras que la oportunidad relativa OR = 1.027 no muestra una asociación en los resultados. (Tabla 6.1)

| Tabla de contingencia | | |
|-----------------------|-----------|--------------|
| | Expuestas | No expuestas |
| Parto normal | 58 | 137 |
| RPA | 10 | 23 |

Tabla 6.1: OR = 1.027, 95 % IC = 0,4599–2,2934, **p=0,9482**

Al comparar el número de partos con resultados adversos de madres sin patología dental (137 y 58) contra el número de resultados adversos de madres con patología dental (23 y 10) no hubo diferencia estadísticamente significativa con prueba de χ^2 .

Tampoco lo hubo con cada uno de los tipos de resultado por separado. La OR de parto pretérmino fue de 0,98 (IC 95 % 0,29–3,54; p=0,98), en la preeclampsia 1,27 (IC 95 % 0,45–3,61; p=0,65), para la ruptura prematura de membranas 0,29

(IC 95 % 0,02–5,16; $p=0,40$), para el parto pretérmino con ruptura prematura de membranas fue de 12,52 (IC 95 % 1,10–142,20; $p=0,04$) pero con una muestra muy poco útil para análisis, y en la restricción de crecimiento intrauterino la OR fue de 0,44 (IC 95 % 0,02–7,90; $p=0,57$).

6.2.4 VÍA DE NACIMIENTO

Con respecto al estado de salud oral no se evidenció diferencia significativa en cuanto a la vía de nacimiento. Las pacientes del grupo control presentaron parto natural en el 46.67 % de los casos y el resto fueron cesáreas (52.82 %). Las pacientes del grupo de casos se atendieron como parto natural en un 33.33 % mientras que el resto (66.67 %) fueron cesáreas.

6.2.5 EDAD GESTACIONAL

Al evaluar la edad gestacional calculada por fecha de última menstruación con la calculada por Capurro se observa que la media es de 38.33 y 38.75 semanas respectivamente. El 85.84 % de las pacientes sanas tuvieron embarazos mayores a 37 semanas comparado al 84.85 % de las pacientes con enfermedad periodontal. Esta diferencia no es significativa.

6.2.6 PESO AL NACER

La mayoría de los productos tuvieron un peso mayor a 2,500 gramos (86.84 %) seguido por el conjunto cuyos pesos se encontraban entre 1,500 a 2,500 gramos con un 9.21 %. Este grupo de niños tuvo un peso promedio de 3,133.60 gramos con una desviación estándar de 663.86 gramos. Además, el 50.44 % de los niños tuvieron un peso de 3,200 gramos o menor. Al comparar los pesos de los niños con alguno de los resultados perinatales adversos entre madres con o sin periodontitis se encontró un promedio de $2,425.6 \pm 775.6$ gramos y de $2,392.4 \pm 768.3$ gramos respectivamente aunque no es una diferencia estadísticamente significativa.

| Variable | Tabla | Grados de libertad | $\chi^2_{t:0.95}$ | χ^2 | Conclusión |
|-------------------|-------|--------------------|-------------------|----------|------------------|
| AHF | 9 | 5 | 11.07 | 1.54 | Aceptación H_0 |
| APP | 10 | 2 | 5.99 | 1.48 | Aceptación H_0 |
| APNP | 11 | 4 | 9.48 | 6.34 | Aceptación H_0 |
| Para | 14 | 7 | 14.06 | 12.05 | Aceptación H_0 |
| No. Cesáreas | 15 | 4 | 9.48 | 9.90 | Aceptación H_0 |
| No. Abortos | 16 | 4 | 9.48 | 4.86 | Aceptación H_0 |
| Control prenatal | 18 | 1 | 3.84 | 0 | Aceptación H_0 |
| CPN | 19 | 2 | 5.99 | 0.87 | Aceptación H_0 |
| EvolEmP | 20 | 7 | 14.06 | 27.07 | Rechazo de H_0 |
| EvolEmA | 21 | 4 | 9.48 | 0.736 | Aceptación H_0 |
| Complicaciones | 22 | 5 | 11.07 | 6.96 | Aceptación H_0 |
| Vía de nacimiento | 23 | 1 | 3.84 | 1.74 | Aceptación H_0 |
| Apgar al minuto 1 | 24 | 10 | 18.30 | 11.48 | Aceptación H_0 |
| Apgar al minuto 5 | 25 | 10 | 18.30 | 6.55 | Aceptación H_0 |

Tabla 6.2: Presentación en resumen de las pruebas de χ^2 aplicadas a las variables del estudio.

CAPÍTULO 7

DISCUSIÓN

Desde el estudio en Hamsters de Collins (Collins y cols., 1994) que encontró una relación entre la presencia del periodontopatógeno *Porphyromonas gingivalis* y el bajo peso al nacer de sus crías y el primer estudio de casos y controles en humanos que realizó Offenbacher (Offenbacher y cols., 1996), a la fecha se han realizado un buen número de estudios con diseños diferentes y con resultados conflictivos. Siendo este estudio del tipo de casos y controles es interesante comparar los resultados y el diseño del mismo con algunos de los estudios previos mencionados en la revisión de la literatura y con algunos posteriores de similar diseño que se han realizado desde la conclusión del mismo.

El estudio de Offenbacher (Offenbacher y cols., 1996) en 1996 encuentra por primera vez en humanos una asociación positiva entre las condiciones periodontales de las madres con el resultado parinatal. Aunque al inicio de su discusión hace la aclaración a que esta asociación no necesariamente sea causal, al final de esta sugiere que la EP podría ser responsable del 18.2% de los partos pretérmino en el mundo y que el tratamiento periodontal podría reducirlos en el mismo porcentaje.

Los primeros estudios de este tema, también encuentran una relación marcada (Dasanayake, 1998; Davenport y cols., 1998; Hill, 1998; Offenbacher y cols., 1998; Jeffcoat, Geurs, Reddy, Goldenberg, y Hauth, 2001; Jeffcoat, Geurs, Reddy, Cliver, y cols., 2001; Hasegawa y cols., 2003; Goepfert y cols., 2004). Sin embargo, al aumentar el número de estudios y variar los diseños de estos, comienzan a aparecer estudios en

los que no parece haber ninguna relación entre estas patologías. El estudio de Davenport (Davenport y cols., 2002) utilizó una muestra mayor tratando de eliminar la mayor parte de las variables de confusión y racialmente homogénea; i.e., la mayor parte inmigrantes de Bangladesh. No encontraron ninguna asociación e incluso reportan que entre los controles se encontraban las profundidades de bolsa mayores, esto es curioso porque en nuestro análisis apareció una media mayor en peso de los productos de las madres con EP aunque no estadísticamente significativa.

En Islandia, Holbrook (Holbrook y cols., 2004), realizaron otro estudio de casos y controles, esta vez en una población caucásica nórdica de estrato socioeconómico alto. No hubo un solo caso de parto pretérmino entre las pacientes consideradas como expuestas según su definición de EP. En la discusión de sus resultados encuentran relevante que la mayor parte de los estudios que han encontrado asociación han tenido muestras con porcentaje alto de afroamericanos e hispano-caucásicos. No solo atribuyen estas inconsistencias de los resultados a variaciones raciales sino a estilo de vida, dieta, o ambientales.

El estudio de Moore (Moore y cols., 2005) utilizó una población homogénea en cuanto a raza y nivel socioeconómico. Al igual que en nuestro estudio, les fue difícil encontrar EP avanzada. Varios de los estudios en los que se ha hallado asociación se han realizado en los E.E.U.U. e incluyen en su muestra a afroamericanos y en esta población es mayor la prevalencia de EP agresivas. En este estudio, al igual que en el nuestro, no existió esa variable. Sobre la probable relevancia de esto ahondaré más adelante.

Buduneli (Buduneli y cols., 2005) en Turquía no encontró diferencia en las características periodontales entre sus grupos de casos y controles y la diferencia en las especies bacterianas entre grupos no fue significativa tampoco. Esta también era una población racialmente y socioeconómicamente homogénea y tampoco encontraron grados avanzados de EP. Sugiere que los diferentes resultados entre investigaciones sea que:

1. No existe tal asociación.
2. Las diferencias en la poblaciones estudiadas sean la causa de las diferencias en los resultados.
3. Las EP y los resultados perinatales adversos solo se asocian en presencia de otros factores de riesgo genéticos o ambientales.

En Alemania, Noack (Noack y cols., 2005) realizó otro estudio de casos y controles con una población homogénea también. Todas alemanas caucásicas de clase media alta. La diferencia entre grupos no fue significativa. Al analizar sus resultados y compararlos con los de Offenbacher ponen énfasis en la gran cantidad y gravedad de la EP presente en el estudio americano a diferencia del suyo. Otra diferencia que les parece importante es el gran porcentaje de afroamericanos del estudio y hacen hincapie en la gran prevalencia tanto de EP como de resultados perinatales adversos de esa población. La única diferencia entre casos y controles que hallaron fue en la media de la cantidad de IL-1 β del líquido crevicular aunque sin significancia estadística.

Esta vez en Brasil y en el mismo año, Lunardelli (Lunardelli y Peres, 2005) realizó un estudio transversal en el que parecía existir asociación hasta que se hizo el ajuste estadístico y en ese momento esta se perdió. Este estudio también fue muy estricto para excluir variables de confusión. En la discusión de sus resultados mencionan la posibilidad de que la diferencia entre este estudio y los que han encontrado asociación, además de las características raciales, pudiera estar en el manejo de estas variables y el ajuste estadístico.

Vettore (Vettore y cols., 2008), también en Brasil, investigó no solo la presencia de EP sino las bacterias presentes entre casos y controles. No encontraron diferencia significativa excepto que los controles presentaban una profundidad de bolsa mayor. Atribuyen la diferencia entre este y los estudios que sí han encontrado asociación a diferencias metodológicas como definición de EP, controlar o no las variables de confusión, o la selección de los resultados perinatales estudiados. Al igual que en

nuestro estudio, ellos decidieron hacer la eliminación de las variables de confusión durante la selección de la muestra e incluir todos los tipos de resultados perinatales adversos.

Volviendo a los estudios europeos, Nabet (Nabet y cols., 2010), en Francia, evaluó la relación utilizando varias definiciones de EP y subdividiendo el parto pretérmino por sus causas. Únicamente se encontró relación con la preeclampsia. Los casos se encontraron con significativa menor frecuencia entre los de nacionalidad francesa y con mayor frecuencia tenían un nivel educativo más bajo, vivían solas, desempleadas durante el embarazo, tenían un índice de masa corporal extremo pre-embarazo, y fumaban antes y durante el embarazo. Al analizar la relación obtenida con la preeclampsia, sugieren que ambas podrían tener factores de riesgo en común y estar reflejando una sensibilidad mayor a enfermedades inflamatorias. En nuestro estudio también hubo una mayor frecuencia de preeclampsia en los casos pero sin ser estadísticamente significativa.

En cuanto a asociación con preeclampsia Canacki (Canacki y cols., 2004) en Turquía, utilizando la misma definición de EP que en nuestro estudio, realizó un estudio de casos y controles. Encontró una asociación entre EP y preeclampsia y el nivel de triglicéridos séricos con preeclampsia. En la discusión mencionan el hecho de que se ha hallado relación tanto entre hiperlipidemia y EP como entre hiperlipidemia y preeclampsia por lo que sería conveniente evaluar la asociación entre las tres entidades.

Khader (Khader, Jibreal, Al-Omiri, y Amarin, 2006), en Jordania, evalúan la relación entre EP y preeclampsia sin encontrar alguna pero hallando que los casos tenían un mayor número de dientes con caries. Durante la discusión analizan esta relación con otros estudios en los que se ha encontrado relación entre el número de dientes cariados con aterosclerosis. Esta sí se considera un factor de riesgo en preeclampsia por lo que sus hallazgos son interesantes en el proceso de descubrir la verdadera relación subyacente entre estos padecimientos.

En Colombia, el grupo de Contreras (Contreras y cols., 2006) encontraron una asociación con una OR de 3.0 en los casos, así como también una mayor frecuencia de *P. gingivalis*, *T. forythensis*, y *E. corrodens* en el grupo con preeclampsia. Mientras, en el mismo año y en Brasil, Cota (Cota, Guimaraes, Costa, Lorentz, y Costa, 2006), utilizando la misma definición que en nuestro estudio para EP, también encontraron asociación entre las dos entidades pero con una más moderada OR de 1.8. Durante su discusión hacen mención acerca de como la presencia de EP en diferentes estudios varía dependiendo de la definición que se utilice. Como extensión del mismo estudio, Siqueira (Siqueira y cols., 2008), hallaron que al aumentar la extensión y gravedad de la EP aumenta también la OR que puede variar entre 1.33 en EP leve y localizada hasta 2.27 en formas generalizadas y más avanzadas.

En Canadá, el grupo de Thagzouti (Taghzouti y cols., 2012), realizó un estudio multicéntrico de casos y controles con una población homogénea tanto racial como económicamente. No encontraron diferencias entre grupos en cuanto a presencia, extensión y gravedad de EP. Durante la discusión analizan varios factores que ellos consideran podrían explicar las diferencias entre estudios. Como primer punto mencionan las diferentes definiciones de enfermedad periodontal utilizadas en las diversas investigaciones. Su definición permite analizar si el riesgo de preeclampsia aumenta al aumentar la gravedad de EP. En segundo lugar, en los estudios en los que sí ha existido una relación queda la duda si es en efecto una relación causal o si pudiera atribuirse al efecto de confusión de otras variables. Como tercer punto mencionan que el efecto de la EP sobre la preeclampsia podría variar dependiendo de la población donde se realice el estudio. Mencionan que en su revisión de la literatura encontraron que la mayor discrepancia entre hallazgos ha ocurrido entre los realizados en los E.E.U.U y latinoamérica contra los realizados en países europeos o en Canadá. En los primeros las poblaciones tienen un gran número de afroamericanos y mujeres en desventaja económica.

Finalmente, Ide y Papapanou (Ide y Papapanou, 2013) en el 2013 hacen una revisión sistemática de la literatura para: «Periodontitis y Enfermedades Sistémicas».

cas – Actas del Taller conjunto entre la Federación Europea de Periodontología y la Academia Americana de Periodontología» (« *Periodontitis and Systemic Diseases — Proceedings of a workshop jointly held by the European Federation of Periodontology and American Academy of Periodontology*»). En el metaanálisis separaron los diferentes tipos de resultados perinatales adversos para analizar su relación con la EP. Además, separaron los estudios según su tipo en Casos y Controles, Transversales y Prospectivos. También analizaron el tipo de definición utilizada para EP y si esta era considerada como variable continua o categórica. En las conclusiones generales coinciden en que la amplia variabilidad de resultados entre los múltiples estudios podría deberse a la variabilidad de poblaciones y métodos de reclutamiento y medición. Además, sugieren que algunas exposiciones desfavorables de importancia tanto para EP como para los resultados perinatales adversos podrían haber sido pasadas por alto en algunos estudios. También mencionan que la diversidad de definiciones utilizadas para EP ha demostrado tener un impacto en las relaciones observadas entre EP y RPA. En su análisis encontraron una mayor asociación cuando la definición de EP es dicotómica y esta relación generalmente se pierde cuando la periodontitis se midió como variable continua. También hallaron una asociación significativa entre EP y preeclampsia. Concluyen que la EP está modestamente relacionada con los resultados perinatales adversos. Sugieren que en futuros estudios se utilicen tanto variables categóricas como continuas en la definición usada de EP y que se deje de usar el resultado compuesto «Pretérmino de bajo peso».

En el diseño de nuestro estudio los criterios de inclusión, exclusión y eliminación intentaban eliminar todas las variables de confusión conocidas que son factores de riesgo para resultados perinatales adversos que fueron discutidas en el marco teórico. La población era relativamente homogénea en cuanto a nivel social y escolar. De esta manera procuramos en la medida de lo posible obtener como única variable independiente o exposición a la EP. Siendo tan poco conocidos los mecanismos que inician el trabajo de parto en humanos es difícil saber si se logró. Este diseño por un lado nos disminuyó mucho el tamaño de la muestra si consideramos la duración del estudio pero por otro lado, no elimina del todo variables ocultas potenciales que

pudieran ser la causa real de ambas entidades. En investigación, y especialmente en estudios observacionales, siempre hay que recordar que asociación no significa causa. Las asociaciones muchas veces son casuales y no causales.

Desde que finalizó este estudio, han sido publicadas varias investigaciones que aunque no directamente relacionadas con el tema, permiten inferir la posibilidad de alguna otra variable oculta o escondida causando así una relación espuria entre la EP y los resultados perinatales adversos. Entre las variables ocultas que podrían estar asociadas a ambas entidades y como he mencionado previamente están factores ambientales como la dieta y factores genéticos como el origen racial.

Así como a pesar de los adelantos en salud la incidencia de resultados perinatales adversos ha aumentado en E.E.U.U. y otros países desarrollados, también lo han hecho las enfermedades crónico-degenerativas. En 1982 en Plattsburgh, New York se llevó al cabo un simposium titulado: «Conferencia sobre paleopatología y cambio socioeconómico en el origen de la agricultura». En los reportes sobre salud de los individuos de la mayoría de las poblaciones estudiadas encontraron un deterioro en las condiciones de vida y aumento en la mortalidad con la adopción de la agricultura. Aparecen los primeros signos de enfermedades sistémicas crónicas y periodontitis y caries, además de una disminución en la estatura promedio y de la capacidad craneana (Cohen, Armelagos, y Larsen, 2013). La conclusión general es que los cazadores-recolectores eran más saludables que los agricultores.

Esto nos lleva a analizar los efectos de la dieta a nivel oral y sistémico. En 1965, Theilade (Löe y cols., 1965) realizó un experimento muy simple en el que a personas sanas se les pide suspender la higiene oral por 21 días. El número y especies bacterianas aumenta en el periodo y al final de este el 100% de los sujetos tiene gingivitis que es reversible al reinstaurar las medidas de higiene. Este modelo se ha repetido incontables veces sin variación en los resultados y generalmente se utiliza para valorar el potencial de agentes químicos para el control de placa; el más conocido, la introducción de la clorhexidina. En 2009, Baumgartner (Baumgartner y cols., 2009), publicaron el resultado de un estudio en el que se replicaron las con-

diciones de la edad de piedra incluida la dieta por 4 semanas sin acceso a medidas de higiene oral. A diferencia de los resultados del modelo experimental de los 40 años previos, en este hubo una reducción en las profundidades de bolsa y de sangrado al sondeo sin cambios en el índice gingival a pesar del incremento marcado del índice de placa característico de este experimento. Aunque las cuentas totales bacterianas aumentaron, disminuyeron para ciertas especies como *T. forsythia* y *A. actinomycetemcomitans* consideradas de las más importantes en la etiología de las EP. Concluyen que el modelo no es aplicable si el paciente consume una dieta de la edad de piedra o baja en carbohidratos.

En el año 2013, Adler (Adler, 2012; Adler y cols., 2013), reporta los resultados del análisis del cálculo de poblaciones preagrícolas, neolíticas y de la revolución industrial. Encontraron que el cálculo de los individuos de grupos cazadores-recolectores carecían de las especies características de la caries y periodontitis coincidiendo con los hallazgos paleopatológicos. Los géneros *Tannerella*, *Treponema* y la especie *P. gingivalis* aparecen en grandes números al iniciar la agricultura y permanecen así hasta la baja edad media. Al inicio de la revolución industrial aparece en grandes cantidades el *S. mutans* coincidente con la aparición de granos y azúcares refinados. En general los humanos modernos poseen una diversidad microbiana mucho menor que las poblaciones neolíticas y mesolíticas estudiadas y sugieren que esto puede causar una catástrofe microcológica que permite invasiones de especies patógenas. Atribuyen a cambios mayores en el consumo de carbohidratos en la historia humana lo que abrió camino a las especies periodontopatógenas en el neolítico y las cariogénicas en la revolución industrial. Estos cambios también se han observado en cánidos y félidos domésticos versus sus contrapartes silvestres (Hujoel, 2009).

Estos cambios son importantes desde el punto de vista del estudio del microbioma humano. Los cambios dietéticos parecen no solo haber cambiado la microbiota oral, sino también haber producido grandes cambios en el microbioma intestinal. Se le llama disbiosis (Robles-Alonso y Guarner, 2014) al desbalance en la composición de la microbiota intestinal. En las pocas poblaciones que aún viven como cazadores

recolectores como los Hadza en Tanzania (Schnorr y cols., 2014) se ha encontrado una diversidad de especies mucho más amplia que en personas que llevan una dieta occidental moderna. Los efectos de la dieta son tan marcados que en los Hadza, que comparten la comida pero en los que los hombres cazan y por lo tanto consumen un poco más de carne y las mujeres recolectan y consumen un poco más de materia vegetal debido a colaciones de lo obtenido durante el día, existe una diferencia entre géneros en la composición de la microbiota. Las proporciones y tipos de componentes de la dieta pueden producir cambios rápidos y reversibles o que se mantienen a largo plazo (Scott, Gratz, Sheridan, Flint, y Duncan, 2013). Muchos estudios han demostrado estos cambios con la dieta en la diversidad del microbioma (K. Brown, DeCoffe, Molcan, y Gibson, 2012; Candela, Biagi, Maccaferri, Turrioni, y Brigidi, 2012; David y cols., 2013; De Filippo y cols., 2010; De Vriese, 2014; Lopez-Legarrea, Fuller, Zulet, Martinez, y Caterson, 2014; Scott y cols., 2013; Turnbaugh y cols., 2009; Tyakht, Alexeev, Popenko, Kostyukova, y Govorun, 2014; Walker y cols., 2011; Walter y Ley, 2011; Wu y cols., 2011)

Uno de los inconveniente de estos cambios es el aumento en la permeabilidad intestinal (Natividad y Verdu, 2013; Robles-Alonso y Guarner, 2014). Al parecer, los receptores tipo Toll que mantienen la función de barrera intacta dependen del contacto con un microbioma saludable (Lundin y cols., 2008), el contacto con uno alterado pueden modificar esta función y dañar las uniones estrechas (*zonula occludens* (Miele y cols., 2009)). Se cree que esto ocurre por alteraciones en las señales que mantienen las funciones de barrera. Ciertas especies de bacterias producen metabolitos que pueden influir sobre la permeabilidad e integridad intestinal. Esto permite que los LPS y otros patrones moleculares asociados a patógenos derivados del tracto gastrointestinal (PAMP's por sus siglas en inglés *pathogen-associated molecular patterns*) pasen a la circulación sistémica causando inflamación de bajo grado de mayor importancia que la causada por la EP. Esta endotoxemia metabólica se cree sea la causa de muchas enfermedades occidentales incluida la obesidad (Spreadbury, 2012). Estas disbiosis pueden disminuir las bacterias productoras de butirato que es la fuente de energía principal de los colonocitos lo que también podría permitir la

translocación de bacterias a sitios remotos (Lewis y cols., 2010).

Si no fuera suficiente con los efectos de la disbiosis *per se*, algunos alimentos por sí mismos también aumentan la permeabilidad intestinal. El gluten y las gliadinas del trigo causan dos de los efectos nocivos de este más conocidas; la alergia al trigo y la enfermedad celiaca. Existe otra forma poco conocida denominada sensibilidad al gluten (Sapone y cols., 2012). Al parecer las gliadinas causan la producción de IL-15 que generalmente es la primera señal de la enfermedad celiaca (Mooney, Aziz, y Sanders, 2013), y esto en todos los individuos tengan o no la enfermedad (Bernardo, Garrote, Fernández-Salazar, Riestra, y Arranz, 2007). Además, estas proteínas causan la liberación de *zonulina*; una proteína que se libera de la mucosa intestinal ante ciertos estímulos, i.e., modificaciones del microbioma; y que está involucrada en la modulación de la permeabilidad intestinal. Esto sugiere que todos los individuos son susceptibles de padecer alguna forma de reacción al trigo en algún momento de su vida (Drago y cols., 2006; Sapone y cols., 2012).

Las lectinas son proteínas presentes en todas las plantas que probablemente aparecieron como mecanismos de defensa contra los depredadores (Carrera-Bastos, Fontes-Villalba, O'Keefe, Lindeberg, y Cordain, 2011). Aunque la mayoría parece ser no tóxica para los humanos, las que se unen al tejido intestinal pueden causar problemas. Estas se encuentran en los cereales, leguminosas y algunas solanáceas. Las de las leguminosas y cereales en particular causan disrupción celular e incrementan la permeabilidad intestinal. Además pueden facilitar el crecimiento de bacterias gram negativas y esta combinación podría contribuir a la endotoxemia y así a la inflamación de bajo grado característica del síndrome metabólico (MetS por sus siglas en inglés *Metabolic Syndrome*). Muchas de estas lectinas pasan a la circulación donde se pueden unir a casi cualquier célula. En plaquetas, por ejemplo, se ha encontrado que facilitan la formación de trombos. Además incrementan la formación de citocinas proinflamatorias; otra contribución a la inflamación sistémica.

Los aceites vegetales también han mostrado aumentar la permeabilidad intestinal tanto por la vía de la disbiosis como por cambios en las uniones estrechas.

Los aceites de oliva, coco y de pescado no parecen causar estos efectos o hacerlo en mucho menor grado (Cani y cols., 2008; Mani, Hollis, y Gabler, 2013).

La introducción de los azúcares refinados y más recientemente el jarabe de maíz de alta fructosa ha aumentado el consumo de esta a niveles nunca alcanzados en el pasado (Carrera-Bastos y cols., 2011). Cada vez hay mayor evidencia de su implicación en obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia, gota, hipertensión, enfermedad renal y enfermedad hepática grasa no alcohólica. En este último caso los cambios hepáticos parecen ser secundarios a endotoxemia y translocación bacteriana causados por el consumo de este endulcorante (Kavanagh y cols., 2013; Spruss y Bergheim, 2009). Se ha demostrado que este aumenta la permeabilidad intestinal, endotoxemia y translocación bacteriana aún en consumos con control calórico, aparentemente debido a cambios en el microbioma. También parece disminuir la sensibilidad hepática y muscular a la insulina mediada por estrés oxidativo y del retículo endoplásmico rugoso (Tappy, Lê, Tran, y Paquot, 2010). Este aumento en la endotoxina plasmática incluso se ha demostrado en adolescentes y en consumo agudo no solo crónico de bebidas endulzadas (refrescos) (Jin y cols., 2014). También incrementa los niveles de ácido úrico plasmático que pueden estar involucrados en el desarrollo de la resistencia a la insulina.

Los componentes de la dieta por sí mismos también parecen aumentar el estrés oxidativo y de esta manera causar los efectos del MetS. La dieta occidental contemporánea es muy alta en azúcares refinados y cereales. Aún los cereales integrales, que tienen la desventaja de mayores cantidades de factores inflamatorios como las lectinas discutidas anteriormente, poseen una carga glucémica mucho mayor que las frutas y verduras no procesadas (Carrera-Bastos y cols., 2011; Cordain y cols., 2005). El consumo crónico de una dieta con alta carga glucémica puede llevar a la hiperglucemia e hiperinsulinemia; esto contribuir a la dislipidemia, hipertensión, elevación del ácido úrico plasmático y resistencia a la insulina, el principal defecto metabólico de este síndrome. Además, esta hiperglucemia ha demostrado aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés *reactive oxygen*

species) debido a un incremento en la producción de equivalentes reductores en la cadena de transporte de electrones de las mitocondrias (Dey y Swaminathan, 2010).

Se ha demostrado que los afroamericanos muestran una mayor evidencia de estrés oxidativo que los caucásicos y mexicanos (Fearheller y cols., 2011). Aún no presentando los marcadores clásicos de riesgo para enfermedades metabólicas; i.e., obesidad abdominal, trigliceridemia ≥ 150 , hipercolesterolemia, hipertensión e hiperglucemia $\geq 110\text{mg/dl}$ (Lung, Institute, y cols., 2002), parecen tener una respuesta oxidativa mayor y esto aumentar su riesgo a presentar las enfermedades asociadas al síndrome metabólico (Fearheller y cols., 2011; Morris y cols., 2012). Además, presentan mayor estrés oxidativo que los caucásicos en respuesta a niveles similares de hiperlipidemia (Lopes, Morrow, Stojiljkovic, Goodfriend, y Egan, 2003).

Sea por los componentes de la dieta o por cambios en el microbioma debido a esta o una combinación de ambos, las poblaciones normalmente saludables con su dieta tradicional sufren las mismas enfermedades metabólicas cuando la modifican por una occidental y estas pueden desaparecer en 7 semanas después de volver a la dieta tradicional (Carrera-Bastos y cols., 2011; Spreadbury, 2012). Esto se ha observado en los Hadza, aborígenes australianos, en Kitava y otros grupos aún viviendo como cazadores-recolectores. Por esto podría pensarse que el mayor estrés oxidativo presente en ciertas razas podría deberse a la interacción entre predisposición genética y la dieta dando lugar a manifestaciones epigenéticas.

Este estrés oxidativo es mayor en pacientes con EP hasta con una OR de 1.71–2.09 (Nibali y cols., 2013) y generalmente asociado a una capacidad antioxidante reducida, productos de la glicación avanzada (AGE's por sus siglas en inglés *advanced glycation end products*) aumentados, aumento en la secreción de algunas citocinas proinflamatorias, y otras características del síndrome metabólico (D'Aiuto y cols., 2010; Khosravi y cols., 2013; Marchetti y cols., 2012; Meenakshi, Suryakar, Dani, y Kulkarni, 2013). El estrés oxidativo y la formación de AGE's parecen también ser factores importantes en el inicio de la periimplantitis (Pietropaoli y cols., 2013). Si realmente el estrés oxidativo es un factor causal de la EP, eso podía ayudar a explicar

la «Paradoja Mexicana» (Xiong, Buekens, Vastardis, y Wu, 2006) por la cuál las pacientes inmigrantes mexicanas, a pesar de vivir en un medio socioeconómico bajo no presentan ni la misma prevalencia de EP ni en resultados perinatales adversos al ser comparadas con las pacientes afroamericanas. Como ya se discutió, estas últimas parecen tener una predisposición genética a mayores niveles de estrés oxidativo que las mexicanas.

La caries dental también podría estar causada por la dieta no solo por los cambios del microbioma oral sino por cambios bioquímicos internos. Según la hipótesis de quelación–proteólisis o la teoría sistémica de la caries dental, una dieta alta en carbohidratos refinados disminuye la formación de colágena por los odontoblastos, aumenta la colagenólisis, frena la producción de una hormona parotidea y esto detiene e incluso revierte el flujo del líquido de los túbulos dentinarios disminuyendo así la nutrición y permitiendo la adherencia de bacterias acidogénicas y la conjunción de esto inicia la lesión cariosa. Para una revisión más detallada de esto véase (Larmas, 2003; Leonora, Tieche, y Celestin, 1987; Leonora, Tjäderhane, y Tieche, 2002; Schatz y Martin, 1972; Southward, 2011). Esto podría explicar por qué en pacientes con daño en las parótidas por cirugía, radiación o enfermedades como el síndrome de Sjögren aumenta la incidencia de caries o por qué en dientes despulpados la caries avanza con mayor lentitud aún en presencia de bacterias «cariogénicas»(Schein, 1987).

Este tema es importante por la asociación mencionada al discutir la relación que encontró el estudio de Khader (Khader y cols., 2006) entre caries y preeclampsia. Como mencioné anteriormente, se ha encontrado que existe una asociación entre el índice de caries y la obesidad y otros marcadores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares en adolescentes (Kelishadi, Mortazavi, Hossein, y Poursafa, 2010; Larsson, Johansson, Hallmans, y Ericson, 1995; Thippeswamy, Kumar, Acharya, y Pentapati, 2011). Por otro lado se ha encontrado que existe una aparente relación entre estrés oxidativo o síndrome metabólico y los resultados perinatales adversos, principalmente la preeclampsia (Agarwal, Aponte-Mellado, Premkumar, Shaman, y

Gupta, 2012; Genc y cols., 2011; Horvath, Bodecs, Boncz, y Bodis, 2013; Knuppel, Hassan, McDermott, Tucker, y Morrison, 2012; Sharma y cols., 2006; I. A. Siddiqui, Jaleel, Al’Kadri, Akram, y Tamimi, 2013). Esto parece deberse a que el estrés oxidativo induce la degeneración trofoblástica y esto un impedimento a la invasión trofoblástica y una disminución de la remodelación de las arterias espirales (I. Siddiqui, Jaleel, Tamimi, y Al Kadri, 2010; Zavalza-Gómez, 2011). Además, el estrés oxidativo acorta los telómeros y esto causa envejecimiento celular que es uno de los mecanismos normales para desencadenar el parto. Se ha encontrado telómeros acortados en los casos de ruptura prematura de membranas (Menon, 2014; Menon y cols., 2014). Este acortamiento de los telómeros también ha sido observado en pacientes con EP crónica, no así en las formas agresivas de esta (Masi y cols., 2011). También se ha encontrado que en mujeres con los marcadores ya mencionados de MetS en el embarazo temprano existe un aumento en el riesgo tanto de parto pretérmino como de ruptura prematura de membranas (Chatzi y cols., 2009). En nuestro estudio los dos resultados perinatales adversos con frecuencia más alta en pacientes con EP fueron la preeclampsia y el parto pretérmino con ruptura prematura de membranas aunque como ya se ha mencionado, sin significancia estadística.

Volviendo a la dieta, estudios recientes sobre la influencia de la dieta sobre los resultados perinatales muestran que una dieta tradicional disminuye mientras que una dieta occidental moderna aumenta las probabilidades de un resultado perinatal adverso (Englund-Ögge y cols., 2014; Grieger, Grzeskowiak, y Clifton, 2014).

Por otro lado, se ha encontrado que la microbiota de la placenta es casi idéntica de la oral (Aagaard y cols., 2014); y muy diferente a la de la piel e incluso al tracto urogenital; por lo que cambios en la composición del microbioma oral podrían causar cambios en el placentaria y así tal vez afectar por esta vía los resultados perinatales. Insinúan que la translocación debe ocurrir por vía hematogena durante la placentación y vascularización temprana. Sugieren por lo tanto que los estudios de intervención periodontal podrían ser ineficaces por estar ya establecido el problema. Sugieren además que la intervención sea anterior al embarazo.

¿Y si realizáramos el estudio revisando a las pacientes que hayan tenido algún resultado perinatal adverso para ver si años más tarde hay mayor incidencia de EP? Ya se ha hecho revisando pacientes con historia de resultados perinatales adversos; principalmente preeclampsia; y evaluando años después si hay marcadores de síndrome metabólico. Así, se ha hallado que en mujeres que tuvieron preeclampsia la prevalencia de MetS es de 21.92 % contra 6.30 % en las que tuvieron un parto normal y que las que tenían evidencia de MetS un año después del parto lo seguían teniendo a los 3 años y las que no seguían sin tenerlo (G. N. Smith, Pudwell, Walker, y Wen, 2012a). El estudio de Lu (Lu y cols., 2011), en China encontró que la prevalencia del MetS en mujeres con historia de preeclampsia de 1 a 3 años previos al análisis era de 27 % mientras que en la población general de mujeres en este país de los 20 a los 50 años de edad es de 7.1 %. Mencionan que no está claro si la preeclampsia predispone a una futura enfermedad cardiovascular por medio del MetS o si una susceptibilidad subclínica a una manifestación futura del MetS predisponga a las mujeres a presentar preeclampsia. En Suiza (Pouta y cols., 2004) otro estudio, prospectivo en este caso, encontró que las mujeres de 31 años de edad que hubieran presentado preeclampsia en alguno de sus embarazos tienen una mayor presión arterial, índice de masa corporal, insulinemia y una menor proporción glucosa/insulina que aquellas con embarazos de evolución normal. Otro estudio en Holanda (Spaan, Sep, van Balen, Spaanderman, y Peeters, 2012) halló que la prevalencia de hipertensión en mujeres con historia de preeclampsia es del 25 % contra el 2.8–5.6 % de la población femenina holandesa en edad reproductiva. Inmediatamente postparto fue del 17 % pero con un incremento del 8 % en los siguientes 6 años. Otros estudios han encontrado niveles séricos de marcadores químicos de estrés oxidativo elevados con niveles de antioxidantes disminuidos y sugieren su uso para identificar pacientes en riesgo de desarrollar preeclampsia (I. A. Siddiqui y cols., 2013). Aparentemente, la mayor parte de los marcadores de MetS están asociados también a la preeclampsia (Carty, Delles, y Dominiczak, 2010; Feig y cols., 2013). También parece que así como a los 6 años se incrementa la prevalencia de marcadores de MetS o de riesgo cardiovascular, a mayor plazo sigue incrementándose (M. Brown y cols., 2013; Hermes y cols.,

2013; G. N. Smith, Pudwell, Walker, y Wen, 2012b; Lei y cols., 2010). No solo la preeclampsia sino otros resultados perinatales adversos como el parto pretérmino o la restricción del crecimiento intrauterino se ha encontrado asociada a las manifestaciones posteriores del MetS (Bonamy, Parikh, Cnattingius, Ludvigsson, y Ingelsson, 2011; Catov y cols., 2011, 2013).

El punto de toda esta discusión es mostrar que el problema debe analizarse desde un punto de vista más holístico y sin caer en la sobre-simplificación de este. El cuerpo humano es muy complejo y así como se desconocen los mecanismos que desencadenan el parto en nuestra especie, también se desconocen los mecanismos y causas de muchos procesos biológicos.

Entre las múltiples limitaciones de este estudio está la forma de registrar la presencia de EP. Si en lugar de expresar de forma dicotómica la presencia o ausencia de la EP hubieramos registrado todos los parámetros periodontales completos tendríamos la libertad de utilizar diferentes definiciones y analizar también como variable continua y no solo categórica la EP y de esta manera observar si hacía diferencia en la relación. Desgraciadamente en estudios de casos y controles donde se revisa a las pacientes al día siguiente al parto es muy incomodo para las pacientes y el investigador. Esta es una de las desventajas de este tipo de estudio, aunque por razones de logística y costo es el que se utiliza con mayor frecuencia.

Uno de los objetivos de este estudio, el de evaluar si en nuestro entorno existía una asociación entre EP y los resultados perinatales adversos, era observar la validez de realizar estudios prospectivos de intervención para evaluar su capacidad de evitar estos. Como se ve, el panorama es mucho más complejo y con muchas más relaciones que solo la sobre-simplificación de que la EP causa resultados perinatales adversos. Tal vez los estudios de intervención deban ir encaminados a modificar estilos de vida, como por ejemplo, el tipo de dieta y observar si de esta manera se puede evitar o disminuir tanto la EP como los resultados perinatales adversos.

Es muy importante continuar la investigación sobre el tema para tratar de

disminuir la incidencia de estos desenlaces y así evitar en lo posible el sufrimiento humano que esto implica, así como el costo social y económico que los acompañan.

CAPÍTULO 8

CONCLUSIONES

En este estudio la enfermedad periodontal no se encontró asociada a un mayor riesgo para la presentación de resultados perinatales adversos. Para futuros estudios se sugiere utilizar la enfermedad periodontal como variable continua para tener mayor libertad al realizar el análisis estadístico. Para la realización de estudios de intervención sería conveniente utilizar métodos con un mayor efecto sistémico como modificaciones del estilo de vida o dietéticas y evaluar su efecto en los marcadores de síndrome metabólico incluyendo la enfermedad periodontal. Mientras esto se logra, la higiene oral sigue siendo una forma segura, aún durante el embarazo, de disminuir en parte la carga inflamatoria sistémica.

LITERATURA CITADA

- Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., y Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine*, 6(237), 237ra65–237ra65.
- Adler, C. J. (2012). *Ancient dna studies of human evolution*. (Tesis Doctoral, University of Adelaide, School of Earth and Environmental Sciences). Descargado de <http://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/handle/2440/73014>
- Adler, C. J., Dobney, K., Weyrich, L. S., Kaidonis, J., Walker, A. W., Haak, W., . . . Alt, K. W. (2013). Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the neolithic and industrial revolutions. *Nature genetics*, 45(4), 450–455.
- Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B. J., Shaman, A., y Gupta, S. (2012). The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*, 10(1), 49.
- American Academy of Periodontology. (2001). *Glossary of periodontal terms*. American Academy of Periodontology.
- Armitage, G. (2001). Periodontal disease and pregnancy: discussion, conclusions, and recommendations. *Annals of periodontology*, 6(1), 189–192.
- Badshah, S., Mason, L., McKelvie, K., Payne, R., y Lisboa, P. (2008). Risk factors for low birthweight in the public-hospitals at peshawar, nwfp-pakistan. *BMC Public Health*, 8(1), 197.
- Barabas, A. (1966). Ehlers-danlos syndrome: associated with prematurity and premature rupture of foetal membranes; possible increase in incidence. *British*

- medical journal*, 2(5515), 682.
- Baumgartner, S., Imfeld, T., Schicht, O., Rath, C., Persson, R., y Persson, G. (2009). The impact of the stone age diet on gingival conditions in the absence of oral hygiene. *Journal of periodontology*, 80(5), 759–768.
- Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Betran, A., Merialdi, M., Requejo, J., ... Look, P. (2010). The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(1), 31–38.
- Bernardo, D., Garrote, J., Fernández-Salazar, L., Riestra, S., y Arranz, E. (2007). Is gliadin really safe for non-coeliac individuals? production of interleukin 15 in biopsy culture from non-coeliac individuals challenged with gliadin peptides. *Gut*, 56(6), 889–890.
- Billings, F. (1912). Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis. *Archives of Internal Medicine*, 9(4), 484.
- Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *Journal of periodontal research*, 28(6), 500–510.
- Bonamy, A.-K. E., Parikh, N. I., Cnattingius, S., Ludvigsson, J. F., y Ingelsson, E. (2011). Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease effects of gestational age and fetal growth. *Circulation*, 124(25), 2839–2846.
- Boutsikou, T., Mastorakos, G., Kyriakakou, M., Margeli, A., Hassiakos, D., Papassotiriou, I., ... Malamitsi-Puchner, A. (2010). Circulating levels of inflammatory markers in intrauterine growth restriction. *Mediators of inflammation*, 2010.
- Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E., y Gibson, D. L. (2012). Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, 4(8), 1095–1119.
- Brown, L., Oliver, R., y Loe, H. (1990). Evaluating periodontal status of us employed adults. *The Journal of the American Dental Association*, 121(2), 226–232.
- Brown, M., Best, K., Pearce, M., Waugh, J., Robson, S., y Bell, R. (2013). Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review

- and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 28(1), 1-19. doi: 10.1007/s10654-013-9762-6
- Buduneli, N., Baylas, H., Buduneli, E., Türkoğlu, O., Köse, T., y Dahlen, G. (2005). Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. *Journal of clinical periodontology*, 32(2), 174–181.
- Burt, B., y cols. (2005). Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 76(8), 1406.
- Canakci, V., Canakci, C. F., Canakci, H., Canakci, E., Cicek, Y., Ingeç, M., . . . Yagiz, H. (2004). Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: A case control study. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 44(6), 568–573.
- Candela, M., Biagi, E., Maccaferri, S., Turroni, S., y Brigidi, P. (2012). Intestinal microbiota is a plastic factor responding to environmental changes. *Trends in microbiology*, 20(8), 385–391.
- Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., y Burcelin, R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57(6), 1470-1481. doi: 10.2337/db07-1403
- Carrera-Bastos, P., Fontes-Villalba, M., O’Keefe, J. H., Lindeberg, S., y Cordain, L. (2011). The western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Res Rep Clin Cardiol*, 2, 15–35.
- Carty, D. M., Delles, C., y Dominiczak, A. F. (2010). Preeclampsia and future maternal health. *Journal of hypertension*, 28(7), 1349–1355.
- Catov, J. M., Dodge, R., Barinas-Mitchell, E., Sutton-Tyrrell, K., Yamal, J. M., Piller, L. B., y Ness, R. B. (2013). Prior preterm birth and maternal subclinical cardiovascular disease 4 to 12 years after pregnancy. *Journal of Women’s Health*, 22(10), 835–843.
- Catov, J. M., Dodge, R., Yamal, J.-M., Roberts, J. M., Piller, L. B., y Ness, R. B. (2011). Prior preterm or small-for-gestational-age birth related to maternal metabolic syndrome. *Obstetrics and gynecology*, 117(2 Pt 1), 225.

- Cecil, R., y Angevine, D. (1938). Clinical and experimental observations on focal infection, with an analysis of 200 cases of rheumatoid arthritis*. *Annals of Internal Medicine*, 12(5), 577–584.
- Chatzi, L., Plana, E., Daraki, V., Karakosta, P., Alegkakis, D., Tsatsanis, C., ... Kogevinas, M. (2009). Metabolic syndrome in early pregnancy and risk of preterm birth. *American journal of epidemiology*, 170(7), 829–836.
- Chiswick, M. (1985). Intrauterine growth retardation. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 291(6499), 845–848.
- Cohen, M., Armelagos, G., y Larsen, C. (2013). *Paleopathology at the origins of agriculture*. University Press of Florida.
- Collins, J., Windley, H., Arnold, R., Offenbacher, S., y cols. (1994). Effects of a porphyromonas gingivalis infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infection and immunity*, 62(10), 4356–4361.
- Colyer, S. (1902). Oral sepsis: and some of its effects. *Dent Rec*, 20, 200–206.
- Contreras, A., Herrera, J., Soto, J., Arce, R., Jaramillo, A., y Botero, J. (2006). Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *Journal of periodontology*, 77(2), 182–188.
- Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B. A., ... Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the western diet: health implications for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(2), 341–354.
- Cota, L. O. M., Guimaraes, A. N., Costa, J. E., Lorentz, T. C. M., y Costa, F. O. (2006). Association between maternal periodontitis and an increased risk of preeclampsia. *Journal of periodontology*, 77(12), 2063–2069.
- Crump, C., Sundquist, K., Sundquist, J., y Winkleby, M. (2011). Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 306(11), 1233–1240.
- Cruz, S., Costa, M., Gomes Filho, I., Vianna, M., y Santos, C. (2005). Maternal periodontal disease as a factor associated with low birth weight. *Revista de Saúde Pública*, 39(5), 782–787.

- D'Aiuto, F., Nibali, L., Parkar, M., Patel, K., Suvan, J., y Donos, N. (2010). Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *Journal of Dental Research*, 89(11), 1241-1246. doi: 10.1177/0022034510375830
- Dasanayake, A. (1998). Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Annals of Periodontology*, 3(1), 206–212.
- Dasanayake, A., Boyd, D., Forster, T., y Hill, E. (2001). Periodontal pathogen specific maternal serum immunoglobulin level lay predict low birth weight. *Annals of Periodontology*, 6, 219–220.
- Davenport, E., Williams, C., Sterne, J., Murad, S., Sivapathasundram, V., y Curtis, M. (2002). Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *Journal of dental research*, 81(5), 313–318.
- Davenport, E., Williams, C., Sterne, J., Sivapathasundram, V., Fearne, J., y Curtis, M. (1998). The east london study of maternal chronic periodontal disease and preterm low birth weight infants: study design and prevalence data. *Annals of Periodontology*, 3(1), 213–221.
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., . . . others (2013). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poulet, J. B., Massart, S., . . . Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from europe and rural africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691–14696.
- De Vrieze, J. (2014). Gut instinct. *Science*, 343(6168), 241–243.
- Dey, A., y Swaminathan, K. (2010). Hyperglycemia-induced mitochondrial alterations in liver. *Life Sciences*, 87(7-8), 197 - 214. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2010.06.007>
- Dörtbudak, O., Eberhardt, R., Ulm, M., y Persson, G. (2005). Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *Journal of clinical periodontology*, 32(1), 45–52.
- Drago, S., El Asmar, R., Di Pierro, M., Grazia Clemente, M., Sapone, A. T. A.,

- Thakar, M., . . . others (2006). Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 41(4), 408–419.
- Editorial. (1952). Focal infection. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 150(5), 490-491. doi: 10.1001/jama.1952.03680050056016
- Englund-Ögge, L., Brantsæter, A. L., Sengpiel, V., Haugen, M., Birgisdottir, B. E., Myhre, R., . . . Jacobsson, B. (2014). Maternal dietary patterns and preterm delivery: results from large prospective cohort study. *BMJ*, 348. doi: 10.1136/bmj.g1446
- Epstein, F., Parry, S., y Strauss, J. (1998). Premature rupture of the fetal membranes. *New England Journal of Medicine*, 338(10), 663–670.
- Fearheller, D. L., Park, J.-Y., Sturgeon, K. M., Williamson, S. T., Diaz, K. M., Veerabhadrapa, P., y Brown, M. D. (2011). Racial differences in oxidative stress and inflammation: in vitro and in vivo. *Clinical and translational science*, 4(1), 32–37.
- Feig, D. S., Shah, B. R., Lipscombe, L. L., Wu, C. F., Ray, J. G., Lowe, J., . . . Booth, G. L. (2013). Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study. *PLoS medicine*, 10(4), e1001425.
- Galloway, C. E. (1931). Focal infection. *The American Journal of Surgery*, 14(3), 643 - 645. doi: 10.1016/S0002-9610(31)91140-9
- Gemmell, E., Yamazaki, K., y Seymour, G. (2002). Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 13(1), 17-34. doi: 10.1177/154411130201300104
- Genc, H., Uzun, H., Benian, A., Simsek, G., Gelisgen, R., Madazli, R., y GÃ¼ralp, O. (2011). Evaluation of oxidative stress markers in first trimester for assessment of preeclampsia risk. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 284(6), 1367-1373. doi: 10.1007/s00404-011-1865-2
- Genco, R., Slots, J., y cols. (1984). Host responses in periodontal diseases. *Journal of dental research*, 63(3), 441.
- Gendron, R., Grenier, D., y Maheu-Robert, L.-F. (2000). The oral cavity as a

- reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes and Infection*, 2(8), 897 - 906. doi: 10.1016/S1286-4579(00)00391-9
- Godlee, R. (1900). On some of the medical and surgical complications of pyorrhœa alveolaris. *Medico-chirurgical transactions*, 83, 335.
- Goepfert, A., Jeffcoat, M., Andrews, W., Faye-Petersen, O., Cliver, S., Goldenberg, R., y Hauth, J. (2004). Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstetrics & Gynecology*, 104(4), 777–783.
- Goldenberg, R., Culhane, J., Iams, J., y Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, 371(9606), 75–84.
- Goldenberg, R., y Rouse, D. (1998). Prevention of premature birth. *New England Journal of Medicine*, 339(5), 313–320.
- Grammatopoulos, D. K. (2008). Placental corticotrophin-releasing hormone and its receptors in human pregnancy and labour: Still a scientific enigma. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(4), 432–438. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01660.x
- Grieger, J. A., Grzeskowiak, L. E., y Clifton, V. L. (2014). Preconception dietary patterns in human pregnancies are associated with preterm delivery. *The Journal of Nutrition*, 1075 – 1080. doi: 10.3945/jn.114.190686
- Haram, K., Mortensen, J., y Wollen, A. (2003). Preterm delivery: an overview. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 82(8), 687–704.
- Hasegawa, K., Furuichi, Y., Shimotsu, A., Nakamura, M., Yoshinaga, M., Kamitomo, M., ... Izumi, Y. (2003). Associations between systemic status, periodontal status, serum cytokine levels, and delivery outcomes in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *Journal of periodontology*, 74(12), 1764–1770.
- Hermes, W., Tamsma, J. T., Grootendorst, D. C., Franx, A., van der Post, J., Van Pampus, M. G., ... De Groot, C. J. (2013). Cardiovascular risk estimation in women with a history of hypertensive pregnancy disorders at term: a longitudinal follow-up study. *BMC pregnancy and childbirth*, 13(1), 126.
- Hill, G. (1998). Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora.

- Annals of Periodontology*, 3(1), 222–232.
- Holbrook, W. P., Óskarsdóttir, Á., Fridjónsson, T., Einarsson, H., Hauksson, A., y Geirsson, R. T. (2004). No link between low-grade periodontal disease and preterm birth: a pilot study in a healthy caucasian population. *Acta Odontologica*, 62(3), 177–179.
- Hollbrook, W., Oskarsdottir, A., Frijónsson, T., Einarsson, H., Hauksson, A., Reykjavik, H., y Geirsson, R. (2001). Oral, periodontal and gynecological findings in pregnant women in iceland. *Ann Periodontol, Chicago*, 6(1), 220.
- Horvath, B., Bodecs, T., Boncz, I., y Bodis, J. (2013). Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Metabolic syndrome and related disorders*, 11(3), 185–188.
- Hujoel, P. (2009). Dietary carbohydrates and dental-systemic diseases. *Journal of dental research*, 88(6), 490–502.
- Hujoel, P., White, B., Garcia, R., y Listgarten, M. (2001). The dentogingival epithelial surface area revisited. *Journal of periodontal research*, 36(1), 48–55.
- Hunter, W. (1900, Jul). Oral sepsis as a cause of disease. *Br Med J*, 2(2065), 215–216.
- Ide, M., y Papapanou, P. N. (2013). Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes—systematic review. *Journal of clinical periodontology*, 40(s14), S181–S194.
- Iglesias, B., y cols. (2007). *Bases de la fisiología 2a ed.* Editorial Tebar.
- Jarjoura, K., Devine, P., Perez-Delboy, A., Herrera-Abreu, M., D’Alton, M., y Papapanou, P. (2005). Markers of periodontal infection and preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192(2), 513–519.
- Jeffcoat, M., Geurs, N., Reddy, M., Cliver, S., Goldenberg, R., y Hauth, J. (2001). Periodontal infection and preterm birth results of a prospective study. *The Journal of the American Dental Association*, 132(7), 875–880.
- Jeffcoat, M., Geurs, N., Reddy, M., Goldenberg, R., y Hauth, J. (2001). Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. *Annals of periodontology*, 6(1), 183–188.

- Jeffcoat, M., Hauth, J., Geurs, N., Reddy, M., Cliver, S., Hodgkins, P., y Goldenberg, R. (2003). Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *Journal of Periodontology*, 74(8), 1214–1218.
- Jin, R., Willment, A., Patel, S. S., Sun, X., Song, M., Mannery, Y. O., . . . Vos, M. B. (2014). Fructose induced endotoxemia in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of hepatology*, 2014.
- Johnson, L. (2003). *Essential medical physiology*. Lippincott Williams and Wilkins.
- Johnson, M., y Everitt, B. (2007). *Essential reproduction*. Wiley-Blackwell.
- Kavanagh, K., Wylie, A. T., Tucker, K. L., Hamp, T. J., Gharaibeh, R. Z., Fodor, A. A., y Cullen, J. M. (2013). Dietary fructose induces endotoxemia and hepatic injury in calorically controlled primates. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(2), 349-357. doi: 10.3945/ajcn.112.057331
- Kayisli, U. A., Selam, B., Guzeloglu-Kayisli, O., Demir, R., y Arici, A. (2003). Human chorionic gonadotropin contributes to maternal immunotolerance and endometrial apoptosis by regulating fas-fas ligand system. *The Journal of Immunology*, 171(5), 2305-2313.
- Kelishadi, R., Mortazavi, S., Hossein, T. R., y Poursafa, P. (2010). Association of cardiometabolic risk factors and dental caries in a population-based sample of youths. *Diabetol Metab Syndr*, 2, 22.
- Khader, Y. S., Jibreal, M., Al-Omiri, M., y Amarin, Z. (2006). Lack of association between periodontal parameters and preeclampsia. *Journal of periodontology*, 77(10), 1681–1687.
- Khan, K., Wojdyla, D., Say, L., Gülmezoglu, A., y Van Look, P. (2006). Who analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The Lancet*, 367(9516), 1066–1074.
- Khosravi, R., Ka, K., Huang, T., Khalili, S., Nguyen, B. H., Nicolau, B., y Tran, S. D. (2013). Tumor necrosis factor- α and interleukin-6: potential interorgan inflammatory mediators contributing to destructive periodontal disease in obesity or metabolic syndrome. *Mediators of inflammation*, 2013.
- Kinane, D. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodonto-*

- logy 2000*, 25(1), 8–20.
- Knight, H. (1904). The teeth in relation to medicine. *Brit. Dent. Jour.*
- Knuppel, R. A., Hassan, M. I., McDermott, J. J., Tucker, J. M., y Morrison, J. C. (2012). Preterm birth - mother and child. En J. C. Morrison (Ed.), (p. 125–150). InTech. doi: 10.5772/38970
- Kolenbrander, P., Palmer Jr, R., Rickard, A., Jakubovics, N., Chalmers, N., y Diaz, P. (2006). Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontology 2000*, 42(1), 47–79.
- Konopka, T., Rutkowska, M., Hirnle, L., Kopec, W., Karolewska, E., y cols. (2003). The secretion of prostaglandin e2 and interleukin 1-beta in women with periodontal diseases and preterm low-birth-weight. *Bulletin du Groupement international pour la recherche scientifique en stomatologie & odontologie*, 45(1), 18.
- Larmas, M. (2003). Dental caries seen from the pulpal side: A non-traditional approach. *Journal of dental research*, 82(4), 253–256.
- Larsson, B., Johansson, I., Hallmans, G., y Ericson, T. (1995). Relationship between dental caries and risk factors for atherosclerosis in swedish adolescents'. *Community dentistry and oral epidemiology*, 23(4), 205–210.
- Lei, Q., Lv, L., Zhang, B., Wen, J., Liu, G., Lin, X., y Niu, J. (2010). Ante-partum and post-partum markers of metabolic syndrome in pre-eclampsia. *Journal of human hypertension*, 25(1), 11–17.
- Leonora, J., Tische, J. M., y Celestin, J. (1987). Physiological factors affecting secretion of parotid hormone. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 252(4), E477–E484.
- Leonora, J., Tjäderhane, L., y Tische, J.-M. (2002). Parotid gland function and dentin apposition in rat molars. *Journal of dental research*, 81(4), 259–264.
- Lewis, K., Lutgendorff, F., Phan, V., Söderholm, J. D., Sherman, P. M., y McKay, D. M. (2010). Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(7), 1138–1148. doi: 10.1002/ibd.21177

- Li, X., Kolltveit, K. M., Tronstad, L., y Olsen, I. (2000). Systemic diseases caused by oral infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(4), 547-558. doi: 10.1128/CMR.13.4.547-558.2000
- Lindhe, J., Hamp, S., y Löe, H. (1973). Experimental periodontitis in the beagle dog. *Journal of Periodontal Research*, 8(1), 1-10.
- Lindhe, J., Lang, N. P., y Karring, T. (2008). *Clinical periodontology and implant dentistry, 2 volumes* (5.^a ed.). Wiley-Blackwell.
- Listgarten, M., Schifter, C., y Laster, L. (1985). 3-year longitudinal study of the periodontal status of an adult population with gingivitis. *Journal of clinical periodontology*, 12(3), 225-238.
- Löe, H., Anerud, A., Boysen, H., Morrison, E., y cols. (1986). Natural history of periodontal disease in man. rapid, moderate and no loss of attachment in sri lankan laborers 14 to 46 years of age. *Journal of clinical periodontology*, 13(5), 431.
- Löe, H., Theilade, E., y Jensen, S. (1965). Experimental gingivitis in man. *Journal of periodontology*, 36(3), 177-187.
- Lopes, H. F., Morrow, J. D., Stojiljkovic, M. P., Goodfriend, T. L., y Egan, B. M. (2003). Acute hyperlipidemia increases oxidative stress more in african americans than in white americans*. *American journal of hypertension*, 16(5), 331-336.
- Lopez, N., Smith, P., y Gutierrez, J. (2002a). Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *Journal of Dental Research*, 81(1), 58-63.
- Lopez, N., Smith, P., y Gutierrez, J. (2002b). Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *Journal of periodontology*, 73(8), 911-924.
- Lopez-Legarrea, P., Fuller, N., Zulet, M., Martinez, J., y Caterson, I. (2014). The influence of mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 23(3), 360-8. doi:

doi:10.6133/apjcn.2014.23.3.16

- Lu, J., Zhao, Y., Qiao, J., Zhang, H., Ge, L., Wei, Y., y cols. (2011). A follow-up study of women with a history of severe preeclampsia: relationship between metabolic syndrome and preeclampsia. *Chin Med J*, 124(5), 775–9.
- Lunardelli, A., y Peres, M. (2005). Is there an association between periodontal disease, prematurity and low birth weight? a population-based study. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(9), 938–946.
- Lundin, A., Bok, C. M., Aronsson, L., Björkholm, B., Gustafsson, J.-k., Pott, S., ... Pettersson, S. (2008). Gut flora, toll-like receptors and nuclear receptors: a tripartite communication that tunes innate immunity in large intestine. *Cellular Microbiology*, 10(5), 1093–1103. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.01108.x
- Lung, N. H., Institute, B., y cols. (2002). Third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel iii) final report. *Circulation*, 106(25), 3143.
- Machtei, E., Christersson, L., Grossi, S., Dunford, R., Zambon, J., y Genco, R. (1992). Clinical criteria for the definition of “established periodontitis”. *Journal of periodontology*, 63(3), 206–214.
- Madianos, P., Lieff, S., Murtha, A., Boggess, K., Auten Jr, R., Beck, J., y Offenbacher, S. (2001). Maternal periodontitis and prematurity. part ii: Maternal infection and fetal exposure. *Annals of Periodontology*, 6(1), 175–182.
- Mani, V., Hollis, J. H., y Gabler, N. K. (2013). Dietary oil composition differentially modulates intestinal endotoxin transport and postprandial endotoxemia. *Nutr Metab*, 10(6).
- Marchetti, E., Monaco, A., Procaccini, L., Mummolo, S., Gatto, R., Tetè, S., ... Marzo, G. (2012). Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond)*, 9(1), 88.
- Marin, C., Segura-Egea, J., Martínez-Sahuquillo, Á., y Bullon, P. (2005). Correlation between infant birth weight and mother’s periodontal status. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(3), 299–304.

- Martins Moliterno, L., Monteiro, B., Da Silva Figueredo, C., y Fischer, R. (2005). Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(8), 886–890.
- Masi, S., Salpea, K. D., Li, K., Parkar, M., Nibali, L., Donos, N., ... Humphries, S. E. (2011). Oxidative stress, chronic inflammation, and telomere length in patients with periodontitis. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(6), 730 - 735. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.031>
- Mattison, D., Damus, K., Fiore, E., Petrini, J., y Alter, C. (2001). Preterm delivery: a public health perspective. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 15, 7–16.
- Meenakshi, S., Suryakar, A., Dani, N., y Kulkarni, M. (2013). A study of oxidative stress in periodontitis. *Journal of Advance Researches in Biological Sciences*, 5(4), 347–351.
- Mendelson, C. (2009). Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. *Molecular Endocrinology*, 23(7), 947–954.
- Menon, R. (2008). Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 87(6), 590–600.
- Menon, R. (2014). Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Frontiers in Immunology*, 5(567). doi: 10.3389/fimmu.2014.00567
- Menon, R., Boldogh, I., Hawkins, H. K., Woodson, M., Polettini, J., Syed, T. A., ... Taylor, R. N. (2014). Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. *The American journal of pathology*, 184(6), 1740–1751.
- Miele, L., Valenza, V., La Torre, G., Montalto, M., Cammarota, G., Ricci, R., ... Grieco, A. (2009). Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 49(6), 1877–1887. doi: 10.1002/hep.22848
- Mijovic, J. E., y Olson, D. M. (1996). The physiology of human parturition. En E. E. Bittar y T. Zakar (Eds.), *Pregnancy and parturition* (Vol. 1, p. 89 - 119). Elsevier. doi: 10.1016/S1569-2590(08)60069-5

- Milne, F., Redman, C., Walker, J., Baker, P., Bradley, J., Cooper, C., ... others (2005). The pre-eclampsia community guideline (precog): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *Bmj*, 330(7491), 576–580.
- Miranda-Del-Olmo, H., Cardiel-Marmolejo, L., Reynoso, E., Oslas, L., y Acosta, Y. (2003). Morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuro del hospital general de México. *Rev Med Hosp Gen Mex*, 66(1), 22–28.
- Mitchell-Lewis, D., Engebretson, S., Chen, J., Lamster, I., y Papapanou, P. (2001). Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *European Journal of Oral Sciences*, 109(1), 34–39.
- Mokeem, S., Molla, G., y Al-Jewair, T. (2004). The prevalence and relationship between periodontal disease and pre-term low birth weight infants at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *J Contemp Dent Pract*, 040–056.
- Mooney, P. D., Aziz, I., y Sanders, D. S. (2013). Non-celiac gluten sensitivity: clinical relevance and recommendations for future research. *Neurogastroenterology & Motility*, 25(11), 864–871. doi: 10.1111/nmo.12216
- Moore, S., Randhawa, M., y Ide, M. (2005). A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 32(1), 1–5.
- Mor, G., y Cardenas, I. (2010). Review article: The immune system in pregnancy: A unique complexity. *American Journal of Reproductive Immunology*, 63(6), 425–433. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
- Moreu, G., Téllez, L., y González-Jaranay, M. (2005). Relationship between maternal periodontal disease and low-birth-weight pre-term infants. *Journal of clinical periodontology*, 32(6), 622–627.
- Morris, A. A., Zhao, L., Patel, R. S., Jones, D. P., Ahmed, Y., Stoyanova, N., ... Quyyumi, A. A. (2012). Differences in systemic oxidative stress based on race and the metabolic syndrome: the Morehouse and Emory team up to eli-

- minate health disparities (meta-health) study. *Metabolic syndrome and related disorders*, 10(4), 252–259.
- Nabet, C., Lelong, N., Colombier, M.-L., Sixou, M., Musset, A.-M., Goffinet, F., y Kaminski, M. (2010). Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control epipap study. *Journal of clinical periodontology*, 37(1), 37–45.
- Natividad, J. M., y Verdu, E. F. (2013). Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacological Research*, 69(1), 42–51.
- Navarro, F. (2005). *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina*. McGraw-Hill/Interamericana.
- Neill, J. D. (Ed.). (2005). *Knobil and neill's physiology of reproduction, third edition* (3.^a ed.). Academic Press.
- Nibali, L., Tatarakis, N., Needleman, I., Tu, Y.-K., D'Aiuto, F., Rizzo, M., y Donos, N. (2013). Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(3), 913–920.
- Noack, B., Klingenberg, J., Weigelt, J., y Hoffmann, T. (2005). Periodontal status and preterm low birth weight: a case control study. *Journal of Periodontal Research*, 40(4), 339–345.
- Norwitz, E. R., Robinson, J. N., y Challis, J. R. (1999, Aug). The control of labor. *N Engl J Med*, 341(9), 660–666. doi: 10.1056/NEJM199908263410906
- Offenbacher, S., Jared, H., O'Reilly, P., Wells, S., Salvi, G., Lawrence, H., . . . Beck, J. (1998). Potential pathogenic mechanisms of periodontitis-associated pregnancy complications. *Annals of Periodontology*, 3(1), 233–250.
- Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., . . . Beck, J. (1996). Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of periodontology*, 67(10s), 1103–1113.
- Offenbacher, S., Lieff, S., Boggess, K., Murtha, A., Madianos, P., Champagne, C., . . . others (2001). Maternal periodontitis and prematurity. part i: Obstetric

- outcome of prematurity and growth restriction. *Annals of Periodontology*, 6(1), 164–174.
- O'Reilly, P., y Claffey, N. (2000). A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontology 2000*, 23(1), 13–18.
- Page, R. (1998). The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Annals of periodontology*, 3(1), 108–120.
- Page, R. (1999). Milestones in periodontal research and the remaining critical issues. *Journal of periodontal research*, 34(7), 331–339.
- Pietropaoli, D., Ortu, E., Severino, M., Ciarrocchi, I., Gatto, R., y Monaco, A. (2013). Glycation and oxidative stress in the failure of dental implants: a case series. *BMC Research Notes*, 6(1), 296. doi: 10.1186/1756-0500-6-296
- Pouta, A., Hartikainen, A.-L., Sovio, U., Gissler, M., Laitinen, J., McCarthy, M. I., ... Järvelin, M.-R. (2004). Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. *Hypertension*, 43(4), 825–831.
- Radnai, M., Gorzo, I., Nagy, E., Urban, E., Novak, T., y Pal, A. (2004). A possible association between preterm birth and early periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 31(9), 736–741.
- Rajapakse, P., Nagarathne, M., Chandrasekra, K., y Dasanayake, A. (2005). Periodontal disease and prematurity among non-smoking sri lankan women. *Journal of dental research*, 84(3), 274–277.
- Roberts, A., Monzon-Bordonaba, F., Van Deerlin, P., Holder, J., Macones, G., Morgan, M., ... Parry, S. (1999). Association of polymorphism within the promoter of the tumor necrosis factor α gene with increased risk of preterm premature rupture of the fetal membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 180(5), 1297–1302.
- Roberts, J., Gammill, H., y cols. (2005). Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*, 46(6), 1243.
- Roberts, J., Taylor, R., Musci, T., Rodgers, G., Hubel, C., McLaughlin, M., y cols. (1989). Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *American journal of obstetrics and gynecology*, 161(5), 1200.

- Robles-Alonso, V., y Guarner, F. (2014). From basic to applied research: Lessons from the human microbiome projects. *Journal of clinical gastroenterology*, 48, S3–S4.
- Romero, B., Chiquito, C., Elejalde, L., y Bernardoni, C. (2002). Relationship between periodontal disease in pregnant women and the nutritional condition of their newborns. *Journal of periodontology*, 73(10), 1177–1183.
- Saigal, S., y Doyle, L. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*, 371(9608), 261–269.
- Sapone, A., Bai, J. C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P. H., Hadjivassiliou, M., ... others (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC medicine*, 10(1), 13.
- Schatz, A., y Martin, J. J. (1972). Schatz–proteolysis–chelation theories of caries. *The New York state dental journal*, 38(3), 285–295.
- Schectman, G., Byrd, J., y Gruchow, H. (1989). The influence of smoking on vitamin c status in adults. *American Journal of Public Health*, 79(2), 158–162.
- Schein, B. (1987). Caries in pulpless teeth: A single case experiment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 64(5), 627–629.
- Schnorr, S. L., Candela, M., Rampelli, S., Centanni, M., Consolandi, C., Basaglia, G., ... others (2014). Gut microbiome of the hadza hunter-gatherers. *Nature communications*, 5.
- Scott, K. P., Gratz, S. W., Sheridan, P. O., Flint, H. J., y Duncan, S. H. (2013). The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacological Research*, 69(1), 52 - 60. (SI:Human microbiome and health) doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.020>
- Seymour, G., Gemmell, E., Reinhardt, R., Eastcott, J., y Taubman, M. (1993). Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *Journal of periodontal research*, 28(6), 478–486.
- Sharma, J., Sharma, A., Bahadur, A., Vimala, N., Satyam, A., y Mittal, S. (2006). Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 94(1), 23–27.

- Siddiqui, I., Jaleel, A., Tamimi, W., y Al Kadri, H. (2010). Role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 282(5), 469-474. doi: 10.1007/s00404-010-1538-6
- Siddiqui, I. A., Jaleel, A., Al'Kadri, H. M., Akram, S., y Tamimi, W. (2013). Biomarkers of oxidative stress in women with pre-eclampsia. *Biomarkers in medicine*, 7(2), 229–234.
- Simhan, H., y Canavan, T. (2005). Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112, 32–37.
- Siqueira, F. M., Cota, L. O. M., Costa, J. E., Haddad, J. P. A., Lana, A. M. Q., y Costa, F. O. (2008). Maternal periodontitis as a potential risk variable for preeclampsia: a case-control study. *Journal of periodontology*, 79(2), 207–215.
- Slattery, M., y Morrison, J. (2002). Preterm delivery. *The Lancet*, 360(9344), 1489–1497.
- Smith, G. N., Pudwell, J., Walker, M., y Wen, S. (2012a). Risk estimation of metabolic syndrome at one and three years after a pregnancy complicated by preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*, 34(9), 836–841.
- Smith, G. N., Pudwell, J., Walker, M., y Wen, S. (2012b). Ten-year, thirty-year, and lifetime cardiovascular disease risk estimates following a pregnancy complicated by preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*, 34(9), 830–5.
- Smith, R. (2007, Jan). Parturition. *N Engl J Med*, 356(3), 271–283. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra061360> doi: 10.1056/NEJMra061360
- Snegovskikh, V., Park, J., y Norwitz, E. (2006). Endocrinology of parturition. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*, 35(1), 173–191.
- So, T., Ito, A., Sato, T., Mori, Y., y Hirakawa, S. (1992). Tumor necrosis factor- α stimulates the biosynthesis of matrix metalloproteinases and plasminogen activator in cultured human chorionic cells. *Biology of reproduction*, 46(5), 772–778.
- Socransky, S., y Haffajee, A. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*, 38(1), 135–187.

- Socransky, S., Haffajee, A., Cugini, M., Smith, C., y Kent Jr, R. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), 134–144.
- Soloff, M. S., Jeng, Y.-J., Izban, M. G., Sinha, M., Luxon, B. A., Stamnes, S. J., y England, S. K. (2011). Effects of progesterone treatment on expression of genes involved in uterine quiescence. *Reproductive Sciences*, 18(8), 781-797. doi: 10.1177/1933719111398150
- Southward, K. (2011). The systemic theory of dental caries. *Gen Dent*, 59, 367–373.
- Spaan, J. J., Sep, S. J., van Balen, V. L., Spaanderman, M. E., y Peeters, L. L. (2012). Metabolic syndrome as a risk factor for hypertension after preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 120(2, Part 1), 311–317.
- Spreadbury, I. (2012). Comparison with ancestral diets suggests dense acellular carbohydrates promote an inflammatory microbiota, and may be the primary dietary cause of leptin resistance and obesity. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 5, 175.
- Spruss, A., y Bergheim, I. (2009). Dietary fructose and intestinal barrier: potential risk factor in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(9), 657 - 662. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.05.006>
- Stables, D., y Rankin, J. (2010). *Physiology in childbearing e-book: With anatomy and related biosciences*. A Bailliere Tindall Title.
- Steadman, F. (1914). Oral sepsis as a predisposing cause of cancer. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 7(Odontol Sect), 37.
- Stegers, E., von Dadelszen, P., Duvekot, J., y Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 376(9741), 631–644.
- Sykes, L., MacIntyre, D., Yap, X. J., Teoh, T. G., y Bennett, P. R. (2012). Review article: The th1:th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. *Mediators of Inflammation*. doi: doi:10.1155/MI
- Taghzouti, N., Xiong, X., Gornitsky, M., Chandad, F., Voyer, R., Gagnon, G., ... others (2012). Periodontal disease is not associated with preeclampsia in

- canadian pregnant women. *Journal of periodontology*, 83(7), 871–877.
- Tappy, L., Lê, K. A., Tran, C., y Paquot, N. (2010). Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. *Nutrition*, 26(11 - 12), 1044 - 1049. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2010.02.014>
- Terzidou, V. (2007). Preterm labour. biochemical and endocrinological preparation for parturition. *Best practice research Clinical obstetrics gynaecology*, 21(5), 729–756.
- Terzidou, V. (2009). Endocrinology of parturition and preparation for labor. *Fetal and Maternal Medicine Review*, 20(01), 67–96.
- Theilade, E., Wright, W., Jensen, S., y Løe, H. (1966). Experimental gingivitis in man. ii. a longitudinal clinical and bacteriological investigation. *Journal of periodontal research*, 1, 1.
- Thippeswamy, H., Kumar, N., Acharya, S., y Pentapati, K. (2011). Relationship between body mass index and dental caries among adolescent children in south india. *West Indian Medical Journal*, 60(5), 581–586.
- Thoden, V., Abraham-Inpijn, L., y Moorer, W. (1984). Plaque and systemic disease: a reappraisal of the focal infection concept. *Journal of clinical periodontology*, 11(4), 209.
- Turnbaugh, P. J., Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Knight, R., y Gordon, J. I. (2009). The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science translational medicine*, 1(6), 6ra14–6ra14.
- Tyakht, A. V., Alexeev, D. G., Popenko, A. S., Kostryukova, E. S., y Govorun, V. M. (2014). Rural and urban microbiota. *Gut Microbes*, 5(3), 351-356. doi: [10.4161/gmic.28685](http://dx.doi.org/10.4161/gmic.28685)
- Vandenbosche, R., y Kirchner, J. (1998). Intrauterine growth retardation. *American family physician*, 58(6), 1384.
- Vettore, M., Leal, M. d., Leão, A., da Silva, A. M., Lamarca, G., y Sheiham, A. (2008). The relationship between periodontitis and preterm low birthweight. *Journal of Dental Research*, 87(1), 73-78. doi: [10.1177/154405910808700113](http://dx.doi.org/10.1177/154405910808700113)

- Villanueva, E., Contreras, G., Pichardo, C., y Rosales, L. (2008). Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex*, 76(9), 542–8.
- Walker, A. W., Ince, J., Duncan, S. H., Webster, L. M., Holtrop, G., Ze, X., ... Bergerat, A. (2011). Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME Journal*, 5, 220–230.
- Walter, J., y Ley, R. (2011). The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annual review of microbiology*, 65, 411–429.
- Ward, R., y Beachy, J. (2003). Neonatal complications following preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110, 8–16.
- Wideman, G., Baird, G., y Bolding, O. (1964). Ascorbic acid deficiency and premature rupture of fetal membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 88, 592.
- Williams, C., Davenport, E., Sterne, J., Sivapathasundaram, V., Fearne, J., y Curtis, M. (2000). Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. *Periodontology 2000*, 23, 142.
- Williams, R. (1990). Periodontal disease. *New England Journal of Medicine*, 322(6), 373–382.
- Williams, R., y Offenbacher, S. (2000). Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology 2000*, 23, 9–12.
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.-Y., Keilbaugh, S. A., ... others (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052), 105–108.
- Xiong, X., Buekens, P., Vastardis, S., y Wu, T. (2006). Periodontal disease as one possible explanation for the mexican paradox. *Medical hypotheses*, 67(6), 1348–1354.
- Yoneda, T., Kato, I., Bonewald, L., Burgess, W., y Mundy, G. (1993). A novel cytokine with osteoclastopoietic activity. *Journal of periodontal research*, 28(6), 521–522.
- Zavalza-Gómez, A. (2011). Obesity and oxidative stress: a direct link to preeclampsia? *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283(3), 415–422. doi: 10.1007/

s00404-010-1753-1

Zen, M., Ghirardello, A., Iaccarino, L., Tonon, M., Campana, C., Arienti, S., ...
Doria, A. (2010). Hormones, immune response, and pregnancy in healthy
women and sle patients. *Swiss Med Wkly*, 140(13-14), 187–201.

ANEXO 1

PROTOCOLO DE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y EMBARAZO

Nombre: _____ Registro _____

Edad _____ Edo civil _____ Escolaridad _____ Ocupación _____

Religión _____ Edad pareja _____ Ocupación pareja _____

Antecedentes heredofamiliares:

Hipertensión diabetes cáncer tuberculosis alteraciones congénitas gemelares cardiovasculares

Otros _____

Antecedentes personales patológicos:

Hipertensión diabetes cáncer tuberculosis alteraciones congénitas gemelares cardiovasculares
infecciosos alérgicos quirúrgicos transfusionales

Otros _____

Antecedentes personales no patológicos:

Tabaquismo Alcoholismo drogas

Otros _____

Antecedentes gineco obstétricos:

M _____ RyD _____ IVSA _____ No.CS _____ Gesta _____ P _____ A _____ C _____

MPF _____ FUM _____ FPP _____ CPN: Sí No No. consultas _____

Evolución de embarazos

previos: _____

ANEXO II

Evolución del embarazo actual (complicaciones, infecciones, internamientos, amenaza de aborto, etc): _____

Diagnósticos de ingreso: _____

Vía de desembarazo: Parto Cesáreas

Evolución del trabajo de parto e indicación de cesárea _____

Datos del producto: Peso _____ talla _____ Apgar 1min _____ 5min _____

Edad gestacional _____

Complicaciones del producto _____

Evolución del puerperio _____

Exploración periodontal _____

Diagnóstico periodontal: Sana Enferma

FICHA AUTOBIOGRÁFICA

Rubén Gerardo Lozano Belaunzarán

Candidato para el grado de Maestro en Ciencias Odontológicas
con especialidad en Periodoncia

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Odontología

Tesis:

PREVALENCIA DE RESULTADOS PERINATALES
ADVERSOS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
PERIODONTALES

Campo del Estudio: Ciencias de la Salud

Educacion: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con el grado de Cirujano Dentista en el 1994.