

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



PROGRAMA DE DOCTORADO EN
MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

TESIS DOCTORAL

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgo asociados a los eventos adversos del embarazo

Doctoranda
Tania Rivero Blanco

Directores:
Prof. Dr. José Antonio Gil Montoya
Prof. Dra. María José Aguilar Cordero

Granada, 2025



Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Tania Rivero Blanco
ISBN: 978-84-1195-883-7
URI: <https://hdl.handle.net/10481/108079>

Listado de publicaciones y criterios de calidad

La presente Tesis Doctoral se encuentra avalada por el siguiente artículo científico:

1. Gil-Montoya, J.A., Rivero-Blanco, T., Leon-Rios, X. M Exposito-Ruiz, I Pérez-Castillo, M J Aguilar-Cordero. **Oral and general health conditions involved in periodontal status during pregnancy: a prospective cohort study.** Arch Gynecol Obstet. 2022. Dec 13. doi: 10.1007/s00404-022-06843-3. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36512113

Información de la revista: *Archives of Gynecology and Obstetrics*

ISSN: 0932-0067

Abreviación según JCR: Arch Gynecol Obstet

Categoría: OBSTETRICS & GYNECOLOGY. MEDICINE – SCIENCE

Editorial: SPRINGER

Frecuencia de publicación: 4 números al año

Factor de Impacto (JCR): 0.83

Rank: 49/128 (Q2)

Otras publicaciones realizadas durante el desarrollo de la Tesis Doctoral

1. Pérez-Castillo Í.M, Rivero-Blanco T, León-Ríos X.A, Expósito-Ruiz M, López-Criado M.S, Aguilar-Cordero M.J. **Associations of Vitamin D Deficiency, Parathyroid hormone, Calcium, and Phosphorus with Perinatal Adverse Outcomes. A Prospective Cohort Study.** Nutrients. 2020;12(11):1–14. <https://doi.org/10.3390/nu12113279>
2. Gil-Montoya J.G, León Ríos X.A, Rivero-Blanco T, Expósito-Ruiz M, Pérez-Castillo I.M, Aguilar-Cordero M.J. **Factors associated with oral health-related quality of life during pregnancy: a prospective observation study.** Qual. Life Res. 2021. <https://doi.org/10.1007/s11136-021-02869-3>
3. Aguilar-Cordero M.J, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, León-Ríos X.A, Rivero-Blanco T, Pérez-Castillo I.M. **Vitamin D, preeclampsia, and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies.** Midwifery. 2020;87:102707. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2020.102707>
4. Aguilar Cordero M.J, León-Ríos XA, Luque Ortega A, Pérez-Castillo IM, Rivero-Blanco T, Mur-Villar N. **Efecto de los probióticos como tratamiento alternativo para la mastitis humana.** JONNPR. 2020;5(10):1179–94. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3801>
5. Aguilar Cordero M.J, Quirantes Morillas M, Rivero Blanco T, Rojas Carvajal A.M, Pérez Castillo I.M, Sanchez Lopez A.M. **Variación del perfil lipídico durante el embarazo y su relación con las enfermedades metabólicas.** JONNPR. 2021;6(8):1064–78. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.4008>

Contribuciones a congresos realizadas durante el desarrollo de la Tesis Doctoral

1. Comunicación en formato póster para el II Congreso Nacional/IV Jornadas de Investigadores en Formación: Fomentando la interdisciplinariedad, titulada: “Obesidad de la gestante y su influencia en los parámetros materno fetales: revisión sistemática”. **Rivero-Blanco T**, Ruiz Moreno S, León-Ríos X.A, Pérez-Castillo I.M, Mur Villar N, Aguilar-Cordero M.J. 26, 27, 28 de junio de 2019.
2. Comunicación en formato póster en el I Congreso de Investigadores del PTS de Granada titulada “Comportamiento de los biomarcadores durante el embarazo y la lactancia. Modelo Predictivo. Estudio BECOME”. Aguilar-Cordero M.J, León-Ríos X.A, **Rivero-Blanco T**, Sánchez-García J.C, Pérez-Castillo I.M Rodríguez-Blanque R. 13 de febrero de 2019.
3. Comunicación en formato póster para el Congreso Internacional CONSEURO 2019 celebrado en Berlín titulada “Socioeconomic determinants related to the experience of dental caries in pregnant women in Granada, Spain” . León-Ríos X.A, Gil-Montoya J.A, **Rivero-Blanco T**, Expósito-Ruiz M, Pérez-Castillo I.M, Aguilar Cordero M.J. 14 y 15 de junio de 2019.
4. Comunicación en formato póster en el Congreso Internacional de la Asociación Latinoamericana de Escuelas y Facultades de Enfermería (ALADEFE) titulada: “Suplementación con vitamina D y resultados del embarazo y parto. Ensayo clínico aleatorizado.” Aguilar Cordero M.J, Pérez-Castillo I.M, **Rivero-Blanco T**, León-Ríos X.A. 16 octubre de 2021.
5. Comunicación en formato póster en el Congreso de la Asociación Internacional para la Investigación Dental (IADR) titulada: “Oral Health, Periodontal Status and Oral Health-Related Quality of Life in Pregnant Women”. León-Ríos X.A, Aguilar Cordero M.J, **Rivero-Blanco T**, Gil-Montoya J.A. 20 de octubre de 2023.

Agradecimientos

Agradecimientos

Quiero agradecer a todas aquellas personas que me han acompañado durante estos largos años de trabajo, me han guiado y han contribuido a mi desarrollo personal y profesional.

A mi director, Dr. José Antonio Gil Montoya, por su apoyo y guía firme. Trabajar bajo su magisterio me ha permitido crecer tanto en el ámbito personal como en el profesional. Agradezco sus palabras sinceras y su confianza en este proyecto, que no habría sido posible sin su tutela. También por dedicarme su tiempo libre y por sus certeros consejos en los momentos tensos de esta etapa. A los integrantes del grupo del Plan Andaluz de Investigación, Desarrollo e Innovación (PAIDI)—CTS-367 y en particular a su coordinadora, Dra. María José Aguilar Cordero, por ser mi directora. Su tiempo, esfuerzo y dedicación a cada proyecto son un ejemplo de compromiso. Le agradezco todas las enseñanzas que me ha transmitido y el apoyo brindado en cualquier circunstancia, así como por hacerme sentir parte de esta familia. Aspiro a transmitir algún día una parte de todo lo que de ella he recibido.

A mi esposo, Luis E. Fernández Curbelo, por confiar en mí e impulsarme aún en los momentos inciertos. Su motivación y colaboración con el análisis estadístico de esta tesis han sido determinantes. Gracias por decirme “tú puedes” en el momento preciso y por apoyar mi decisión de llevar a cabo este trabajo, a pesar de las dificultades.

A mis padres Blanca y Tony por su apoyo incondicional, sus palabras de aliento, a pesar de la distancia, pues siempre estuvieron presentes y fueron mi mejor apoyo.

Dedico la presente tesis doctoral a mi hermana Taimy Rivero Blanco, porque nos dio a todos un ejemplo de valentía y amor durante su difícil embarazo. Considero que sin esta etapa que vivimos juntas jamás hubiese comprendido la importancia de realizar este proyecto de investigación; y para aportar un grano de arena a todo el conocimiento e incertidumbre con el que se enfrenta la comunidad sanitaria para llevar a buen puerto un embarazo.

Y a Dios, porque su tiempo es perfecto, nos muestra el camino y pone los obstáculos que sabe que podremos superar.

Resumen

Resumen

Introducción: A lo largo de la gestación, el organismo femenino atraviesa una serie de transformaciones fisiológicas destinadas a asegurar el correcto desarrollo del feto. Estas variaciones pueden derivar en complicaciones como la diabetes mellitus gestacional (DMG), la preeclampsia, la anemia gestacional por déficit de hierro (AGF) y variaciones en el peso fetal. La enfermedad periodontal, influenciada por cambios hormonales, ha emergido como un posible factor de riesgo para complicaciones gestacionales.

Hipótesis: Por tanto, se plantea la hipótesis de que la presencia o el agravamiento de la enfermedad periodontal en las mujeres embarazadas del estudio, podría ser un factor de riesgo significativo en la aparición de complicaciones durante el embarazo, así como para la salud del feto.

Objetivo: Identificar a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar enfermedad periodontal a lo largo del periodo de gestación y conocer si existe asociación entre la enfermedad periodontal y los efectos adversos más habituales del embarazo.

Metodología: Investigación de cohorte prospectiva en una muestra de 147 embarazadas seleccionadas bajo criterios específicos de inclusión y exclusión. Las embarazadas fueron examinadas periodontalmente en las semanas 12 y 32 de gestación. Se identificaron como casos de periodontitis aquellos que presentaron pérdida de inserción clínica (CAL) (vestibular-palatina) de ≥ 3 mm y una profundidad de bolsa de > 3 mm en dos o más dientes. Además, se les indicaron analíticas sanguíneas en las semanas 12, 24 y 32 de embarazo con el objetivo de recoger parámetros de bioquímica general y diagnóstico prenatal. En el modelo estadístico final se calcularon los odds ratios ajustados y sus intervalos de confianza al 95%. Todos los análisis se realizaron con el software IBM SPSS Statistics v.19.

Resultados: Presentar periodontitis al inicio de la gestación, ser obesa, tener mala higiene oral, sangrado al sondaje y presentar valores bajos de calcio sérico en la bioquímica sanguínea durante el primer trimestre, se asoció al empeoramiento de la periodontitis al final del embarazo. Además, se identificó que la gingivitis en el último trimestre se asoció en gran medida al diagnóstico de enfermedad periodontal al inicio de la gestación, al sangrado gingival y al déficit de Vit D (<30 ng/ml) durante el primer trimestre.

En cuanto a los efectos adversos durante el embarazo, fueron más frecuentes la DMG, la preeclampsia, la AGF, la rotura prematura de membranas ovulares (RPM), el bajo peso al nacer y la macrosomía. Los datos sugieren que las principales variables estudiadas en el primer trimestre asociadas a la DMG fueron la presencia de periodontitis, la concentración media de Ca y los niveles bajos de colesterol HDL. No se encontró asociación entre la preeclampsia y las variables del estado periodontal. Sin embargo, existió asociación entre el bajo peso al nacer y la gingivitis diagnosticada en el primer y tercer trimestre de gestación. La AGF presentó asociación positiva con los casos de periodontitis en el primer trimestre. Otra cuestión estudiada fue la RPM, las principales variables que se le relacionaron durante el tercer trimestre fueron la periodontitis y el colesterol HDL. Por último, el manejo activo del parto en las gestantes presentó como factores de riesgo el IMC materno y el diagnóstico de enfermedad periodontal durante el tercer trimestre del embarazo.

Conclusiones: El estado de salud oral de la gestante se deterioró a medida que avanzaba el tiempo del embarazo. La periodontitis diagnosticada en el primer trimestre constituyó un factor de riesgo para la DMG y la AGF, sin embargo solo se relacionó con la RPM en el tercer trimestre de gestación. Los bebés con bajo peso al nacer ocurrieron con mayor frecuencia en las gestantes con diagnóstico de gingivitis durante todo el embarazo. Podemos concluir que el diagnóstico de enfermedad periodontal durante el tercer trimestre del embarazo presenta asociación negativa con el protocolo de manejo activo del parto.

Palabras claves: periodontitis, gingivitis, enfermedad periodontal, diabetes mellitus gestacional, preeclampsia, rotura prematura de membranas, anemia gestacional, bajo peso al nacer, macrosomía.

Índice

Índice General

Resumen	
Introducción.....	1
Estado salud general durante el embarazo.....	1
Cambios funcionales	1
Modificaciones hematológicas.....	1
Cambios fisiológicos multiorgánicos	2
Modificaciones de la función pulmonar:.....	2
Modificaciones del sistema gastrointestinal	2
Modificaciones en el sistema cardiovascular.....	3
Modificaciones en la piel	3
Efectos adversos del embarazo.	3
Diabetes mellitus gestacional.	4
Presión arterial alta.....	4
Anemia y deficiencia de hierro.	6
Ruptura prematura de membranas.....	7
Estado de salud oral durante el embarazo	9
Fisiopatología de la enfermedad periodontal en la embarazada.....	12
La Salud Periodontal	12
La Enfermedad periodontal	13
Rol de las hormonas sexuales en la patogénesis de la enfermedad periodontal durante la gestación.	16
Relación entre la Enfermedad Periodontal y los Resultados Adversos del Embarazo	17
Justificación.....	21
Hipótesis del estudio.....	22
Objetivo General.....	15
Objetivos específicos	15
Metodología.....	16
Diseño del Estudio	16
Requisitos éticos, confidencialidad y protección de datos.....	16
Pacientes , cálculo del tamaño muestral y criterios de selección	17
Criterios de inclusión	18
Criterios de exclusión.....	18
Muestra elegible.	18

Seguimiento de los participantes.....	19
Protocolo de revisión oral.....	23
Variables estudiadas.	24
Variables de bioquímica general y proteínas específicas.....	28
Técnicas inmunoquímicas.....	28
Técnicas espectrofotométricas.....	28
Evaluación de la calidad metodológica	29
Calibración.	29
Análisis Estadístico	30
Resultados	32
Características generales de la muestra.	32
Evolución de la Enfermedad Periodontal a lo largo del embarazo.....	32
Análisis de los factores asociados al empeoramiento de la EP durante el embarazo	35
Descripción del estado de salud de la embaraza al final del seguimiento y características del parto y del recién nacido	38
Factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a los estados adversos del embarazo y a las características del parto: análisis bivariante.....	40
Factores del primer trimestre asociados a los estados adversos del embarazo y características del parto.	
Análisis multivariante.....	62
Factores del tercer trimestre asociados a los estados adversos del embarazo y características del parto.	
Análisis multivariante.....	65
Discusión.....	65
Análisis de los factores asociados a los efectos adversos del embarazo.....	71
Limitaciones del estudio.	83
Líneas futuras de investigación.....	84
Conclusiones	88
Bibliografía	91
Anexo I. Glosario de términos.....	108
Anexo II. Consentimiento Informado. Estudio PERIOEM	111
Anexo III. Aprobación Comité Local de Ética de Granada	113
Anexo IV. Cartilla maternal del Sistema Andaluz de Salud.....	114
Anexo V. Documento de recogida de información de la embarazada.....	115
Anexo VI. Exploración de la cavidad oral:	116
Anexo VII. Díptico sobre salud oral y embarazo.....	117
Publicación que avala la tesis doctoral.....	122

Índice de Tablas y Figuras.

Figura 1. Factores de riesgo de bajo peso al nacer	9
Figura 2. Determinantes de la tasa de desarrollo de la Gingivitis	15
Figura 3. Condiciones Sistémicas que provocan Enfermedades gingivales.....	15
Figura 4. Posibles mecanismos / vías biológicas que asocian la Enfermedad Periodontal y las complicaciones del embarazo.....	18
Figura 5. Embarazadas que participaron en el estudio. Diagrama de flujo.....	19
Figura 6. Seguimiento de las embarazadas.....	22
Tabla 1. Control prenatal del Servicio Andaluz de Salud.....	20
Tabla 2. Parámetros incorporados al control prenatal del SAS.....	20
Tabla 3. Variables sobre el estado de salud oral de la gestante.....	24
Tabla 4. Variables sociodemográficas y de salud general de la gestante.....	25
Tabla 5. Variables de salud gestacional y fetal.....	26
Tabla 6. Variables de bioquímica general y proteínas específicas.....	29
Tabla 7. Descripción de la muestra en el inicio del estudio según las variables sociodemográficas y el estado de salud oral y general de la gestante.	33
Tabla 8. Evolución de la enfermedad periodontal a lo largo del embarazo.	33
Tabla 9. Descripción de la enfermedad periodontal, según las características de las embarazadas.	36
Tabla 10. Análisis de los factores asociados al empeoramiento de la enfermedad periodontal durante el embarazo.	37
Tabla 11. Descripción del estado de salud de la embaraza al final del seguimiento y características del parto y del recién nacido.	39
Tabla 12. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a la diabetes gestacional.	44
Tabla 13. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a la preeclampsia.....	45
Tabla 14. Descripción de los factores de riesgo demográficos, de hábitos y de salud bucal asociados al peso del recién nacido durante el primer trimestre.	46
Tabla 15. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados al recién nacido de bajo peso.	47
Tabla 16. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados al recién nacido macrosómico.	48
Tabla 17. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a la anemia gestacional.	49
Tabla 18. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a la rotura prematura de membranas.	50
Tabla 19. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados al manejo activo del parto.	51

Tabla 20. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a la finalización del parto por vía vaginal.....	52
Tabla 21. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a la finalización del embarazo de forma no espontánea.	53
Tabla 22. Análisis multivariante para el estudio de la diabetes gestacional y las variables medidas durante el primer trimestre.....	63
Tabla 23. Análisis multivariante para el estudio de la preeclampsia y las variables medidas durante el primer trimestre.	62
Tabla 24. Análisis multivariante para el estudio del recién nacido de bajo peso y las variables medidas durante el primer trimestre.	62
Tabla 25. Análisis multivariante para el estudio del recién nacido macrosómico y las variables medidas durante el primer trimestre.	63
Tabla 26. Análisis multivariante para el estudio de la anemia gestacional y las variables medidas durante el primer trimestre.....	63
Tabla 27. Análisis multivariante para el estudio de la rotura prematura de membranas (RPM) y las variables medidas durante el primer trimestre.	64
Tabla 28. Análisis multivariante para el estudio del alumbramiento según el manejo del parto y las variables medidas durante el primer trimestre.	64
Tabla 29. Análisis multivariante para el estudio del alumbramiento según la vía de salida del bebé en el parto y las variables medidas durante el primer trimestre.	65
Tabla 31. Análisis multivariante para el estudio de la diabetes gestacional y las variables medidas durante el tercer trimestre.....	64
Tabla 32. Análisis multivariante para el estudio de la preeclampsia y las variables medidas durante el tercer trimestre.....	65
Tabla 33. Análisis multivariante para el estudio del recién nacido de bajo peso y las variables medidas durante el tercer trimestre.	65
Tabla 34. Análisis multivariante para el estudio del recién nacido macrosómico y las variables medidas durante el tercer trimestre.	65
Tabla 35. Análisis multivariante para el estudio de la anemia gestacional y las variables medidas durante el tercer trimestre.....	66
Tabla 36. Análisis multivariante para el estudio de la RPM y las variables medidas durante el tercer trimestre.	66
Tabla 37. Análisis multivariante para el estudio del alumbramiento según el manejo del parto y las variables medidas durante el tercer trimestre.....	66
Tabla 38. Análisis multivariante para el estudio del alumbramiento según la vía de salida del bebé durante el tercer trimestre.	67
Tabla 39. Análisis multivariante para el estudio de la finalización de la gestación de forma no espontánea y las variables medidas durante el tercer trimestre.....	67

Introducción



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Introducción

Estado salud general durante el embarazo

Cuando la mujer queda embarazada, todo su cuerpo se prepara para alojar al feto durante 40 semanas, que es el tiempo que transcurre desde la fecundación del cigoto hasta el parto(1). Durante este período, ocurren múltiples modificaciones en su organismo que le permiten cubrir sus necesidades metabólicas y las del bebé. Todas las modificaciones, tanto físicas como psicológicas, que suceden durante la gestación se consideran fisiológicas aunque no dejan de ser alteraciones orgánicas(2).

Estos cambios incluyen modificaciones endocrinas, inmunitarias y hormonales por el propio embarazo, lo que aumenta la susceptibilidad de la madre a diversas infecciones y problemas sistémicos, incluidas las de la cavidad bucal (3).

Cambios funcionales

Dentro de los cambios funcionales generales que tienen lugar en la embarazada durante la gestación, se pueden encontrar (3):

- Aumento de la frecuencia cardíaca.
- Aumento de la frecuencia respiratoria.
- Aumento del consumo de oxígeno y disminución del volumen respiratorio.
- Anemia fisiológica.
- Afectaciones en el metabolismo de los carbohidratos, lo que ocasiona un ascenso de los niveles de insulina, lo que se manifiesta como una diabetes gestacional.

Modificaciones hematológicas

El embarazo se asocia con cambios significativos en el perfil hemostático, que aumentan a medida que avanza la gestación. Entre estos cambios se encuentran el incremento en la actividad del fibrinógeno, así como de los factores de coagulación VII, VIII, X, XII, FWv y el cofactor de ristocetina. Este aumento



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

se atribuye a una mayor síntesis de proteínas mediada por el aumento de los niveles de estrógeno. Por tanto, el embarazo es un estado protrombótico en el que el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTTa) se acorta hasta 4 segundos en el tercer trimestre debido al aumento del factor VIII influenciado por hormonas. Sin embargo, no se producen cambios marcados en Tiempo de Protrombina (PT). Los factores de coagulación se mantienen elevados de 8 a 12 semanas después del parto.

Los niveles y la actividad de la proteína C-reactiva (PCR) y la Antitrombina (que disminuyen durante el trabajo del parto y vuelven a aumentar poco después de que este termine) no cambian y se mantienen dentro del mismo rango, al igual que en las mujeres no embarazadas de edad similar. Por otro lado, los niveles de proteína S-total y libre disminuyen progresivamente con el avance de la gestación (4).

Según algunos estudios, los parámetros hematológicos y bioquímicos presentan una disminución global significativa excepto en el caso de los glóbulos blancos, volumen corpuscular medio, capacidad de unión del hierro a la ferritina, ácido úrico, triglicéridos, colesterol y fosfatasa alcalina , que ven incrementados sus valores (5).

Cambios fisiológicos multiorgánicos

En la mujer embarazada también se producen cambios fisiológicos a nivel multiorgánico. Estas alteraciones son las siguientes:

- *Modificaciones de la función pulmonar:*

Durante el embarazo, la reserva de oxígeno disminuye significativamente, lo que expone a la madre y al feto al riesgo de hipoxia. Esta disminución en la reserva de oxígeno se debe fundamentalmente al incremento de su consumo, de un 15% a un 20% aproximadamente este incremento se relaciona con el aumento del ritmo respiratorio (hiperventilación fisiológica) y a la reducción de la capacidad funcional residual, ya que el diafragma se desplaza coronalmente unos 3-5 cm (3)(6).

- *Modificaciones del sistema gastrointestinal*

Durante el embarazo, se produce un incremento en la producción de jugo gástrico y una disminución de la motilidad gástrica e incompetencia del esfínter gastroesofágico. Estos cambios explican la mayor incidencia de reflujo esofágico, lo que aumenta el riesgo de neumonía por aspiración en pacientes



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

embarazadas tratadas bajo anestesia general o sedación durante el preoperatorio (3)(6).

• *Modificaciones en el sistema cardiovascular*

Durante el embarazo tiene lugar un aumento del volumen sanguíneo total entre un 25% y un 45% (1600 ml), junto con un aumento del trabajo cardíaco y del pulso. Esto puede producir la aparición de soplos y taquicardias fisiológicas. La tensión arterial disminuye de forma temprana en el primer trimestre y aumenta de forma gradual durante la segunda parte del embarazo, recuperando valores normales al final de la gestación.

La presencia del útero grávido produce un aumento de la presión intraabdominal. Además, el diafragma asciende, lo que provoca la elevación y rotación hacia delante del corazón acercándolo a la pared costal horizontalmente. Estos cambios en la posición del corazón pueden acarrear modificaciones del trazado del electrocardiograma (3)(6).

• *Modificaciones en la piel*

La influencia de las hormonas del embarazo produce múltiples modificaciones en la piel. Entre las más comunes se encuentran: el prurito que se acentúa conforme avanza la gestación; y las alteraciones pigmentarias, siendo el cloasma o melasma la más frecuente.

Son frecuentes las estrías en personas de piel clara, localizadas principalmente en el abdomen, alrededor del ombligo y en las mamas. Estas no solo se deben a la distensión de la piel, sino también a factores hormonales. También puede manifestarse el Hirsutismo en el 90% de las gestantes, lo que desaparece después del parto (7).

Efectos adversos del embarazo.

Algunas embarazadas presentan problemas de salud durante la gestación haciendo que el embarazo sea de alto riesgo. Estas complicaciones pueden afectar a la salud materna, a la del feto o a la de ambos.

Algunas complicaciones frecuentes del embarazo son, entre otras, las siguientes:



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Diabetes mellitus gestacional (DMG).

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) se caracteriza por la intolerancia a la glucosa que aparece por primera vez durante el embarazo (generalmente detectada al final del segundo o principios del tercer trimestre (8)(9). La DMG se enmarca entre las complicaciones más prevalentes del embarazo. La Federación Internacional de Diabetes estimó que la DMG afecta, aproximadamente en Europa, al 7,8% y el 14,0% de los embarazos en todo el mundo, lo que representa 20 millones de nacimientos al año (10).

Esta patología presenta múltiples factores de riesgo. Entre ellos se encuentran la obesidad, los antecedentes familiares y previos de DMG, la edad avanzada de la gestante y el síndrome de ovario poliquístico, entre otros (11). También se ha propuesto que la inflamación sistémica crónica juega un papel importante en la resistencia a la insulina, lo que influye en la aparición de la DMG (12).

Otro aspecto importante es que la DMG puede provocar un aumento del peso fetal (macrosomía), con lo que se desencadenan una serie de complicaciones para la embarazada, como el sangrado cuantioso después de dar a luz, los desgarros en el canal del parto cuando el nacimiento se lleva a cabo por vía vaginal o por la necesidad de un alumbramiento por cesárea ante la imposibilidad de parir un bebé grande (13). Por otro lado, los bebés de embarazadas que padecieron DMG pueden tener problemas respiratorios, ictericia, hipoglucemias neonatales y mayor riesgo de muerte fetal. Además los bebés macrosómicos pueden sufrir traumatismos o distocia de hombros durante el parto vaginal y necesitarán más cuidados especiales en las primeras horas tras el nacimiento (11)(13).

A pesar de que la DMG desaparece después del parto, con el diagnóstico de esta patología se consigue identificar a un grupo de mujeres y su descendencia que tendrán mayor riesgo de diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular después del parto (8). Por tanto, el aumento de la incidencia de la DMG también supone un peso financiero importante y merece mayor atención por parte de la comunidad sanitaria.

Presión arterial alta.

Dentro de los trastornos hipertensivos del embarazo se enmarcan la hipertensión gestacional, la preeclampsia y la eclampsia (14). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) estas alteraciones



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

constituyen una causa significativa de morbilidad, discapacidad a largo plazo y muerte materna y fetal.

Tal es así, que representan el 14% de todas en el mundo (15).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) define que una embarazada presenta hipertensión arterial alta inducida por el embarazo (HTAIE) cuando su tensión arterial diastólica es \geq 90 mm Hg o la tensión arterial sistólica es \geq 140 mm Hg, después de las 20 semanas de gestación; tomadas en dos ocasiones separadas al menos cuatro horas, siendo ésta previamente normotensa (16)(17). Esta patología dificulta el paso de la sangre hacia la placenta, lo que disminuye el aporte de nutrientes y oxígeno al feto. Esta reducción del flujo sanguíneo puede enlentecer el crecimiento fetal y aumentar el riesgo para la madre de un parto prematuro (18). La presión arterial alta, cuando no se controla, puede provocar también daños en los riñones de la embarazada y elevar así el riesgo de padecer preeclampsia. Aunque la HTAIE suele desaparecer después del parto, según la literatura científica, puede aumentar el riesgo de desarrollar presión arterial alta en el futuro (19).

Por otro lado, la preeclampsia puede presentarse durante el embarazo o después del parto y se diagnostica cuando se manifiesta la hipertensión después de la semana 20 de gestación. Esta patología se considera un síndrome acompañado de la tríada clásica de hipertensión, proteinuria y síntomas como hinchazón/edema en manos y cara (20)(19). La sintomatología acompañante comprende la proteinuria, la lesión renal aguda (creatinina \geq 90 $\mu\text{mol/L}$; 1 mg/dL), el daño hepático (alanina aminotransferasa elevada o aspartato aminotransferasa $>$ 40 UI/L) con o sin dolor abdominal en el cuadrante superior derecho o epigástrico. También complicaciones neurológicas (como eclampsia, estado mental alterado, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, dolores de cabeza intensos y escotomas visuales persistentes) y complicaciones hematológicas (disminución del recuento de plaquetas $<$ 150.000/ μL , coagulación intravascular diseminada, hemólisis) (17). Finalmente la preeclampsia provoca una disfunción úteroplacentaria con restricción del crecimiento del feto, anomalías en la onda Doppler de la arteria umbilical o la muerte fetal (17).

Debido al peligro de esta complicación en el embarazo, son múltiples los estudios que se llevan a cabo para identificar los factores de riesgo que puedan estar más implicados, con el fin de modificarlos o establecer la vigilancia médica de estas gestantes. Estos son los antecedentes personales de preeclampsia, antecedentes de embarazo múltiple, obesidad materna, hipertensión previa y durante la



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

gestación, la diabetes mellitus y el síndrome antifosfolípido (21). Además, puede ser más frecuente la preeclampsia en aquellas embarazadas nulíparas, también cuando la gestante ha logrado el embarazo por algún procedimiento de reproducción asistida, la enfermedad renal crónica y por último la edad materna avanzada (> 35 años) (22).

La preeclampsia, por tanto, es una afectación multisistémica grave que padecen las embarazadas y cuya causa exacta aún es desconocida (23). Por ello, es importante su detección y un seguimiento médico de la gestante hipertensa.

Anemia y deficiencia de hierro.

Según apreciaciones de la OMS el 56% de las mujeres embarazadas en los países en desarrollo y el 18% de las mujeres de los países industrializados padecen anemia (24). Esta patología es la enfermedad más prevalente durante la gestación e incrementa la morbilidad materna, fetal y del recién nacido. Es debida a la hemodilución y al aumento de los requerimientos férricos a partir de la sexta semana del embarazo. (25)(26)(27).

En España la Sociedad de Hematología y Hemoterapia (SEHH) define la anemia gestacional cuando el nivel de hemoglobina es menor de 11 g/dL en el primer y tercer trimestres y menor de 10,5 g/dL en el segundo (25). Por otro lado, esta afección se considerará como una anemia ferropénica cuando la ferritina sérica sea menor de 30 $\mu\text{g/L}$ durante la gestación debido al déficit de hierro por pérdidas de sangre, trastornos de absorción o carencias en la dieta (25)(28).

Son diversos los factores de riesgo que predisponen a la gestante a la anemia gestacional. Entre ellos destacan un control prenatal inadecuado, la edad materna, malos hábitos alimentarios, las enfermedades gastrointestinales, las hemorragias por enfermedades crónicas, las infecciones, la ingesta de antiácidos y la falta de micronutrientes. Además, en los últimos tiempos se han propuesto como factores predisponentes los embarazos múltiples y el tiempo entre estos, es decir, el intervalo intergenésico (menor a 2 años o mayor a 5 entre cada nacido vivo) (29)(30).

El diagnóstico de la anemia es de vital importancia, pues si no es correcto aumenta el riesgo de un parto prematuro, un crecimiento intrauterino retardado e incluso muerte fetal intrauterina, sobre todo cuando el nivel de hemoglobina es menor de 9 g/dL (25)(31). Según la literatura la deficiencia de hierro puede aumentar el riesgo de infecciones maternas, y dañar a los eritrocitos y a la unidad



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

fetoplacentaria. Por otro lado, una hemoglobina baja puede tener repercusiones en el estrés oxidativo materno y fetal (32). Otros autores afirman, además, que la hipoxia crónica causada por la anemia y el ascenso de las concentraciones séricas de norepinefrina producto de un déficit de hierro, provocan la estimulación de la síntesis de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esta hormona se describe como un factor de riesgo importante para el parto prematuro, la hipertensión, la preeclampsia y la ruptura prematura de membranas (33). Por todo lo anterior, el especialista debe valorar los niveles de hierro y hemoglobina en la embarazada e indicar el suplemento en los casos oportunos.

Ruptura prematura de membranas.

La literatura científica define que la rotura prematura de membranas (RPM) ocurre antes del inicio espontáneo del parto cuando la presión intrauterina vence la resistencia de las membranas (34). Se establece que la RPM a término (37 semanas de gestación o más) se produce en el 8% de los casos, mientras que la pretérmino (antes de las 37 semanas) es menos frecuente y ocurre solo en el 2-4% de las embarazadas (35).

Según la Sociedad Andaluza de Ginecología y Obstetricia (SAGO) las membranas ovulares tienen función protectora ante posibles infecciones ascendentes desde el tracto genital inferior. Así pues, la RPM aumenta significativamente el riesgo materno y perinatal de infección y prematuridad (36). En cuanto a las complicaciones de las gestantes se encuentran la corioamnionitis clínica, el desprendimiento prematuro de la placenta, la infección postparto y, con menor frecuencia, la sepsis materna. Las complicaciones neonatales son la dificultad respiratoria, la sepsis neonatal, la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante, el compromiso neurológico y el riesgo de compresión del cordón en casos de anhidramnios (36).

La RPM se puede producir de forma iatrogénica por el personal sanitario o de manera espontánea. En el caso de esta última, los factores de riesgo son las alteraciones de las propiedades químicas de las membranas por la acción de la interleucina 6 (IL-6) y la presencia de infecciones intraamnióticas subclínicas, como posibles factores etiológicos (37)(38).

Esta complicación del embarazo eleva el índice de morbilidad y mortalidad perinatal de la población general. Por ello, su tratamiento consiste entre prolongar el período de latencia para propiciar la



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

madurez fetal o en interrumpir la gestación para evitar otras complicaciones relacionadas con la infección, las hemorragias maternas, las malformaciones estructurales o el compromiso neurológico fetal (39).

Bajo peso al nacer y Macrosomía.

La OMS define al neonato de bajo peso al nacer (BPN) como aquel con un peso inferior a 2500 gramos, mientras que la macrosomía se refiere a los recién nacidos con un peso mayor de 4.000 gramos o superior al percentil 90 según su edad gestacional (40)(41).

Estos neonatos representan un problema importante de salud pública en todo el mundo; se estima que entre un 15% y un 20% de los niños nacidos presentan BPN, es decir, más de 20 millones de neonatos al año (42). Por otro lado, la prevalencia de niños con macrosomía varía del 4 al 16% (41)

Ambos casos, el bajo peso al nacer y la macrosomía tienen consecuencias que se relacionan con una mayor morbilidad, como mortalidad infantil y materna. El nacimiento de un niño con BPN implica un riesgo elevado de muerte postnatal, pues puede sufrir alteraciones del sistema inmunológico y presentar mayor incidencia de enfermedades crónicas, como la diabetes y las cardiopatías (43). También, se ha reportado que los bebés con BPN tienen más posibilidades de presentar problemas de déficits cognitivos, retrasos motores, parálisis cerebral, así como dificultades en el comportamiento (40).

Los nacimientos de niños con BPN representan un indicador de salud pública para medir el bienestar materno, la prestación de servicios de sanitarios, el nivel de pobreza del lugar y la salud reproductiva en una población. El BPN es el predictor más importante de muerte infantil en el primer mes de vida (44). Ante lo cual, se deben tener presentes los siguientes factores de riesgo que se exponen en la **Figura 1** (45).

El estudio de la enfermedad periodontal ha cobrado importancia en los últimos años, al parecer por la asociación positiva de esta patología como factor de riesgo para el BPN (46)(47). Las investigaciones apuntan a que la elevación de los mediadores inflamatorios prostaglandina E-2 (PGE2) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α) pudieran estar implicados en su etiología (45).



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Factores de riesgo de bajo peso al nacer:

- Desnutrición materna.
- Intervalos cortos entre nacimientos (menor de 2 años).
- Embarazos múltiples: gemelares, trillizos.
- Alteraciones en la placenta y el cordón umbilical.
- Sangrado vaginal.
- Aumento de la α -fetoproteína.
- Anomalías congénitas fetales.
- Hipertensión gestacional.
- Diabetes gestacional.
- Anemia.

Infecciones

Toxoplasma.
Rubéola.
Citomegalovirus.
Herpes simple.
Chlamydia.

VIH

Enfermedad periodontal.

Figura 1. Factores de riesgo de bajo peso al nacer

Por otro lado, el nacimiento de un feto macrosómico presenta mayores dificultades para la madre, entre las que se encuentran la prolongación del trabajo del parto, hemorragias posparto, lesiones genitales cuando el nacimiento es por vía vaginal, así como el incremento del número de partos quirúrgicos para preservar tanto la vida materna como fetal. Además, que el feto puede presentar asfixia perinatal y traumatismos en los hombros (43)(48).

Las complicaciones derivadas del embarazo provocan un efecto negativo para la gestante y su neonato. Su estudio merece especial atención por el impacto que generan en la familia y en la sociedad.

Estado de salud oral durante el embarazo

La cavidad bucal no está exenta de variaciones fisiológicas y patológicas durante la gestación. Estas modificaciones se asientan en los dientes, sus tejidos de soporte y sostén así como la mucosa oral. Dichos cambios se ven potenciados a medida que avanza el embarazo, principalmente debido a alteraciones hormonales. Entre esos cambios, se hallan:



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

- Caries dental. El embarazo no constituye una causa de aparición de la caries dental , aunque existe la creencia popular de que con cada embarazo se pierde un diente, debido a la desmineralización o intercambio del calcio entre la madre y el feto. Sin embargo, esto no es cierto. Está comprobado en la literatura científica que el esmalte tiene un intercambio mineral muy lento y conserva su contenido mineral durante toda la vida. Además, el calcio presente en los dientes de la madre permanece estable en forma de hidroxiapatita y carente de estructuras vasculares, lo que impide la circulación y el intercambio mineral sistémico.
La caries puede verse influida por la xerostomía e hiposalivación fisiológica, como resultado de alteraciones en la composición salival y en la flora oral. Durante el embarazo ocurren cambios en el estilo de vida, tales como la disminución del cepillado dental, náuseas y vómitos (debido al aumento de gonadotropina en el primer trimestre), una mayor tendencia a ingerir alimentos ricos en hidratos de carbono y las comidas a deshoras. Todo ello contribuye al depósito de placa en la superficie dentaria, lo que, a su vez, da lugar a la proliferación de microorganismos cariogénicos (2)(6)(49).
- Erosión del esmalte (perimilolisis). El ácido gástrico que contienen los vómitos repetidos asociados a náuseas matutinas o reflujo gastroesofágico, erosionan la superficie del esmalte de los dientes y afectan con mayor frecuencia a los dientes del sector anterior y a las caras palatinas de los posteriores(2)(6)(49).
- La xerostomía fisiológica es frecuente durante la gestación. Es debida a los cambios hormonales y al uso de determinada medicación (antiespasmódicos, antidepresivos o antihistamínicos) (2)(6)(49).
- Ptialismo/Sialorrea: La excesiva secreción de saliva es un síntoma raro en las mujeres embarazadas. Suele aparecer a las dos o tres semanas de gestación y desaparece al final del tercer trimestre (50).
- Épulis fissuratum/Granuloma del embarazo/Épulis gravídico/Tumor del embarazo. Es una tumoración benigna, histológicamente similar al granuloma piógeno. Se localiza en zonas afectadas por gingivitis inflamatoria y la presencia de placa en el vestíbulo del maxilar superior. En su aparición influye el aumento de estrógenos y de progesterona. Es generalmente



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

asintomático de base pediculada o sésil y constituye una tumoración blanda. Suele aparecer en las papillas interdentarias. El color varía de rojo púrpura a azul oscuro según la vascularización y el grado de estasis venoso de la lesión. Con frecuencia sangran al tocarlos y tienden a recidivar. Además, puede presentar ulceraciones en la superficie recubiertas por un exudado amarillento. Esta lesión se manifiesta en el segundo trimestre y puede alcanzar un tamaño de hasta de 2 cm. En los casos que presentan una excesiva hemorragia, ulceración o impedimento importante de la masticación, se recomienda realizar la escisión quirúrgica preferentemente durante el segundo trimestre. Por lo general, la lesión remite tras el parto (2)(6)(49).

- Movilidad dental. Puede ser generalizada. Este cambio probablemente esté relacionado con el grado de enfermedad periodontal que altera el aparato de inserción. Esta condición generalmente se revierte después del parto (6)(50).
- Otras lesiones bucales. Edema difuso y Estomatitis hemorrágica, afección de la articulación temporomandibular (ATM) causadas por pérdidas dentarias, maloclusiones o de obturaciones mal terminadas. (2)(49).
- Gingivitis gravídica. Suelen afectar con mayor frecuencia a los grupos dentarios anteriores en las superficies vestibulares e interproximales. Clínicamente se caracteriza por un color rojo rutilante de la encía marginal y de las papillas interdentales. El tejido se presenta edematoso con una textura superficial lisa, brillante y con tendencia a sangrar fácilmente. En algunos casos, puede dar lugar a la formación de pseudobolsas periodontales. Esta afección se relaciona con factores locales como el incremento de los niveles de estrógenos y de progesterona que acarrean un aumento de la vascularización de la encía, con proliferación capilar y un aumento de la permeabilidad local. Esto conlleva una mayor susceptibilidad de los tejidos frente a los irritantes locales, como pueden ser la placa bacteriana, el sarro, las caries no tratadas, la ausencia de puntos de contacto, la mala higiene bucal, los cambios dietéticos y la alteración en los horarios de la ingesta (2)(51)(52).
- Enfermedad periodontal. Las hormonas sexuales constituyen factores modificadores que pueden influir en la patogenia de la enfermedad periodontal. Durante el embarazo aumenta



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

la secreción de la progesterona y del estrógeno. El incremento de la progesterona favorece la permeabilidad vascular, el aumento del fluido crevicular, el edema gingival y la producción de prostaglandinas, que resulta en inflamación gingival.

El alto nivel hormonal también altera la queratinización del epitelio y la matriz del tejido conjuntivo. Estos cambios, junto con la mayor permeabilidad vascular, conducen a una respuesta exagerada ante la placa bacteriana y la supresión de la respuesta del sistema inmunitario contra la placa (3)(53)(54).

Durante el embarazo, la placenta también secreta la hormona relaxina, cuya función principal es facilitar el nacimiento al madurar el cuello uterino y prepararlo para el parto. Sin embargo, esta hormona también actúa sobre las articulaciones y el ligamento periodontal, provocando movilidad dentaria y favoreciendo el depósito de placa bacteriana entre la encía y el diente, lo que facilita su inflamación (55). Esta movilidad no produce pérdida de la inserción dentaria, no precisa tratamiento y remite posparto.

Finalmente, se ha comprobado también que estos cambios hormonales promueven la colonización bacteriana por numerosas especies de microorganismos (2)(56), lo que puede llevar a una disbiosis oral fruto de patologías, como la enfermedad periodontal anteriormente comentada.

Fisiopatología de la enfermedad periodontal en la embarazada

La Salud Periodontal

La Nueva Clasificación del World Workshop de 2017 aborda la definición de salud periodontal. Se define como la presencia de menos de un 10% de localizaciones con sangrado al sondaje y profundidades de sondaje de ≤ 3 mm. Esta condición de salud periodontal se puede cumplir tanto en un periodonto intacto como en un periodonto reducido. El periodonto intacto no tiene pérdida de inserción, mientras que el reducido muestra una pérdida de inserción evidente; esta no debe ser superior a 4 mm en ninguna localización para que se considere como sujeto periodontalmente sano. En condiciones de salud periodontal, no se observa sangrado al sondaje (BOP, por sus siglas en inglés "bleeding on probing"), ya que su presencia indicaría enfermedad periodontal (57).



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

La Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal (EP) es una condición inflamatoria crónica común e infecciosa. En su evolución, cuando la inflamación se limita a los tejidos blandos, esta condición se denomina gingivitis. Sin embargo, cuando el área afectada se extiende al tejido conectivo y el hueso que rodea el diente, se conoce como periodontitis (58)

Habida cuenta la historia natural de la Enfermedad periodontal, su inicio se corresponde con la gingivitis. Esta puede ser inducida por biopelícula de placa dental o no.

La gingivitis inducida por biopelícula se define como una lesión inflamatoria resultante de interacciones entre la biopelícula de placa dental y la respuesta inmunoinflamatoria del huésped. Esta lesión permanece contenida dentro de la encía y no se extiende al cemento, al ligamento periodontal ni al hueso alveolar. Por lo tanto, no afecta más allá de la unión mucogingival y es reversible al reducir los niveles de placa dental.

En función de ello, esta afección se puede clasificar en las siguientes categorías (57):

- Gingivitis en el periodonto intacto
- Gingivitis en el periodonto reducido de un paciente sin periodontitis (son los pacientes con recesión gingival o alargamiento coronario).
- Gingivitis en el periodonto reducido de un paciente con periodontitis tratada con éxito.

Para inducir la inflamación gingival y provocar su progresión, tanto local como generalizada en la boca deben intervenir factores de riesgo locales o predisponentes y factores de riesgo sistémicos o modificadores. Estos elementos varían entre los individuos (**Figura 2**) (57).

Las Gingivitis no inducidas por el biofilm constituyen, en muchas ocasiones, manifestaciones orales de condiciones sistémicas, ya sean patológicas o fisiológicas. Estas no se resuelven después de la eliminación de la placa, aunque la gravedad de las manifestaciones clínicas en muchas circunstancias depende de la acumulación de placa y de la higiene oral (**Figura 3**) (57)(59)(60). Cuando la Gingivitis evoluciona en el tiempo y las condiciones de la higiene oral no son las adecuadas, la enfermedad periodontal puede evolucionar hacia una etapa crónica. Esta nueva etapa se conoce como Periodontitis.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

La Periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada con biopelículas de placa disbiótica. Se caracteriza por la destrucción progresiva del aparato de soporte del diente. Sus características principales incluyen la pérdida del soporte del tejido periodontal, lo que se expresa a través de la pérdida de inserción clínica (CAL, de las siglas en inglés “Clinical Attachment Loss”), la pérdida ósea alveolar, la presencia de bolsas periodontales y el sangrado gingival (61). Constituye una inflamación mediada por el huésped y, según la fisiopatología, se han identificado tres formas claramente diferenciadas: Periodontitis, Periodontitis necrosante y Periodontitis como manifestación directa de enfermedades sistémicas (62). En el World Workshop de 2017, se alcanzó un consenso de cómo abordar la Periodontitis con fines clínicos y científicos. Hasta entonces, existían múltiples clasificaciones y no había una unidad de criterio dentro de la comunidad científica. Por ello, se definió una nueva clasificación para esta enfermedad, permitiendo la descripción del cuadro clínico con base en dos parámetros principales: el grado y la etapa.

Las etapas de la enfermedad se definieron por la gravedad de su presentación, evaluada mediante el nivel de pérdida de inserción clínica interdental, la pérdida ósea radiográfica y la pérdida de dientes. Además se consideran el análisis de la complejidad, su extensión y su distribución dentro de la cavidad oral. En cuanto al Grado de la Periodontitis a partir de la nueva descripción, se proporcionan al clínico datos adicionales sobre las características biológicas de la enfermedad. Estos datos incluyen la evidencia o el riesgo de progresión rápida directa o indirecta, la respuesta al tratamiento y los efectos en la salud sistémica (61).

La periodontitis constituye un problema de salud pública prioritario debido a su alta prevalencia. Esta enfermedad afecta negativamente tanto a la función como la estética dental. Además, perturba la calidad de vida del paciente, debido al edentulismo y a la disfunción masticatoria. También incrementa los costos del tratamiento dental y tiene un impacto negativo plausible en la salud general.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

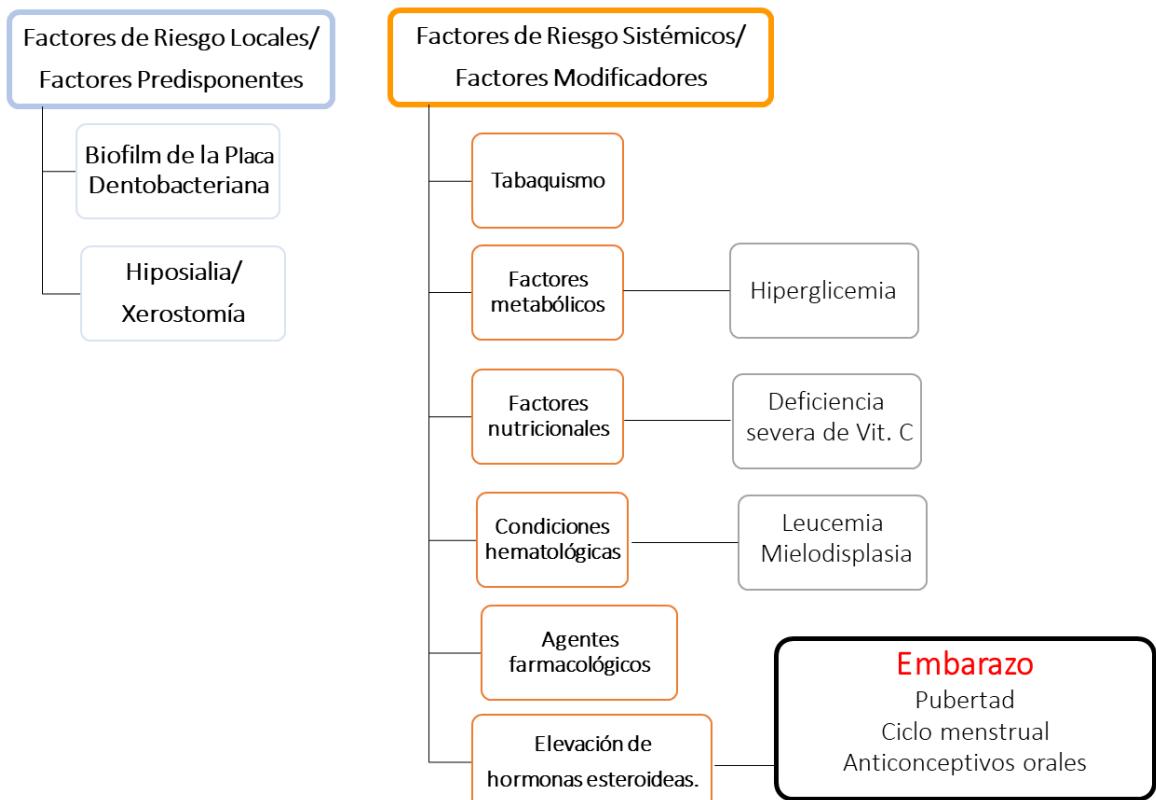


Figura 2. Determinantes de la tasa de desarrollo de la Gingivitis

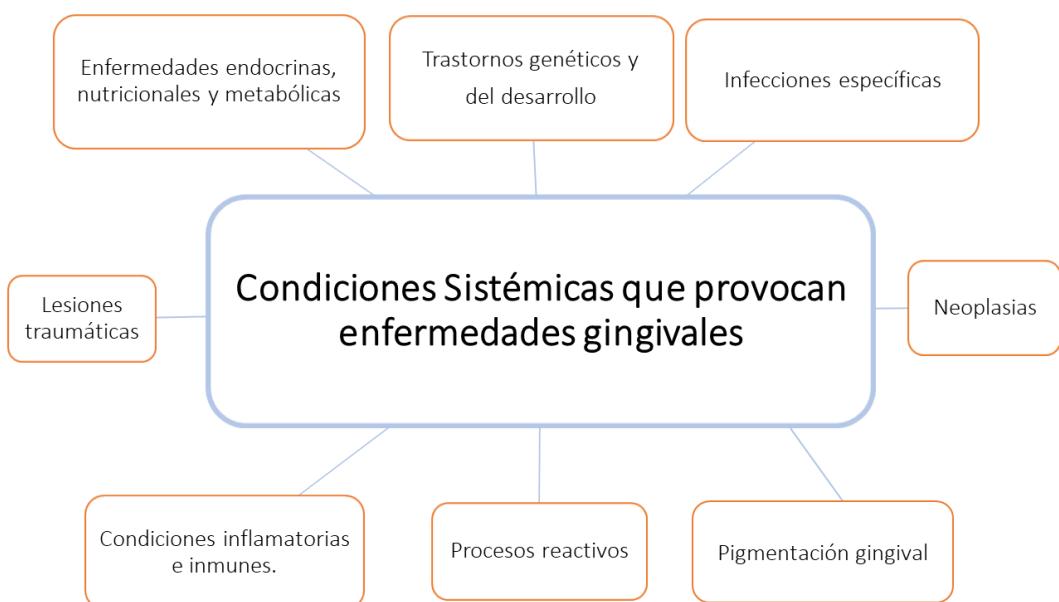


Figura 3. Condiciones Sistémicas que provocan Enfermedades gingivales



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Rol de las hormonas sexuales en la patogénesis de la enfermedad periodontal durante la gestación.

Durante el embarazo, las gestantes secretan grandes cantidades de hormonas esteroideas, como el estradiol (20 mg/día), el estriol (80 mg/día) y la progesterona (300 mg/día). La inflamación gingival producida por la acumulación de placa y por el aumento hormonal en el segundo y tercer trimestre de embarazo se conoce como gingivitis del embarazo. También aumenta la profundidad y el sangrado al sondaje, así como el fluido gingival (3)(63).

El mecanismo de acción mediante el cual estas hormonas provocan la inflamación gingival no es del todo conocido. Según la literatura consultada, su acción se produce a través de su unión a receptores intracelulares específicos, pertenecientes a la superfamilia de los factores de transcripción de ligandos activos, que regulan el crecimiento celular, la diferenciación y el desarrollo. En el tejido gingival, existen receptores para los estrógenos y la progesterona, localizados en la capa basal y espinosa del epitelio gingival, en los fibroblastos del tejido conectivo, en las células endoteliales y en los pericitos de los capilares de la lámina propia (64)(65). La respuesta de los tejidos a las hormonas sexuales femeninas depende del tipo de hormona circulante, de la proporción de estrógeno/progesterona, así como de la concentración tisular de la hormona (65). Entre los cambios más relevantes asociados con esta respuesta hormonal se incluyen los siguientes (3):

- Alteraciones del sistema microcirculatorio producidas por las hormonas estrógeno, progesterona y gonadotropina como el hinchaón de las células endoteliales, el aumento de la adhesión de las plaquetas, la disruptión de los leucocitos a las paredes de los vasos, la formación de microtrombos y la proliferación vascular.
- Afectación de las peroxidasa salivales por parte del estrógeno, lo cual puede cambiar el potencial de oxidación-reducción.
- Cambios en las respuestas vasculares y la renovación del tejido conectivo en el periodonto por parte del estrógeno, la progesterona y los mediadores inflamatorios.
- Aumento en la proporción de bacterias anaeróbicas y aeróbicas como *Bacteroides melaninogenicus*, *Prevotella intermedia* y *Porphyromonas gingivalis*.
- Reducción de la actividad antimicrobiana de los neutrófilos periféricos lo que provoca el aumento de la inflamación gingival durante el embarazo.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Relación entre la Enfermedad Periodontal y los Resultados Adversos del Embarazo

La relación entre la Enfermedad Periodontal y el embarazo es bidireccional. Como observamos anteriormente la gestación a través de sus modificaciones químicas y físicas, aunque sean fisiológicas, inciden sobre la cavidad oral al exacerbar la respuesta inflamatoria y provocar la aparición o el agravamiento de la enfermedad periodontal. El embarazo induce también alteraciones sobre la superficie dentaria, la fisiología salival y juega un papel importante en la proliferación de entidades patológica propias de esta etapa como es el *épulis fissuratum*.

La influencia de la Enfermedad Periodontal sobre la gestación se publicó por primera vez en 1996 (66)(67). Desde entonces, su relación ha sido una de las premisas en la investigación dental y hasta el momento parece ser que la enfermedad periodontal podría ser considerada un factor de riesgo independiente para los resultados adversos del embarazo (67). Dicho vínculo se ha sustentado más recientemente a través de dos hipótesis propuestas por la Federación Europea de Periodoncia y la Academia Americana de Periodoncia, en donde se definen las vías directa e indirecta que pueden mediar en la relación entre la enfermedad periodontal y los resultados adversos del embarazo y el parto (68)(69). (**Figura 4**).

1. Vía directa:

- Los microorganismos orales o sus componentes alcanzan la unidad fetoplacentaria por diseminación hematogena desde la cavidad oral.

2. Vía indirecta:

- Los mediadores inflamatorios localmente producidos en los tejidos periodontales, por ejemplo, PGE2 y el TNF- α , circulan a través del torrente sanguíneo hasta la placenta.
- Los mediadores inflamatorios o los componentes microbianos circulan hacia el hígado potenciando aquí la producción de citoquinas, así, la interleucina-6 (IL-6) y la respuesta de la proteína C-reactiva (PCR), que luego actuará sobre la unidad placentaria fetal.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

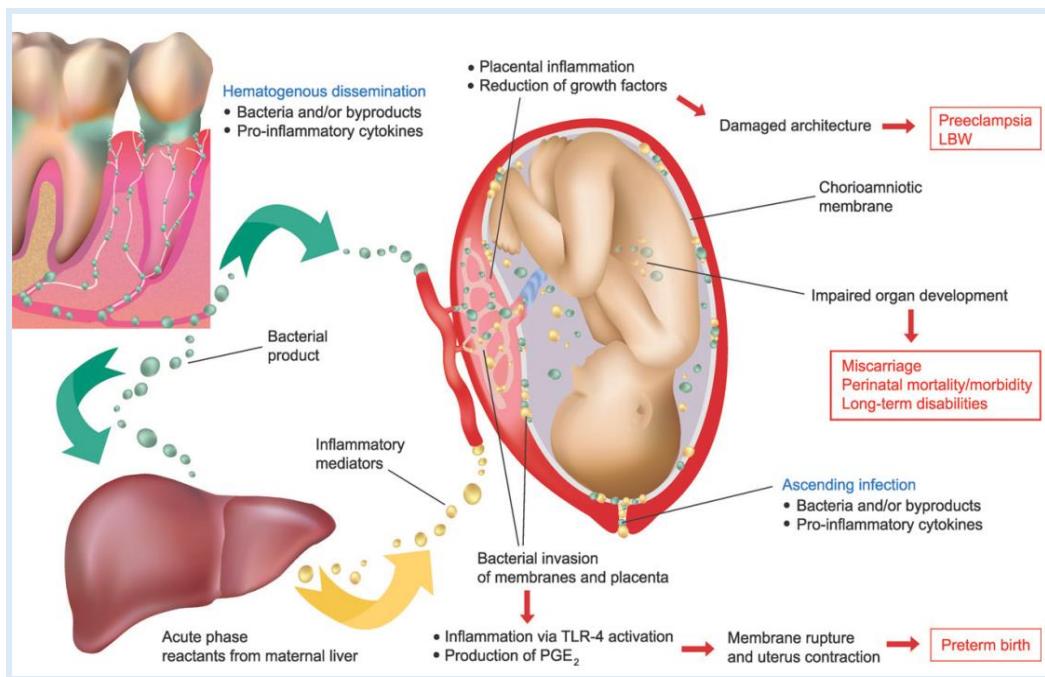


Figura 4. Posibles mecanismos / vías biológicas que asocian la Enfermedad Periodontal y las complicaciones del embarazo (70).

Según la vía directa, los patógenos periodontales, mediante los factores de virulencia como los lipopolisacáridos (LPS), las proteasas y sus toxinas, pueden llegar al torrente sanguíneo a través del epitelio ulcerado de la bolsa periodontal y establecerse directamente en la placenta.

Dentro de estos patógenos se halla el *Fusobacterium nucleatum*, bacterias que presentan hemaglutinina Fap2 que actúa como una adhesina que favorece la colonización en la placenta y contribuye a evitar la respuesta inmunitaria del huésped (67)(71). También son relevantes las *Porphyromonas gingivales*, ya que a través de las proteasas de gingipaína consiguen llegar a localizaciones extraorales como pueden ser el líquido amniótico y la placenta (71)(72)(73). La colonización de estos microorganismos provoca respuestas inflamatorias localizadas que tienen como consecuencia la prematuridad y otros resultados adversos en el embarazo y el parto. Lo que se evidencia en los estudios, en los que los microorganismos como *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *la Prevotella intermedia*, han sido aislados en el líquido amniótico de mujeres con parto prematuro (PP) (52)(74).

Sin embargo, en la vía indirecta, los mediadores inflamatorios del periodonto, como las interleucinas (IL-1 β , IL-6), la PGE2, el TNF- α , el ligando de receptor activador para el factor $\kappa\beta$ (RANKL), la PCR y las



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

metaloproteinasas de la matriz (MMP) (MMP-8, MMP-9 y MMP-13) pueden ingresar en la sangre y ampliar aún más los niveles de inflamación sistémica. El resultado final de ambas vías es una respuesta inmune inflamatoria o la supresión de los factores de crecimiento locales en la unidad feto-placentaria (62)(68)(71), lo que da lugar a diferentes efectos adversos del embarazo.

La literatura científica no es clara en cuanto a que las gestantes con peor estado periodontal sean más propensas a presentar DMG (75). Investigadores como Chaparro et al. (76) exploraron la asociación entre las concentraciones de MMP-8 y -9 en el fluido gingival de las gestantes diabéticas con periodontitis; encontraron que los niveles de los mediadores inflamatorios eran significativamente altos al inicio del embarazo de las embarazadas diabéticas. Para Estevez-Llorens et al. (75) sus resultados también sugieren la existencia de una asociación entre la DMG y la enfermedad periodontal. Sin embargo Dasanayake AP et al. (77) en un estudio prospectivo con 265 embarazadas, no encontraron una relación estadísticamente significativa entre la incidencia de DMG y la EP. Tampoco Esteves Lima RP et al. (78), aunque en su publicación reflejaron una alta prevalencia de periodontitis entre los casos y los controles, no constataron una asociación positiva entre la EP y DMG.

Por otro lado, Bogges et al. (79) en su estudio de cohorte concluyeron que la relación entre la enfermedad periodontal y el riesgo de desarrollar preeclampsia era posible si se tenía en cuenta la capacidad de la EP de causar daño al endotelio vascular. Por su parte, Huang Xi. et al.(80) plantearon que los patógenos periodontales podían llegar a la región placentaria y producir una respuesta inflamatoria con la subsiguiente disfunción endotelial y el comienzo de la preeclampsia. Barak S. et al. (81) identificaron la presencia de patógenos periodontales (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*) en la placenta humana, con lo que sugirieron que las bacterias periopatógenas podían contribuir a la patogénesis de la preeclampsia. También Contreras A. et al. (82) demostraron que la periodontitis y la presencia de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Eikenella corrodens* se asociaban significativamente con la preeclampsia de las gestantes. Teniendo en cuenta los anteriores resultados, Cáceres Alvear AS et al. (83) publicaron que la asociación entre EP y la preeclampsia se basaba en la diseminación de patógenos periodontales en los tejidos deciduales mediante una bacteriemia transitoria. Así pues, es biológicamente plausible que las infecciones periodontales puedan jugar un papel en la etiología multifactorial de la preeclampsia si se aceptan los



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

resultados anteriores. Sin embargo las discrepancias en esta cuestión son evidentes, pues para Khader YS et al. (84) no existe una asociación estadística entre los parámetros periodontales y la preeclampsia. Tampoco Castaldi JL et al. (85) respaldaron esta asociación al estudiar 157 gestantes con preeclampsia.

La anemia gestacional es otra complicación muy frecuente durante la gestación; autores como Nápoles García D. et al (56) encontraron que las embarazadas con anemia fueron más propensas a padecer alteraciones periodontales. Agarwal N et al. (86) también concluyeron que la salud periodontal podía influir en la aparición de anemia durante el embarazo.

Al consultar la literatura, se puede corroborar que la incidencia de neonatos con bajo peso podrían ser el resultado de la acción de mediadores inflamatorios y la circulación de bacterias y endotoxinas provenientes del periodonto hacia la placenta (71). Al respecto, son varios los estudios que se han ocupado de la relación entre la enfermedad periodontal como factor de riesgo para un resultado adverso en la gestación. Teshome A et al. (87) publicaron que las madres diagnosticadas con enfermedad periodontal pueden tener un alto riesgo de dar a luz a un niño con bajo peso. Contrariamente, González-García Xiomara et al. (88) en su investigación sobre la enfermedad periodontal no asociaron como factor de riesgo al bajo peso al nacer de los bebés.

El nacimiento de un niño con bajo peso al nacer (BPN) se considera un problema primario de salud pública y el determinante biológico más relevante de la supervivencia de los recién nacidos (87). Lo que requiere una búsqueda ininterrumpida de factores de riesgo, no solo para el bajo peso al nacer, sino para todos los resultados adversos del embarazo que sean susceptibles de prevención. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones sobre EP y los efectos adversos, se enmarcan en el tercer trimestre del embarazo o posterior a éste, por lo que se registran resultados contradictorios en la literatura (89)(90).

Estas discrepancias indican la necesidad de más investigaciones para obtener conclusiones más definitivas. En el supuesto de que se confirmara la hipótesis que soporta la asociación de la EP como factor de riesgo frente a los efectos adversos del embarazo, se podrían implementar programas de prevención y tratamiento periodontal como parte de la atención prenatal rutinaria, para mejorar así los resultados del embarazo.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Justificación.

Estudiar la enfermedad periodontal en las embarazadas y su asociación con los eventos adversos del embarazo es un problema de salud que merece una especial atención. Como ya se ha comentado, la dirección bidireccional a priori de esta asociación requiere el estudio de la evolución de la EP a lo largo del embarazo y de cómo afecta a los cambios hormonales en la salud periodontal de la embarazada. También, es importante conocer cómo la enfermedad periodontal puede aumentar el riesgo de complicaciones, como la diabetes gestacional, el bajo peso al nacer del niño y la anemia gestacional, entre otros. Estos resultados adversos del embarazo pueden repercutir a corto y largo plazo, en la salud del bebé y de la madre.

Los estudios muestran resultados variables, pues algunos sugieren una correlación positiva entre la enfermedad periodontal y las complicaciones del embarazo. Sin embargo, cuando se profundiza en la investigación se confirma la existencia de contradicciones en la literatura científica y en falta de claridad en los mecanismos y asociaciones. Por tanto, continuar investigando puede ayudar a aclarar los mecanismos y fortalecer las recomendaciones clínicas. No hay que olvidar que identificar y tratar la enfermedad periodontal de las gestantes puede ser una medida preventiva y efectiva para reducir el riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales. Actualmente, la falta de evidencia sólida y consistente sobre el tema continúa limitando la capacidad de los profesionales de la salud para hacer recomendaciones basadas en la evidencia. Con este estudio se pretende profundizar en el conocimiento sobre la relación entre la enfermedad periodontal y los resultados adversos del embarazo, con el fin de contribuir a la práctica clínica y a las políticas de salud.

Por todo ello se decide llevar a cabo esta investigación que se enmarca como proyecto secundario del estudio “Comportamiento de los biomarcadores perfil lipídico y prolactina durante el embarazo y la lactancia a través de un modelo predictivo” (BECOME) , financiado por el Instituto de Salud Carlos III (FIS) y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) P17/02305, lo que permite el acceso a medios y pacientes para el desarrollo de la presente investigación.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Hipótesis del estudio

La enfermedad periodontal es una patología oral que puede modificar el desarrollo fisiológico normal del embarazo. Por tanto, se plantea la hipótesis de que la presencia o el agravamiento de la enfermedad periodontal en las mujeres embarazadas del estudio, podría ser un factor de riesgo significativo en la aparición de complicaciones durante el embarazo, así como para la salud del feto.

Objetivos



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Objetivo General

Identificar a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar enfermedad periodontal a lo largo del periodo de gestación y conocer si se puede relacionar con los efectos adversos más habituales del embarazo.

Objetivos específicos

1. Conocer la prevalencia de la enfermedad periodontal en el primer y tercer trimestre del embarazo en una muestra de mujeres gestantes.
2. Analizar los posibles factores de riesgo que condicionen la aparición de dicha enfermedad a lo largo del embarazo.
3. Determinar la incidencia de efectos adversos del embarazo relacionados con la madre y con el recién nacido acaecidos durante el periodo de gestación; en particular, la diabetes gestacional, el bajo peso al nacer y la preeclampsia.
4. Analizar las variables asociadas a los efectos adversos del embarazo, tanto las relacionadas con la madre como con el recién nacido o con el parto.

Metodología



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Metodología

Diseño del Estudio

La presente Tesis Doctoral es un estudio anidado del proyecto “Comportamiento de los biomarcadores perfil lipídico y prolactina durante el embarazo y la lactancia a través de un modelo predictivo” (BECOME). Es un proyecto matriz que cuenta con financiación del Instituto Carlos III (FIS) y una ayuda cofinanciada por Feder P17/02305. Ha sido registrado en el ClinicalTrials.gov bajo el nombre: “Periodontal Disease as a Possible Risk Factor for Complications During Pregnancy and Childbirth” (PERIOEM) (NCT03788473) y diseñado como una investigación de cohorte prospectiva desarrollada en el servicio de obstetricia y ginecología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (España) entre los años 2018 y 2020. Al finalizar el periodo de seguimiento, todas las mujeres que participaron en la investigación habían dado a luz.

En síntesis, BECOME tiene como objetivo determinar la evolución de ciertos biomarcadores para crear un modelo predictivo biológico, que establezca umbrales de riesgo relacionados con el desarrollo de enfermedades durante el embarazo, el parto y la lactancia. Para ello, se trabaja con una muestra representativa de embarazadas del universo de estudio, de las cuales se recogen muestras de sangre y de leche materna para analizar dichos biomarcadores. También se efectúa un estudio nutricional completo. Esta investigación ha de servir para mejorar el conocimiento de todas las variables que afectan a los biomarcadores y sus niveles durante el embarazo, la lactancia y el postparto.

Requisitos éticos, confidencialidad y protección de datos

El bienestar y el respeto a la intimidad de las pacientes que participaron en la investigación fueron responsabilidad del investigador principal y de los miembros del equipo. Este estudio cumplió con las normas éticas vigentes propuestas por el Comité de Investigación y de Ensayos Clínicos, en línea con la Declaración de Helsinki de 1964 (revisada en Fortaleza, Brasil, 2013) (91).



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Dado que el presente estudio trata con personas, todas las participantes firmaron una hoja de consentimiento informado, después de conocer de manera adecuada los fines, las características y los riesgos que supuso su participación en la investigación (Anexo II). Se respetaron las normas descritas en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Permanente (Ley 15/1999) (92), para garantizar la confidencialidad y el tratamiento de los datos de manera totalmente anónima, así como la disponibilidad de los propios datos sobre la salud para los sujetos participantes.

El estudio fue aprobado por el “Comité Local de Ética de Granada, España”, bajo el número de referencia 72-2015/27-07-2018 (Anexo III). El proyecto BECOME también obtuvo la aprobación del comité de ética el 27 de abril del 2015 por la Consejería de Salud del Servicio Andaluz de Salud.

Pacientes , cálculo del tamaño muestral y criterios de selección

Las mujeres fueron elegidas en el servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, España. Este centro médico atendió a 2956 partos en el año 2019. Para la presente investigación, se escogieron mujeres embarazadas durante 2018-2019, a las que se las siguió durante todo el periodo de gestación, con una exploración concreta en las semanas 12, 24 y 32 del embarazo. Las mujeres fueron requeridas para el estudio durante sus primeros controles prenatales de rutina e invitadas a participar en el mismo.

Puesto que ya existía un cálculo de tamaño muestral del estudio BECOME y dado que se trata de un estudio anidado, para garantizar unos resultados lo más robustos posible, se llevó a cabo un análisis a posteriori de la potencia estadística, en función de las mujeres con las que se contó para la investigación. El análisis presentado se basa en los datos de 147 mujeres a término de las 230 gestantes que aceptaron a priori participar en el estudio. El análisis a posteriori del poder estadístico para el presente estudio arrojó los siguientes resultados: En cuanto a la diabetes gestacional, los 18 eventos registrados por 147 mujeres, según el programa Sample Power 2.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) permitieron comparar las variables cuantitativas del estudio (edad; índice de masa corporal; dientes cariados, ausentes y obturados, etc.) con una potencia del 80% y un error alfa del 5%, así como detectar una diferencia estandarizada de 0,7, clasificada entre moderada (0,5) y sustancial (0,8). En cuanto a la preeclampsia con cuatro eventos, la diferencia estandarizada detectable fue de 1,4, clasificada entre muy grande (1,2) y enorme (2,0). La correlación entre el peso al nacer y las variables



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

cuantitativas consideradas indica que, para $n=147$, $r=0,23$, es decir, se clasifica entre pequeña ($r=0,1$) y mediana ($r=0,3$) y puede detectarse como significativa (con una potencia de 0,8 y un error alfa de 0,05). Por lo tanto, aunque se puede considerar que el estudio tiene un tamaño de muestra suficiente para detectar diferencias en la diabetes gestacional y el peso al nacer y que son suficientes para la interpretación clínica, se debe tener precaución al considerar los resultados no significativos para la preeclampsia.

Las mujeres embarazadas fueron seleccionadas de acuerdo con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Mayores de 16 años.
- 10 a 12 semanas de gestación (SG) evaluado por ecografía.
- Consentimiento informado firmado.
- Pacientes que no posean ninguna discapacidad psíquica que le impida formar parte del estudio
- Embarazadas que han sido sometidas a un cribado completo en la primera ecografía.

Criterios de exclusión

- Mujeres con discapacidades físicas que pudieran comprometer la participación en el estudio.
- Gestantes de fetos múltiples.
- Mujeres con menos de 6 dientes.
- Mujeres tratadas por enfermedad periodontal en los seis meses anteriores a la investigación.

Muestra elegible.

Durante el período de estudio 230 mujeres asistieron a la consulta de ginecología y obstetricia y 24 declinaron participar, por falta de interés. De las 206 mujeres que finalmente firmaron el consentimiento informado, 147 participantes completaron el período de seguimiento, por lo que se consideraron aptas para el análisis. Los motivos de pérdidas en el seguimiento se debieron, sobre todo, a que las mujeres tenían registros clínicos incompletos ($n=29$), porque habían recibido tratamiento periodontal durante el primer o en el tercer trimestre de gestación ($n=9$). También por haber sido derivadas a la unidad de valoración fetal ($n=6$), o porque no asistieron a la segunda valoración oral durante el tercer trimestre de gestación por razones no reveladas ($n=15$) (**Figura 5**).



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

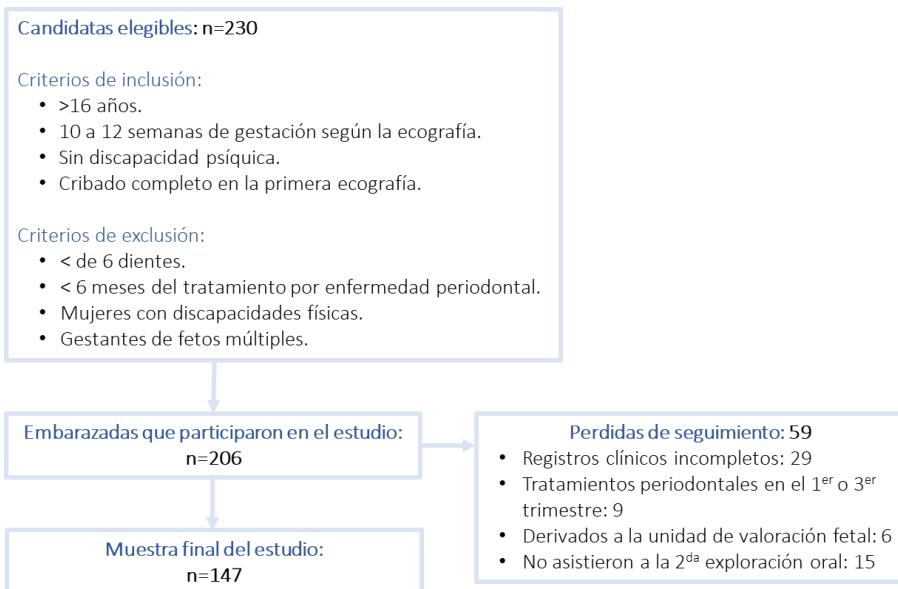


Figura 5. Embarazadas que participaron en el estudio. Diagrama de flujo.

Seguimiento de los participantes

Las mujeres embarazadas fueron seguidas durante toda la gestación y hasta final del parto (**Figura 6**).

La primera cita hospitalaria de las gestantes se realizó en la semana 12 de gestación, en la que, tras firmar el consentimiento informado, se procedió a su identificación dentro del proyecto, mediante una pegatina amarilla en el dorso de la cartilla maternal o del Documento de Salud de la Embarazada del Sistema Andaluz de Salud (SAS) (Anexo IV) y a la toma de datos tanto médicos como orales iniciales.

Se confeccionó una ficha de registro para almacenar la información referente al consumo de tabaco, antecedentes personales, nivel de escolaridad, empleo, antecedentes de embarazo, partos anteriores, etc. (Anexo V). Esta información se recopiló a partir de la cartilla maternal, de la historia clínica electrónica conocida como DIRAYA que utiliza el SAS y de la propia entrevista realizada a la embarazada. Además, la primera exploración oral de las dos planificadas se llevó a cabo *in situ* en el estudio y se archivó en una ficha elaborada por los investigadores según el protocolo de examen oral que se explicará posteriormente (Anexo VI).

El Servicio Andaluz de Salud (SAS) en España proporciona a las mujeres embarazadas un seguimiento estrecho que consiste, entre otros, en tres controles prenatales junto con las analíticas sanguíneas correspondientes en las semanas 12, 24 y 32 de embarazo. En estas analíticas se recogen parámetros de bioquímica general y diagnóstico prenatal (93) (**Tabla 1**):



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 1. Control prenatal del Servicio Andaluz de Salud.

Analítica del 1 ^{er} Trimestre:	Analítica del 2 ^{do} Trimestre	Analítica del 3 ^{er} Trimestre:
<ul style="list-style-type: none"> • Sedimento • Urocultivo • Grupo sanguíneo y RH • Hb • Coombs • Hto • Rubeola • VIH • Lúes • Chagas • Zika • Ag HBs • TSH • Test O 'Sullivan 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb • Coombs • Hto • VIH si FR • TSH • Lúes si FR • Test O 'Sullivan 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb • Hto • Plaquetas • Coagulación • Ag HBs • Ac HC • TSH Estreptococo grupo B • Exudado vaginal-rectal >36S

Durante esos controles, se incorporaron una serie de parámetros adicionales para ser analizados, pues son importantes para la investigación con objeto de identificar las relaciones potenciales entre la salud periodontal, ciertos parámetros bioquímicos y los resultados en el embarazo y el parto. Las siguientes mediciones adicionales se determinaron en las semanas 12, 24 y 32 de embarazo (**Tabla 2**):

Tabla 2. Parámetros incorporados al control prenatal del SAS.

Analítica del 1 ^{er} Trimestre:	Analítica del 2 ^{do} Trimestre	Analítica del 3 ^{er} Trimestre:
Bioquímica General (Metabolismo óseo)	Bioquímica General (Metabolismo óseo)	Bioquímica General (Metabolismo óseo)
<ul style="list-style-type: none"> • Calcio • Fósforo • Vitamina D (25OHD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Calcio • Fósforo • Vitamina D (25OHD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Calcio • Fósforo • Vitamina D (25OHD)
Bioquímica General (Lípidos)	Bioquímica General (Lípidos)	Bioquímica General (Lípidos)
<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total • Colesterol de HDL • Colesterol de LDL • Colesterol de VLDL • Triglicéridos 	<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total • Colesterol de HDL • Colesterol de LDL • Colesterol de VLDL • Triglicéridos 	<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total • Colesterol de HDL • Colesterol de LDL • Colesterol de VLDL • Triglicéridos
Hormonas (sangre)	Hormonas (sangre)	Hormonas (sangre)
<ul style="list-style-type: none"> • Prolactina 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolactina 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolactina
Proteínas específicas	Proteínas específicas	Proteínas específicas
<ul style="list-style-type: none"> • PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • PCR

También se calculó en esa primera visita el índice de masa corporal (IMC) para identificar los casos de obesidad y sobrepeso desde el inicio del embarazo. Los datos de peso y talla se recogieron de los



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

registros médicos al comienzo del estudio y del documento de salud de la embarazada.

La segunda cita solo consistió en la recogida de los datos provenientes de la cartilla maternal, el DIRAYA y la analítica correspondiente a la semana 24 de gestación. Durante este periodo todas las participantes se sometieron a la prueba de O'Sullivan como prueba de cribado de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Se consideró ese test como positivo cuando la cifra de glucemia en plasma venoso una hora después de administrar la glucosa fue ≥ 140 mg/dl. Los casos positivos se examinaron más a fondo utilizando la prueba de Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG) con 100 gramos en 4 puntos (medición de glucemia plasmática en ayunas, 1h, 2h y 3h tras la administración de glucosa) como prueba diagnóstica de DMG:

- Ayunas: < 105 mg/dl.
- 1 hora: < 195 mg/dl.
- 2 horas: < 165 mg/dl.
- 3 horas: < 145 mg/dl.

Se siguieron los criterios diagnósticos de DMG con SOG de 100 gramos propuestos en el Documento de Apoyo a la Diabetes Mellitus Gestacional del Servicio Andaluz de Salud (SAS). En ellos se reflejan las recomendaciones del National Diabetes Data Group (NDDG) y del 3rd Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Según estos autores, una embarazada tiene DMG cuando dos o más niveles de glucemia plasmática sean iguales o superiores a los valores señalados. En caso de que solo uno de los niveles fuera igual o superior a los mismos, se efectúa una nueva SOG a las 4 semanas, o antes si se detectaran complicaciones fetales relacionadas con la DMG.(94)

En el tercer trimestre del embarazo (semana 32 de gestación) se volvió a valorar la salud bucal de las embarazadas para conocer la evolución de los parámetros de salud oral en relación con la presencia de la Enfermedad Periodontal y poder relacionarlos con las posibles complicaciones del parto o del recién nacido. Las mujeres que se habían sometido a tratamientos dentales como tartrectomía o tratamiento periodontal entre el primer y el segundo examen fueron excluidas de los análisis.

En la primera semana postparto se recogieron de la historia clínica de las embarazadas las complicaciones durante el parto, sus características y los datos relevantes del recién nacido.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

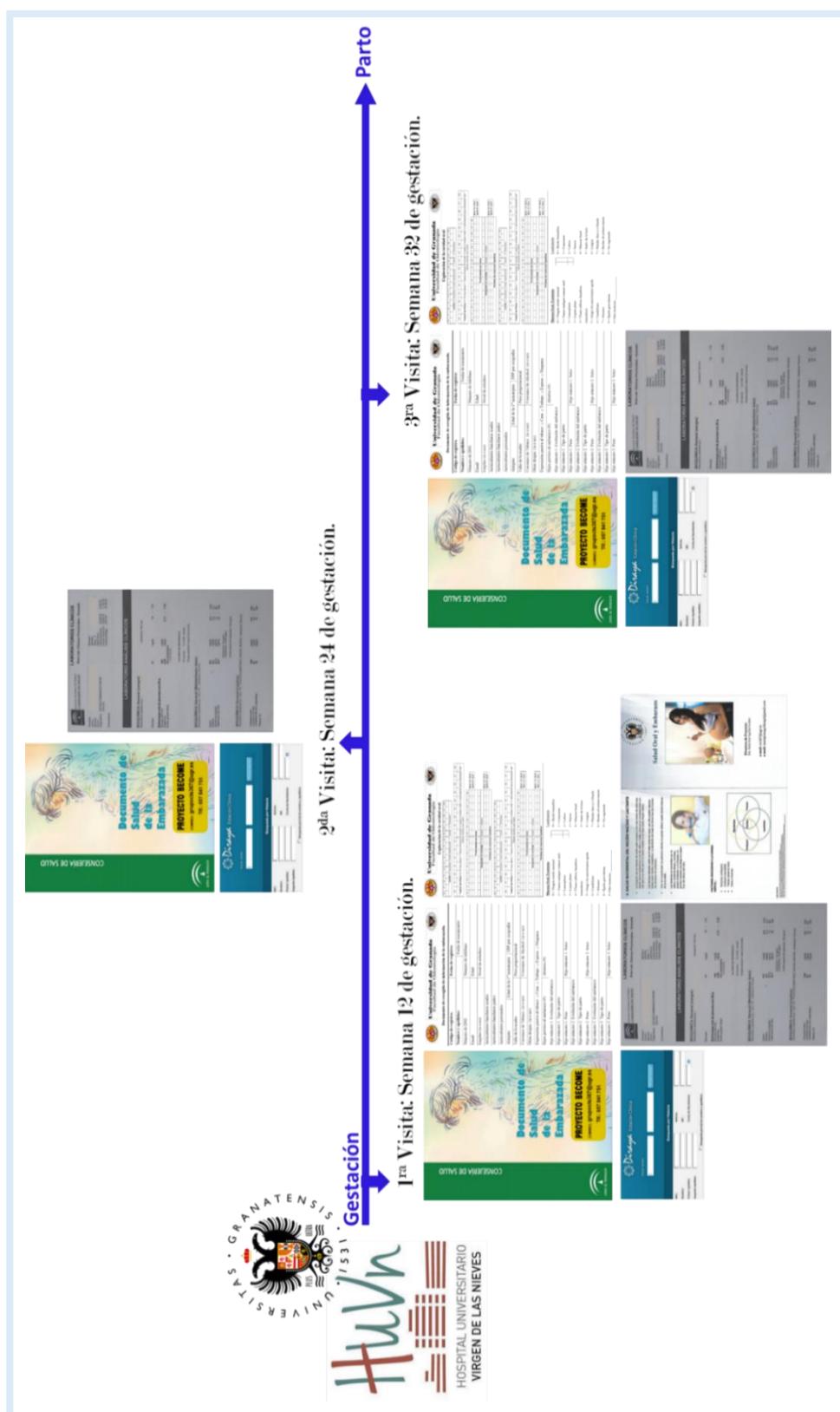


Figura 6. Seguimiento de las embarazadas.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Protocolo de revisión oral

A las gestantes se les practicó un examen completo de la cavidad oral, centrado en los dientes, la mucosa oral y los tejidos blandos bucales. La exploración se llevó a cabo con la participante sentada en una silla de respaldo alto y con la cabeza hiperextendida; el examinador se encontraba de pie detrás o enfrente de la silla (según las recomendaciones de la OMS). Las exploraciones bucales se realizaron en las consultas de obstetricia y ginecología bajo luz artificial mediante espejos orales desechables, sondas periodontales tipo Universidad de Carolina del Norte y de acuerdo con las directrices de la OMS (95). La información recogida fue rellenada en una ficha diseñada para el proyecto (Anexo VI). El examen bucal mantuvo el siguiente orden:

1. Mucosa y surcos labiales (superior e inferior).
2. Parte labial de las comisuras y la mucosa bucal (derecha e izquierda).
3. Lengua (superficies dorsal, ventral, y bordes).
4. Suelo de la boca.
5. Paladar duro y blando.
6. Bordes alveolares y encías (superiores e inferiores).
7. Dientes.

Instrumentos y suministros:

1. Espejos bucales planos #5
2. Sonda periodontal Carolina del Norte milimétrica.
3. Pinzas
4. Recipiente con solución desinfectante (glutaraldehído diluido al 5%).
5. Recipiente con agua para aclarar los instrumentos tras su desinfección
6. Guantes desechables de goma.
7. Servilletas de papel
8. Gasa.
9. Hojas para cumplimentar los cuestionarios.

Al finalizar el examen oral se le proporcionó a cada gestante información sobre su salud oral durante el embarazo (Anexo VII).



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Variables estudiadas.

Las principales variables de las pacientes que formaron parte del estudio se recogen a continuación

(Tabla 3, 4 y 5):

Tabla 3. Variables sobre el estado de salud oral de la gestante.

Variable	Definición	Valores
Índice CAOD.	Tiene en cuenta sólo dientes permanentes. Se determina sumando los dientes cariados (C), ausentes (A) por caries y obturados (O). No se tendrá en cuenta el tercer molar y las coronas de porcelana se contabilizarán como obturaciones cuando son debidas a caries dental, y como dientes sanos si son pilar de puente o secundarias a traumatismos (96)(97)(98). CAOD = C+A+O.	Muy Bajo (0-1.1) Bajo (1.2-2.6) Moderado (2.7-4.4) Alto (4-5 - 6.5) Muy Alto (+6.6)
Índice de sangrado gingival de Ainamo y Bay (1975)	Se determina pasando una sonda periodontal (fuerza 0,2 N) en el extremo apical del surco en 6 localizaciones (mv, v, dv, ml, l, dl) de todos los dientes (excepto 3 ^{ros} molares). Si el sangrado ocurre dentro de los primeros 10 segundos, se registra positivo. Se calcula sumando las superficie que sangran entre el número total de superficies analizadas (99)(100)(101).	Índice de superficies que sangran. Adecuado (0 - 10%), Inadecuado (> 10%).
Sangrado al sondaje (BOP).	Se determina pasando una sonda periodontal (fuerza 0,2 N) en el extremo apical del surco en 6 localizaciones (mv, v, dv, ml, l, dl) de todos los dientes (excepto los 3 ^{ros} molares). Si el sangrado ocurre dentro de los primeros 10-30 segundos, se registra positivo(101).	0. No Sangrado 1. Si Sangrado
Índice de placa de Silness y Löe (1964)	Se determina pasando una sonda periodontal sobre 4 superficies del diente a nivel del área gingival: m, d, v y l/p. Se calcula sumando los puntajes de cada superficie para luego dividir este valor entre el número total de superficies analizadas (102)(103).	Excelente (0) Buena (0,1-1) Regular (1,1-2), Mala (2,1-3).
Nivel de inserción periodontal. (CAL)	Distancia desde la unión amelocementaria al fondo de la bolsa periodontal (profundidad de sondaje + recesión, o profundidad de sonda e hiperplasia). Se medirá en 6 sitios por diente (mv, v, dv, ml, l, dl) con una sonda periodontal y se calcula la media (104)(105).	Distancia en mm
Profundidad de bolsa.	Distancia desde el margen gingival al fondo de la bolsa periodontal (epitelio de unión). Se medirá en 6 sitios por diente (mv, v, dv, ml, l, dl) con una sonda periodontal Carolina del Norte y se calcula la media (104)(105).	Distancia en mm
Casos de periodontitis.	Pérdida de inserción clínica (CAL) (vestibular-palatina) de ≥ 3 mm y una profundidad de bolsa de > 3 mm en dos o más dientes (62)	0. No 1. Si
Casos de gingivitis.	Inflamación gingival junto con sangrado al sondaje en el 10% de los sitios explorados en ausencia de bolsas > 3 mm (62)	0. No 1. Si



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 4. Variables sociodemográficas y de salud general de la gestante.

Variables	Definición	Valores
Edad.	Diferencia entre fecha actual y fecha de nacimiento. Número de años cumplidos.	Nº años
Localidad de procedencia.	Lugar donde reside.	0. Granada Capital 1. Granada Provincia
Nivel educativo.	Nivel de educación más alto que una persona ha terminado(106).	0.Sin estudios 1. Primaria. 2. Secundaria/formación profesional. 3. Educación superior.
Situación laboral.	Trabajo fuera del hogar.	0. Empleado. 1. Desempleado.
Tabaquismo.	Uso de cualquier tipo de tabaco. Excluye el uso de productos que no contienen nicotina, como los sistemas electrónicos de suministro de nicotina (ENDS) (107).	0. Fumadora 1. Nunca.
Índice de masa corporal (IMC) de la gestante.	Indicador simple de la relación entre el peso (Kg) y la talla (cm) que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos (108).	1. <18,5 Peso Insuficiente 2. 18,5-24,9 Normopeso 3. 25-26,9 Sobre peso grado I 4. 27-29,9 Sobre peso grado II (Preobesidad) 5. 30-34,9 Obesidad de tipo I 6. 35-39,9 Obesidad de tipo II 7. 40-49,9 Obesidad de tipo III (Mórbida) 8. >50 Obesidad de tipo IV (Extrema)
Antecedentes médicos generales.	Recopilación de la información sobre la salud general de una persona lo cual permite manejar y darle seguimiento a su propia información de salud (16)(109).	1. Hipertensión arterial 2. Enfermedad cardíaca 3. Enfermedad renal 4. Diabetes mellitus 5. Diabetes gestacional 6. Endocrinopatías 7. Enfermedad respiratoria crónica 8. Enfermedad hematológica 9. Epilepsia y otras enfermedades neurológicas 10. Enfermedad psiquiátrica 11. Enfermedad hepática con insuficiencia 12. Enfermedad autoinmune con afectación sistémica 13. Trastornos dermatológicos 14. Trombofilias, 15. Patología médico-quirúrgica grave 16. Hipercolesterolemia 17. Hiperlipidemia 18. Hipertrigliceridemia



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 5. Variables de salud gestacional y fetal.

Variables	Definición	Valores
Casos de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).	Diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no fue claramente evidente antes de la gestación (110).	0. No DMG 1. Si DMG
Retraso del crecimiento intrauterino (RCIU).	Situación que provoca un peso neonatal por debajo del percentil 10 para la edad gestacional (16).	0.No 1. Si
Peso al nacer.	Es la primera medida del peso del feto o recién nacido obtenida después del nacimiento, dentro de la primera hora de vida, antes de que ocurra una pérdida ponderal postnatal significativa. (16)(111)(112)(113)	0. Extremado bajo peso (1000 gr) 1. Muy bajo peso al nacimiento (< 1500 gr) 2. Bajo peso al nacer (< 2.500 gr). 3. Peso normal (<4000 gr) 4. Macrosómico (4.000 a 4.500 g)
Bajo peso al nacer	Cuando el peso al nacimiento es < 2.500 g. (111)	0.No 1.Si
Sexo del bebe al nacer.	Determinado según la configuración de los genitales externos del bebe(114).	0. Masculino. 1. Femenino.
Talla del bebe al nacer.	Medida desde la parte superior de la cabeza hasta el talón de uno de los pies del bebé(16).	Medida en centímetros (cm).
Muerte fetal intrauterina.	Se produce antes de la expulsión o extracción completa del producto de la concepción, con independencia de la duración del embarazo(16).	0. No 1. Si
Edad gestacional al nacer.	Momento en el que nace un niño vivo según la edad gestacional. La duración de la gestación se mide desde el primer día del último período menstrual normal y se expresa en días o semanas completos.(111)	0. Parto pretérmino: < 37 semanas completas (< 259 días). 1. Parto a término: de 37-41 semanas completas (de 259-293 días). 2. Parto postérmino: ≥ 42 semanas completas (≥ 294 días).
Estados hipertensivos del embarazo(16)	HTA inducida por el embarazo (HTAIE)(TA diastólica ≥ 90 mmHg y/o TA sistólica ≥140 mm Hg después de las 20 semanas de gestación, en 2 ocasiones separadas al menos 4 horas, en una mujer previamente normotensa)	1. Hipertensión gestacional (HTAG): HTAIE y proteinuria en orina de 24h inferior a 300 mg/L 2. Preeclampsia leve: HTAIE y proteinuria mayor a 300 mg/L en 24 horas. 3. Preeclampsia grave: Preeclampsia con uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">• TA > 160/110 mmHg• Proteinuria ≥ 2g/24h• Plaquetas < 100.000/L



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

		<ul style="list-style-type: none">• Transaminasas elevadas• Hemolisis• Dolor epigástrico• Clínica neurológica: cefalea, fotopsias <p>4. Eclampsia: Aparición de convulsiones o coma en una paciente con criterios de HTAG.</p>
Anemia gestacional por déficit de hierro (AGF)	Ocurre cuando los niveles de hemoglobina son < 11 g/dL en 1 ^{er} y 3 ^{er} trimestres y < 10,5 g/dL en el 2 ^{do} y la ferritina sérica <30 µg/L durante la gestación.(24)(28)	0. No tiene anemia 1. Si tiene anemia
Rotura prematura de las membranas ovulares (RPM)	Rotura de las membranas ovulares que sucede antes del inicio espontáneo del trabajo de parto.(115) RPM según edad gestacional puede ser: <ul style="list-style-type: none">• RPM a término: + 37 semanas.• RPM pretérmino: antes de las 37 semanas.• RPM antes de la viabilidad fetal: menor a 24 semanas.	0. No RPM 1. Si RPM
Alumbramiento según el enfoque del parto.	Constituye la 3 ^{ra} etapa del parto y transcurre entre el nacimiento y la expulsión de la placenta. Presenta diferentes enfoques: <ul style="list-style-type: none">- Manejo expectante o fisiológico que incluye esperar a que aparezcan los signos de alumbramiento y favorecer la expulsión natural del bebe.- Manejo activo o dirigido consiste en la administración de un uterotónico profiláctico, el pinzamiento temprano del cordón y la tracción controlada del cordón para expulsar la placenta. (116)	0. Manejo expectante. 1. Manejo activo.
Alumbramiento según la finalización del parto.	El proceso de parto finaliza con el alumbramiento, la completa salida del feto, y la expulsión de la placenta y sus membranas. (116) a) Vía vaginal: <ul style="list-style-type: none">• Espontáneo o eutócicos.• Instrumental (ventosa, fórceps, espátulas) b) Vía abdominal: <ul style="list-style-type: none">• Cesárea electiva• Cesárea no electiva (decisión de realizar la cesárea tras el intento de parto por vía vaginal.)	0. Vía vaginal 1. Vía abdominal 0. Espontáneo 1. Instrumental 2. Cesárea electiva 3. Cesárea no electiva



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Variables de bioquímica general y proteínas específicas.

Se obtuvieron muestras de sangre materna en ayunas durante las semana de inscripción. Se obtuvieron mediante venopunción en tubos que contenían anticoagulante, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), y fueron inmediatamente transportados al laboratorio para su análisis (**Tabla 6**).

Técnicas inmunoquímicas.

La 25-hidroxivitamina D (25OHD) se cuantificó mediante un inmunoensayo de quimioluminiscencia de micropartículas (CMIA) utilizando un Alinity I ® analizador (Abbott, Wiesbaden, Alemania). El análisis CMIA se basa en el uso de micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos. En cuanto a la 25OHD, primero se separa de la proteína de unión a vitamina D (DBP) para mezclarla con la micropartícula recubierta del anticuerpo antivitamina D. A continuación se marca el complejo con acridinio. El conjugado de reacción se incuba para luego lavarse y se calcula la correlación entre la luz de quimioluminiscencia emitida medida en unidades de luz relativas (RLU) y la concentración de 25OHD (117).

Técnicas espectrofotométricas.

El calcio se observó utilizando un analizador Alinity C ® (Abbott, Wiesbaden, Alemania), mediante un ensayo colorimétrico. El colorante arsenazo-III reacciona con el calcio en solución acida y forma un complejo azul-morado. El color desarrollado se mide a 660 nm y es proporcional a la concentración de calcio de la muestra. (117).

Para analizar la proteína C-reactiva (PCR) se empleó la metodología de turbidimétrica/inmunoturbidimétrica. En ella, la aglutinación de la PCR tiene lugar cuando se produce la reacción antígeno-anticuerpo entre la PCR de una muestra y el anticuerpo anti-PCR, adsorbido en partículas de látex. Esta aglutinación se detecta como un cambio en la absorbancia (572 nm), con una tasa de cambio proporcional a la cantidad de PCR de la muestra (117).



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 6. Variables de bioquímica general y proteínas específicas.

Variables	Definición	Valores
Vitamina D.	Se definió según la concentración sérica de 25OHD (118) y los valores de referencia adoptados por Pérez-Castillo IM et al. (117). *Valor de referencia: entre 20-80 ng/ml	0. Normal > 80 ng/ml (75 nmol/L). 1. Deficiencia (<20 ng/ml (75 nmol/L)) 2. Insuficiencia (<30 ng/ml (75 nmol/L))
Calcio	Se definió según la concentración sérica y los valores de referencia del laboratorio. *Valor de referencia: entre 8,8-10,6 mg/dl	0. Normal: igual o superior 8,8 mg/dl 1. Bajo :inferior 8,8 mg/dl
Proteína C reactiva.	Se definió según la concentración sérica y los valores de referencia del laboratorio. *Valor de referencia: entre 0-5 mg/L.	0. Normal: igual o inferior 5 mg/ml 1. Alta: superior 5 mg/ml
Colesterol total	Se definió según la concentración sérica y los valores de referencia del laboratorio. *Valor de referencia: entre 140-200 mg/ ml	0. Normal: igual o inferior a 200 mg/ml 1. Alto .superior a 200 mg/ml
Colesterol HDL	Se definió según la concentración sérica y los valores de referencia del laboratorio. *Valor de referencia: entre 40-60 mg/ml	0. Igual o inferior a 60 mg/ml 1. Superior a 60 mg/ml
Triglicéridos	Se definió según la concentración sérica y los valores de referencia del laboratorio. * Valor de referencia: entre 89-150 mg/ml	0. Normal: igual o inferior a 150 mg/ml 1. Alto .superior a 150 mg/ml
Prolactina	Se definió según la concentración sérica y los valores de referencia del laboratorio. * Valor de referencia: entre 3,3-26,7 ng/ml	0. Normal: igual o inferior a 26.6 ng/ml 1. Alto .superior a 26.6 ng/ml
Glucosa	Se definió según la concentración sérica y los valores de referencia del laboratorio. * Valor de referencia: entre -5 - 115 mg/dL	0. Normal: igual o inferior a 115 mg/dL 1. Alto .superior a 115 mg/dL

Evaluación de la calidad metodológica

Calibración.

En primer lugar, se procedió a calibrar al examinador individualmente, calculando la concordancia intraobservador. Para ello cada observador, utilizando la variable CAL (dentro de $\pm 1,2$ mm), se comparaba consigo mismo realizando la misma medición en 10 gestantes con un intervalo, de al menos, 15 minutos.

Dado que en esta investigación participaron más de un examinador y teniendo en cuenta la escala de las variables, se calculó la concordancia entre observadores para evitar el error del examinador antes del estudio. Las posibles discordancias se solucionaron mediante la consulta de un tercer revisor y posterior consenso entre todos los autores. El Coeficiente Kappa de Cohen se calculó cuando se utilizaron variables de escala nominal u ordinal, alcanzando valores entre 0 y 1. Según la literatura, se



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

puede interpretar un valor de Kappa como aceptable cuando es mayor o igual a 0,40 y excelente con valores superiores a 0,75 (119). En esta investigación se estableció un nivel de concordancia entre los observadores superior al 85% de confiabilidad.

El Coeficiente de Correlación Intraclass (CCI) fue el equivalente del estadístico Kappa para variables continuas, este podía tomar valores entre 0 y 1. Según los artículos consultados, cuando el coeficiente está próximo a 1, la variabilidad observada se debe fundamentalmente a las diferencias entre los pacientes y no a las diferencias entre los métodos de medición o entre los observadores. Sin embargo, cuando toma el valor 0 la concordancia observada es debida al azar. En términos generales, valores inferiores a 0,4 indican poca reproducibilidad y valores iguales o superiores a 0,75, reproducibilidad excelente (120). En nuestro estudio se estableció que la valoración de la concordancia entre los autores debía ser superior al 80%.

Análisis Estadístico

El estudio de las variables que afectaban la relación entre el estado de salud periodontal, la bioquímica sanguínea y los resultados adversos del embarazo, se llevó a cabo teniendo en cuenta el diseño de los análisis de contrastes bivariados. Las variables cualitativas se describieron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables numéricas se describieron como medias y desviaciones estándar, en función de si los datos cumplían con los supuestos de normalidad. Se consideraron distintos escenarios de diseño en función de la naturaleza de las variables involucradas.

- Grupos de variables cualitativas: se empleó el test Chi-Cuadrado y se sugirieron como alternativa el Test Exacto de Fisher y el test de McNemar, puesto que se analiza una muestra pequeña.
- Grupos de variables cuantitativas y cualitativas con dos categorías: se propuso el Test t-Student para contrastar la igualdad de medias. Como alternativa no paramétrica, se planteó la prueba de Mann-Whitney. Cuando se analizaron más de dos categorías, se empleó el Test Anova, en condición de normalidad y homogeneidad de varianzas.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

- Grupos de variables cuantitativas: se aplicó el Coeficiente de Correlación de Pearson bajo la condición de normalidad, mientras que la prueba Kruskall-Wallis y el Coeficiente de Correlación de Sperman se propusieron como alternativa no paramétrica.

Se dicotomizaron las variables de la bioquímica sanguínea según su definición (Tabla 6). En el contexto específico del análisis de la vitamina D, en relación con los resultados adversos del embarazo y la salud periodontal, se estructuró en cuatro grupos: deficiente (<20 ng/ml (75 nmol/L)) vs. no deficiente (≥ 20 ng/ml (75 nmol/L)), y en insuficiente (<30 ng/ml (75 nmol/L)) vs. no insuficiente (≥ 30 ng/ml (75 nmol/L)). De manera similar, al evaluar los resultados adversos del calcio, se dividió en dos grupos: bajo ($< 8,8$ mg/dl) vs. no bajo ($\geq 8,8$ mg/dl). Para la proteína C reactiva, se establecieron dos categorías: alta (> 5 mg/ml) vs. no alta (≤ 5 mg/ml). Por otro lado, el colesterol total se diferenció en alto (> 200 mg/ml) vs. no alto (≤ 200 mg/ml), y el colesterol HDL en alto (> 60 mg/ml) vs. no alto (≤ 60 mg/ml). En el caso de los triglicéridos, se definieron dos grupos: alto (> 150 mg/ml) vs. no alto (≤ 150 mg/ml), y para la prolactina se establecieron dos categorías: alto ($> 26,6$ ng/ml) vs. no alto ($\leq 26,6$ ng/ml). La obesidad se definió en obeso ($IMC \geq 30$ kg/m²) vs. y no obeso ($IMC < 30$ kg/m²).

Tras el análisis bivariado se seleccionaron las variables asociadas con un valor de $p < 0,20$ para ser incluidas en el análisis multivariado; en él se consideró como variable dependiente el estado de salud bucal durante el primer y tercer trimestre de gestación, además de los estados hipertensivos del embarazo, la diabetes gestacional, el riesgo CIUR, la anemia gestacional y la rotura prematura de las membranas ovulares. La selección de variables se llevó a cabo mediante un proceso de selección paso a paso hacia atrás. Las variables se retuvieron si estaban asociadas con un valor de $p > 0,10$ en cada uno y la adición de cada variable al modelo se evaluó en cada paso para considerar si los resultados correspondientes de la prueba de razón de verosimilitud eran significativos. En el modelo estadístico final se calcularon los odds ratios ajustados y sus intervalos de confianza al 95%. Todos los análisis se realizaron con el software IBM SPSS Statistics v.19.

Resultados



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Resultados

Características generales de la muestra.

En la **Tabla 7** se resumen las características generales de las embarazadas durante las semanas 10 a 12 de gestación, en el comienzo de su participación en el estudio. La edad media de las participantes era de $32,0 \pm 4,4$ años. En cuanto a su situación laboral, 98 (66,7%) tenían un empleo remunerado y 71 (48,3%) contaban con un nivel educativo correspondiente a estudios superiores. Un total de 13 (8,8%) gestantes eran fumadoras habituales, mientras que 29 (19,7%) fueron diagnosticadas de algún tipo de obesidad, según el IMC registrado en su primera cita prenatal. En general, la muestra estudiada presentó un IMC de $25,5 \pm 5,1$. Por otra parte, la prevalencia de mujeres con periodontitis o gingivitis fue de 25 (17,0%) y 54 mujeres (36,7%) respectivamente.

Evolución de la Enfermedad Periodontal a lo largo del embarazo

Los datos relacionados con el progreso de la enfermedad periodontal a lo largo del embarazo se presentan en la **Tabla 8**. Según las definiciones conceptualizadas anteriormente, se aprecia que la prevalencia de periodontitis y gingivitis aumentan significativamente en el tercer trimestre, para pasar de un 17 a un 28,6%, en la periodontitis y de un 35,7 a un 42,9% en la gingivitis. Las variables clínicas periodontales (CAL, índice de placa y sangrado) también empeoraron significativamente entre los dos períodos gestacionales.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 7. Descripción de la muestra en el inicio del estudio según las variables sociodemográficas y el estado de salud oral y general de la gestante. (n=146)

<i>Variables</i>	<i>n (%)</i>
Edad*	32,05 (4,4)
Trabajadoras	98 (66,7)
Lugar de residencia: Granada Capital	67 (45,6)
Formación Nivel Superior	71(48,3)
Fumadoras	13 (8,8)
IMC ^a inicial*	25,5 (5,1)
<u>Diagnóstico de obesidad</u>	
Peso Insuficiente	5 (3,4)
Normopeso	76 (51,7)
Sobrepeso Grado I	25 (17,0)
Sobrepeso Grado II (Preobesidad)	12 (8,2)
Obesidad Tipo I	19 (12,9)
Obesidad Tipo II	9 (6,1)
Obesidad Tipo III (Mórbida)	1 (0,7)
Antecedentes de Diabetes Mellitus	6 (4,1)
Antecedentes de HTA ^b	3 (2,0)
Antecedente de hijo pretérmino	7 (4,8)
Antecedentes de aborto espontáneo	31 (21,1)
Antecedentes de Preeclampsia	0 (0)
Periodontitis ^c	25 (17,0)
Gingivitis ^d	54 (36,7)
Índice de Placa*	0,95 (0,89)
Índice de Sangrado*	0,33 (0,37)
Pérdida de Inserción Epitelial (CAL)*	0,09 (0,41)
Profundidad de bolsa*	1,04 (1,11)

^a IMC: Índice de masa corporal/ ^b HTA: Hipertensión arterial/ ^c Se considera “periodontitis” cuando exista una CAL interproximal detectable en ≥2 dientes no adyacentes, o una CAL vestibular/lingual de ≥3 mm con bolsas de >3 mm detectable en ≥2 dientes/ ^d Se considera tener gingivitis cuando presentan un 10% o más de sitios explorados con sangrado gingival, pero con profundidad de sondaje ≤ 3 mm/ * media (desviación estándar)

Tabla 8. Evolución de la enfermedad periodontal a lo largo del embarazo. (n=146)

<i>Variables</i>	<i>1^{er} trimestre n(%)</i>	<i>3^{er} trimestre n(%)</i>	<i>p value</i>
Periodontitis ^a	25 (17,0)	42 (28,6)	0,001¹
Gingivitis ^b	54 (36,7)	63 (42,9)	0,001¹
Índice de Placa*	0,95 (0,89)	1,99 (0,62)	0,001²
Índice de Sangrado*	0,33 (0,37)	0,69 (0,42)	0,001²
Pérdida de Inserción Epitelial (CAL)*	0,09 (0,41)	1,75 (1,31)	0,001¹
Profundidad de bolsa*	1,04 (1,11)	2,25 (0,97)	0,001¹

^a Se considera “periodontitis” cuando exista una CAL interproximal detectable en ≥2 dientes no adyacentes, o una CAL vestibular/lingual de ≥3 mm con bolsas de >3 mm detectable en ≥2 dientes/ ^b Se considera tener gingivitis cuando presentan un 10% o más de sitios explorados con sangrado gingival, pero con profundidad de sondaje ≤ 3 mm./ ¹ Test de McNemar para muestras apareadas/ ² Test de Student para muestras apareadas/* media (desviación estándar)



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

La frecuencia de periodontitis y gingivitis según las características de las embarazadas en ambos períodos de estudio se presentan en la **Tabla 9**. Se puede observar cómo durante el primer y tercer trimestres de gestación la enfermedad periodontal está asociada con múltiples factores de riesgo. Durante el primer trimestre, las gestantes con periodontitis estuvieron asociadas a factores de riesgo, como la obesidad (32% con periodontitis vs 17,2% sin periodontitis; $p=0,082$), diabetes gestacional (28% con periodontitis vs 9% sin periodontitis; $p=0,016$), altos índices de placa y sangrado, respectivamente (1,94 con periodontitis vs 0,75 sin periodontitis; $p<0,001$) (0,68 con periodontitis vs 0,19 sin periodontitis; $p<0,001$) y bajos niveles de calcio sérico (28,9% con periodontitis vs 12,1% sin periodontitis; $p=0,037$). Esta asociación se mantuvo en el tercer trimestre gestacional, cuando se comprobaron los datos. También se registraron valores altos de triglicéridos (29,9% con periodontitis vs 14,2% sin periodontitis; $p=0,080$) y actividad elevada de la hormona prolactina (98,84 con periodontitis vs 76,40 sin periodontitis; $p<0,090$) en el primer trimestre. Sin embargo, esos datos no se manifestaron en el tercer trimestre, pero si se relacionaron en ese periodo de tiempo los parámetros altos de proteína C reactiva (63,6% con periodontitis vs 45,1% sin periodontitis; $p=0,099$) y colesterol total (70% con periodontitis vs 87% sin periodontitis; $p=0,059$).

Al estudiar la gingivitis se observó que la situación laboral, la presencia de múltiples depósitos de placa bacteriana y la actividad hormonal de la prolactina se asociaba con ella significativamente durante el primer trimestre de la gestación. En concreto, las gestantes desempleadas tuvieron una menor prevalencia de gingivitis (22,2% de mujeres con gingivitis vs 39,8% de mujeres sin gingivitis; $p=0,022$). Por otro lado, la enfermedad gingival se asoció con altos índices de placa (1,39 con gingivitis vs 0,70 sin gingivitis; $p<0,001$) en el primer examen oral. Sin embargo, al estudiar el comportamiento de la hormona lactógena, se aprecia una mayor actividad en las embarazadas que no sufrían de gingivitis (66,32 con gingivitis vs 0,70 sin gingivitis; $p=0,025$).

Respecto a las variables recogidas en el tercer trimestre, la gingivitis fue más prevalente entre las gestantes que fumaban habitualmente (13,1% con gingivitis vs 3,3% sin gingivitis; $p=0,032$) y en aquellas con elevado índice de sangrado (0,94 con gingivitis vs 0,50 sin gingivitis; $p<0,001$). Se confirmaron además altos porcentajes de insuficiencia de vitamina D en las gestantes con gingivitis, así como en aquellas que no padecían enfermedad gingival (75,5% vs 92,6%; $p=0,014$). La gingivitis y la periodontitis estuvieron estrechamente asociadas. Así pues, se encontraron asociaciones



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

significativas en la prevalencia de ambas afecciones durante el primer y tercer trimestres de gestación.

Análisis de los factores asociados al empeoramiento de la EP durante el embarazo

Como se muestra en el análisis multivariado de la **Tabla 10**, las variables que mejor predicen la periodontitis en el tercer trimestre de gestación fueron las siguientes: Tener periodontitis en el inicio del estudio (OR 25,242; 95% IC (4,121 – 154,599), ser obesa (OR 2,834; 95% IC (0,91-8,74), presentar peor higiene bucal, evaluada en el primer trimestre de gestación mediante el índice de placa (OR 4,031; 95% IC (2,12–7,65). También presentar un índice de sangrado más elevado (OR 117,57; 95% IC (14,65 – 943,90) y tener valores bajos de calcio sérico en el primer trimestre (OR 8,73; 95% IC (2,02–37,65). Por otro lado, las variables asociadas a la aparición de gingivitis al final del embarazo fueron padecer gingivitis y periodontitis desde el primer trimestre de gestación (OR 20,473; IC 95% (2,02–207,81) (OR 324,13; IC 95% (16,17-6495,56), respectivamente. También se asociaron con gingivitis al final del embarazo el índice de sangrado (OR 3813,87; IC 95% (121,48 –119718,14) y la expresión elevada de la prolactina en los trimestres estudiados (OR 0,98; IC 95% (0,97 – 0,98) (OR 0,99; IC 95% (0,986 – 1,000), aunque esta última de manera inversa (cuanto mayores son los niveles de prolactina la probabilidad de desarrollar gingivitis es menor). Por último, fue relevante para este modelo detectar la insuficiencia de la vitamina D en las embarazadas durante el primer trimestre de gestación (OR 14,44; IC 95% (2,22 – 94,041). La precisión general de los modelos finales fue del 88,4% y 86,5% para periodontitis y gingivitis, respectivamente.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 9. Descripción de la enfermedad periodontal, según las características de las embarazadas. (n=146)

Variables	<i>Periodontitis^a</i>					
	<i>1^{er} trimestre</i>				<i>3^{er} trimestre</i>	
	No period.	Si period.	p value ¹	No period.	Si period.	p value ¹
Edad *	31,9 (4,4)	32,3 (4,6)	0,738	31,9 (4,3)	32,2 (4,7)	0,694
Desempleada n(%)	41 (33,6)	8 (32,4)	0,538	36 (34,3)	13 (31,0)	0,427
Fumadora n(%)	10 (8,2)	3 (12,0)	0,385	7 (6,7)	6 (14,3)	0,127
Obesidad ^b n(%)	21 (17,2)	8 (32,0)	0,082	15 (14,3)	14 (33,3)	0,010
Diabetes G. n(%)	11 (9,0)	7 (28,0)	0,016	10 (9,5)	8 (19,0)	0,097
Índice placa *	0,75 (0,76)	1,94 (0,84)	0,001	0,63 (0,73)	1,76 (0-74)	0,001
Índice sangrado*	0,19 (0,29)	0,68 (0,29)	0,001	0,58 (0,46)	0,96 (0,08)	0,001 ⁴
Periodontitis ^a	-	-	-	3 (2,9)	22 (52,4)	0,001
Gingivitis ^c	54 (36,7)	0	0,001	34 (32,4)	20 (47,6)	0,062
Vit.D <20 Deficiencia	28 (30,8)	14 (36,8)	0,540 ²	36 (45,0)	15 (45,5)	0,965 ²
Vit.D<30 Insuficiencia	77 (84,6)	35 (92,1)	0,392 ²	67 (83,8)	30 (90,9)	0,389 ²
Calcio < 8.8	11 (12,1)	11 (28,9)	0,037 ²	23 (28,0)	10 (43,5)	0,823 ²
PCR > 5	42 (46,2)	21 (55,3)	0,440 ²	37 (45,1)	21 (63,6)	0,099 ²
Colesterol Total > 200	30 (33,0)	15 (39,5)	0,545 ²	71 (87,0)	23 (70,0)	0,059 ²
Colesterol HDL > 60	67 (71,3)	24 (63,2)	0,290 ²	66 (80,5)	25 (77,8)	0,616 ²
Triglicéridos > 150	13 (14,2)	11 (29,9)	0,080 ²	64 (78,0)	27 (81,8)	0,801 ²
Prolactina *	76,40 (67,04)	98,84 (67,68)	0,090	190,14 (94,32)	202,87 (94,46)	0,520
<i>Gingivitis^c</i>						
Variables	No gingiv.	Si gingiv.	p value	No gingiv.	Si gingiv.	p value
Edad *	31,6 (0,4)	32,7 (4,9)	0,332	31,8 (4,4)	32,2 (4,5)	0,576
Desempleada n(%)	37 (39,8))	12 (22,2)	0,022	18 (28,6)	31 (36,9)	0,189
Fumadora n(%)	10 (10,8)	3 (5,6)	0,225	2 (3,2)	11 (13,1)	0,032
Obesidad ^b n(%)	17 (18,3)	12 (22,2)	0,354	9 (14,3)	20 (23,8)	0,109
Diabetes/DG n(%)	14 (15,1)	4 (7,4)	0,134	5 (7,9)	13 (15,5)	0,129
Índice placa *	0,70 (0,91)	1,39 (0,65)	0,001	0,86 (0,81)	1,02 (0,94)	0,302
Índice sangrado*	0,35 (0,40)	0,31 (0,32)	0,919 ⁴	0,50 (0,46)	0,94 (0,15)	0,001 ⁴
Periodontitis ^a	25 (26,9)	0	0,001	22 (26,2)	3 (4,8)	0,001
Gingivitis ^c	-	-	-	20 (23,8)	34 (54,0)	0,001
Vit. D < 20 Deficiencia	28 (35,9)	14 (27,5)	0,343 ²	32 (47,1)	19 (42,2)	0,700 ²
Vit.D<30 Insuficiencia	71 (91,0)	41 (80,4)	0,110 ²	63 (92,6)	34 (75,5)	0,014 ²
Calcio < 8.8	16 (20,5)	6 (11,8)	0,237 ²	21 (30,4)	12 (23,1)	0,677 ²
PCR > 5	39 (50,0)	24 (47,1)	0,857 ²	38 (55,1)	20 (43,5)	0,256 ²
Colesterol Total > 200	27 (34,6)	18 (35,3)	0,937 ³	54 (78,3)	40 (78,4)	0,326 ²
Colesterol HDL > 60	51 (65,4)	40 (78,4)	0,120 ²	53 (76,8)	38 (82,6)	0,492 ²
Triglicéridos > 150	15 (19,2)	9 (17,6)	0,821 ³	53 (76,8)	38 (82,6)	0,492 ²
Prolactina *	93,73 (71,43)	66,32 (58,47)	0,025	205,20 (94,70)	176,11 (91,45)	0,110

^a Se considera “periodontitis” cuando existe una CAL interproximal detectable en ≥2 dientes no adyacentes, o una CAL vestibular/lingual de ≥3 mm con bolsas de >3 mm detectable en ≥2 dientes/ ^b Obsesa vs Sobrepeso + normopeso + peso insuficiente/ ^c Se considera “gingivitis” cuando presentan un 10% o más de sitios explorados con sangrado gingival, pero con profundidad de sondaje ≤ 3 mm/ Diabetes G: Diabetes Gestacional/ *media (desviación estándar)/¹Test de Anova./² Test de Fisher/ ³Test de Student/ ⁴Test de Kruskall-Wallis



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 10. Análisis de los factores asociados al empeoramiento de la enfermedad periodontal durante el embarazo. (n=146)

Periodontitis Modelo de clasificación: 88.4%		Crudo OR (95% CI)	P value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Gingivitis ^a 1T	1,89 (0,91-3,94)	0,086	-	-	-
Periodontitis ^b 1T	37,4 (10,21-136,95)	0,001	25,242 (4,121 – 154,599)	0,001	
Obesidad ^c	3,0 (1,29-6,96)	0,011	2,83 (0,91-8,74)	0,070	
Fumadora	0,42 (0,13-1,36)	0,151	-	-	-
Desempleada	0,85 (0,39-1,85)	0,699	-	-	-
Diabetes gestacional	2,23 (0,81-6,13)	0,118	-	-	-
Edad	1,01 (0,93-1,10)	0,681	-	-	-
Índice de placa ^d 1T	5,57 (3,14-9,87)	0,001	4,03 (2,12-7,65)	0,001	
Índice sangrado ^d 1T	77,03 (19,60 – 302,71)	0,001	117,57 (14,65 – 943,90)	0,001	
Calcio 1T < 8.8	2,96 (1,15 – 7,61)	0,024	8,73 (2,02 – 37,65)	0,004	
PCR 3T > 5	2,13 (0,93 – 4,89)	0,075	-	-	-
PCR 3T	1,02 (0,98 – 1,06)	0,369	-	-	-
Triglicéridos 3T	1,00 (0,98 – 1,01)	0,142	-	-	-
Triglicéridos 1T > 150	2,44 (0,98 – 6,10)	0,055	-	-	-
Vit. D 3T	0,95 (0,90 – 1,01)	0,127	-	-	-
Prolactina 1T	0,995(0,992-0,999)	0,007	-	-	-
Gingivitis Modelo de clasificación: 86.5%		Crudo OR (95% CI)	P value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Gingivitis ^a 1T	3,75 (1,85-7,59)	0,001	20,473 (2,02–207,81)	0,011	
Periodontitis ^b 1T	0,14 (0,04-0,49)	0,002	324,13 (16,17-6495,56)	0,001	
Obesidad ^c	3,0 (1,29-6,96)	0,011	-	-	-
Fumadora	0,42 (0,13-1,36)	0,151	-	-	-
Desempleada	0,85 (0,39-1,85)	0,699	-	-	-
Índice sangrado ^d 3T	42,01 (9,26 – 190,54)	0,001	3813,87(121,48 – 119718,14)	0,001	
Prolactina 1T	0,99 (0,99 – 0,10)	0,030	0,98 (0,97 – 0,98)	0,008	
Prolactina 3T	0,10 (0,99 – 1,00)	0,113	0,99 (0,986 – 1,000)	0,040	
Vit. D < 30 1T	2,47 (0,88 – 6,10)	0,088	14,44 (2,22 – 94,041)	0,005	
Diabetes gestacional	0,47 (0,15-1,39)	0,175	-	-	-

^a Se considera “gingivitis” cuando presentan un 10% o más de sitios explorados con sangrado gingival, pero con profundidad de sondaje ≤ 3 mm/ ^b Se considera “periodontitis” cuando existe una CAL interproximal detectable en ≥ 2 dientes no adyacentes, o una CAL vestibular/lingual de ≥ 3 mm con bolsas de >3 mm detectable en ≥ 2 dientes/ ^c obesa vs sobrepeso + normopeso + peso insuficiente/ ^d Se utiliza para evaluar la higiene bucal/ 1T: primer trimestre/ 3T: tercer trimestre.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Descripción del estado de salud de la embaraza al final del seguimiento y características del parto y del recién nacido

La **Tabla 11** describe el estado de salud de la embarazada al final del seguimiento y las características del parto y del recién nacido. Las mujeres fueron seguidas durante un promedio de $275,84 \pm 10,90$ días de gestación. Durante este período, el 12,2% (18 mujeres) presentaron diabetes gestacional. Solamente el 2,8% (4 mujeres) fueron diagnosticadas con estados hipertensivos del embarazo y el 17% (25 mujeres) con anemia gestacional. En este estudio se pudo registrar que el parto se desencadenó por la RPM en 45 gestantes (30,6%), mientras que en 138 (94,52%) el manejo del alumbramiento fue activo. Conviene destacar que, destaca que en cuanto a los procedimientos para finalizar el parto, se registró una incidencia de 22 (15%) partos instrumentados y 21 (14,3%) de cesáreas no electivas.

Al estudiar las principales características de los bebés se pudo apreciar que el peso de los recién nacidos oscilaba entre los $3282 \pm 559,01$ gramos. Siete recién nacidos fueron considerados con bajo peso al nacer (4,8%) mientras que solo cuatro (2,7%) del total presentaron riesgo de crecimiento intrauterino retardado. Según el sexo, más de la mitad de los neonatos fueron niñas 82 (55,8%). Por otro lado, solamente el 4,1% de los bebés nacieron antes de tiempo y se registró un caso (0,7%) de muerte fetal intrauterina.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 11. Descripción del estado de salud de la embaraza al final del seguimiento y características del parto y del recién nacido. (n=146)

<i>Variables</i>	<i>n (%)</i>
Muerte fetal intrauterina.	1 (0,7)
<u>Sexo del recién nacido</u>	
Varón	64 (43,5)
Hembra	82 (55,8)
<u>Edad gestacional al nacer</u>	
Pretermo	6 (4,1)
A término	140 (95,2)
Días de gestación total *	275,84 (10,90)
Diabetes gestacional	18 (12,2)
<u>Estados hipertensivos del embarazo</u>	
Preeclampsia Leve	1 (0,7)
Preeclampsia Grave	1 (0,7)
HTAIE ^b	2 (1,4)
Peso del recién nacido*	3282 (559,01)
Macrosómico (4.000 a 4.500 gr)	7 (4,8)
Normal (< 4.000 gr)	132 (89,8)
Bajo peso al nacer (< 2.500 gr)	7 (4,8)
Anemia gestacional	25 (17,0)
RPM ^c	45 (30,6)
RCIU ^a	4 (2,7)
<u>Alumbramiento según el enfoque del parto.</u>	
Manejo expectante	8 (5,48)
Manejo activo	138 (94,52)
<u>Vía de finalización del parto</u>	
Vía vaginal	121 (82,88)
Vía abdominal	25 (17,12)
<u>Procedimiento de finalización del parto</u>	
Espontáneo	99 (67,8)
Instrumental	22 (15,07)
Cesárea electiva	4 (2,73)
Cesárea no electiva	21 (14,38)

^aRCIU: Crecimiento intrauterino retardado o restringido/ ^b HTAIE: Hipertensión Arterial Inducida por el Embarazo/ ^c RPM: Rotura prematura de membrana/ *media (desviación estándar)



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a los estados adversos del embarazo y a las características del parto: análisis bivariante.

La enfermedad periodontal, en particular la periodontitis, se asoció como factor de exposición a la DMG al comparar mujeres periodontalmente sanas versus mujeres con periodontitis en el primer trimestre ($p=0,009$) (**Tabla 12**). También se confirma que las bajas concentraciones del colesterol HDL tienen una relación directa con la prevalencia de diabetes gestacional durante el primer y tercer trimestres de gestación, $p=0,042$ y $p=0,088$ respectivamente. Se asociaron además con valores ligeramente bajos de calcio ($p=0,050$) e insuficiencia marcada de vitamina D ($p=0,086$) con la diabetes gestacional. Dentro de las variables analizadas en el tercer trimestre, fue el perfil lipídico el parámetro que más se asoció con la diabetes gestacional, ya que los valores elevados del colesterol total fueron significativos ($p=0,030$). Además, fue notoria la relación de esta enfermedad con la salud oral en términos de caries dentales, analizada a través del CAOD ($p=0,098$).

En relación con la preeclampsia, en la **Tabla 13** se observa que las gestantes con sobrepeso ($p=0,033$) y abundante placa bacteriana ($p=0,044$) presentaron una mayor predisposición a partir del primer trimestre de padecer Preeclampsia. En cuanto al perfil lipídico, la presencia elevada de colesterol en sangre no se relaciona con un resultado adverso del embarazo. No se observó asociación con la preeclampsia de ninguna otra variable periodontal clínica.

El peso del recién nacido y la enfermedad periodontal guardaron una relación significativa. En las **Tablas 14, 15 y 16** se muestra la asociación entre el peso del recién nacido con los factores sociodemográficos y de riesgo maternos medidos durante el embarazo. Se encontró también una asociación entre el IMC materno y el peso del recién nacido ($r=0,18$, $p=0,028$), así como con el diagnóstico periodontal ($p=0,013$), de manera que las madres que presentaron gingivitis durante todo el embarazo tuvieron hijos con menor peso al nacer. Además, los recién nacidos macrosómicos tuvieron como factor común a las madres con altos índices de placa durante toda la gestación ($p=0,095$ y $p=0,068$ respectivamente); aunque, por otro lado, no estaba claramente asociado a la presencia de periodontitis en el primer trimestre ($p=0,065$). Es importante destacar que en las mujeres con mayor nivel de estudios, el peso de los recién nacidos fue mayor ($p=0,050$). Finalmente, la hipertrigliceridemia materna al final del embarazo contribuyó al nacimiento de bebés macrosómicos ($p=0,009$).



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

En la **Tabla 17** se aprecia la asociación entre las gestantes y la anemia gestacional ($p=0,053$). Esta afección también estuvo presente en las embarazadas con mayor perdida dental ($p=0,048$) y la inflamación de bajo grado ($p=0,008$) desde el inicio del primer trimestre. En cuanto al perfil lipídico, se comprueba que el control de los triglicéridos durante la gestación ($p=0,020$ y $p=0,027$ respectivamente) y los valores óptimos del colesterol HDL ($p=0,015$) juegan un papel importante en la expresión de esta enfermedad.

La RPM (**Tabla 18**) de las gestantes guardó relación con su salud oral, lo que se confirma a través de los valores elevados del índice de CAOD ($p=0,085$), el índice de sangrado positivo ($p=0,072$) y el porcentaje de superficies con sangrado (BOP) ($p=0,071$). También la pérdida de inserción (CAL) ($p=0,009$) y la profundidad de las bolsas periodontales ($p=0,006$) se mostraron asociadas a la RPM. En cuanto a los resultados de la bioquímica sanguínea, fue notable que la deficiencia de vitamina D ($p=0,025$) guardará relación con la RPM en el primer trimestre. En cuanto al panel de lípidos, y a pesar de encontrarse estos dentro de los valores óptimos, tanto el HDL como los triglicéridos, los parámetros de las gestantes con RPM siempre fueron diferentes negativamente, frente a las gestantes que no presentaron RPM.

Finalmente, se estudió el momento del parto como última etapa del embarazo. En la **Tabla 19** se puede observar que el manejo activo o manual (no fisiológico) del parto mantuvo una relación con la media de sitios con placa bacteriana ($p=0,076$) y presencia de periodontitis ($p=0,076$) al final del tercer trimestre de gestación. Por otro lado, repercutieron en el desenlace del parto los niveles de colesterol total ($p=0,089$) cuando iniciaron la gestación, así como los valores óptimos de HDL ($p=0,092$) en el momento del nacimiento. También se aprecia como solo la edad de las gestantes ($p=0,011$) determina que los bebés nacieran por vía vaginal (**Tabla 20**). De igual modo, fueron la edad de las embarazadas ($p=0,058$) y la proteína C-reactiva ($p=0,091$) en el primer trimestre, lo que pudo relacionarse con que el trabajo del parto no se desencadene de forma espontánea (**Tabla 21**).

Tabla 12. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a la diabetes gestacional (n=146).

Variables	Diabetes Gestacional					
	1 ^{er} Trimestre				3 ^{er} Trimestre	
	No(%) / (n=128)	Si(%) / (n=18)	p-value	No (%) / (n=128)	Si (%) / (n=18)	p-value
Edad (años)*	32,0±4,4	32,7±4,6	0,549 ¹	-	-	-
Estudios						
- Nivel Superior	63(88,7%)	8(11,3%)	0,704 ²	-	-	-
- Sin estudios, Primaria, Secundaria,FP	65(86,7%)	10(13,3%)				
Tabaquismo						
- Nunca	116(87,2%)	17(12,8%)	≈1 ³	-	-	-
- Fumadora	12(92,3%)	1(7,7%)				
IMC ^a inicial *	25,5±5,2	25,6±5,0	0,814 ¹	-	-	-
CAOD ^{b*}	6,49±3,09	6,11±3,43	0,608 ¹	8,078±2,373	9,056±1,984	0,098 ¹
Dientes perdidos *	0,82±1,74	0,78±1,80	0,331 ¹	0,648±1,605	0,333±0,97	0,419 ¹
Índice placa *	0,98±0,91	1,11±0,97	0,545 ¹	1,906±0,612	2,154±0,502	0,103 ¹
Índice sangrado *	0,32±0,35	0,45±0,44	0,157 ³	0,695±0,422	0,697±0,428	0,980 ¹
Sitios con placa*	21±6	22±6	0,475 ⁴	26,754±2,271	27±1,534	0,657 ¹
BOP ^{c*}	31±35	44±44	0,159 ¹	69,424±42,288	69,834±42,805	0,969 ¹
CAL ^{d*}	0,10±0,44	0,07±0,14	0,795 ¹	1,716±1,288	2,072±1,468	0,283 ¹
Profundidad de bolsa*	1,0±1,1	1,4±1,3	0,205 ¹	2,214±0,943	2,563±1,199	0,157 ¹
PCR*	6,58±6,26	6,84±5,12	0,868 ¹	7,735±9,9	8,133±6,308	0,880 ¹
Colesterol HDL >60*						
- No	33(76,3%)	10(23,7%)	0,042 ²	25(83,33%)	5(16,67%)	0,513 ³
- Si	95(91,99%)	8(8,20%)		103(88,91%)	13(11,09%)	
Colesterol HDL *	67,69 ±12,46	62,47±8,83	0,098 ⁴	70,758±12,883	64,571±10,059	0,088 ¹
Colesterol T >200*						
- No	83(86,78%)	13(13,22%)	0,647 ¹	20(72,43%)	7(27,57%)	0,030 ²
- Si	45(89,6%)	5(10,4%)		108(90,43%)	11(9,57%)	
Calcio *	9,14±0,42	8,93±0,32	0,050 ¹	9,005±0,406	8,907±0,313	0,371 ¹
Calcio < 8,8						
- No	107(87,92%)	15(12,08%)	1 ³	94(90,24%)	10(9,76%)	0,127 ³
- Si	21(85,71%)	3(14,29%)		34(79,79%)	8(20,21%)	
Vit, D < 20 *						
- No	85(86,56%)	13(13,45%)	0,751 ¹	71(88,71%)	9(11,29%)	0,582 ³
- Si	43(90,5%)	5(10%)		57(85,7%)	9(14,3%)	
Vit, D < 30 *						
- No	19(100%)	0(0%)	0,086 ¹	20(93,75%)	1(6,25%)	0,691 ³
- Si	109(85,68%)	18(14,32%)		108(86,57%)	17(13,43%)	
Triglicéridos*	111,69±45,52	111,76±51,40	0,989 ¹	198,566±67,985	229,857±87,302	0,123 ¹
Diag. de EP						
- Sano	60(89,6%)	7(10,4%)	0,029 ^{2,3}	36(87,8%)	5(12,2%)	0,336 ⁴
- Gingivitis	50(92,6%)	4(7,4%)		58(92,06%)	5(7,94%)	
- Periodontitis	18(72,0%)	7(28,0%)		34(80,95%)	8(19,05%)	
Gingivitis						
- No	78(84,8%)	14(15,2%)	0,168 ¹	70(84,34%)	13(15,66%)	0,207 ³
- Si	43(79,6%)	11(20,4%)		58(92,06%)	5(7,94%)	
Periodontitis						
- No	110(90,0%)	11(9,1%)	0,009 ¹	94(90,38%)	10(9,62%)	0,162 ³
- Si	18(72,0%)	7(28,0%)		34(80,95%)	8(19,05%)	

¹Test de student: Sanos vs Gingivitis (p=0,753), Sanos vs Periodontitis (p=0,051), Gingivitis vs Periodontitis (p=0,031)/²Test Chi-square/³Test Bilateral exacto de Fisher/⁴Test Mann-Whitney/^aIMC: Índice de masa corporal/^bCAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados/ ^cBOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación/^dCAL: Pérdida de Inserción Epitelial/* media (desviación estándar)

Tabla 13. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a la preeclampsia (n=146).

Variables	Preeclampsia					
	1 ^{er} Trimestre			3 ^{er} Trimestre		
	No (%)/(n=142)	Si (%)/(n=4)	Valor-p	No (%)/(n=142)	Si (%)/(n=4)	Valor-p
Edad (años)*	32,0±4,5	34,5±2,6	0,276 ¹	-	-	-
Estudios						
- Nivel Superior	68(95,8%)	3(4,2%)	0,356 ²	-	-	-
- Sin estudios, Primaria, Secundaria,FP	74(98,7%)	1(1,3%)				
Tabaquismo						
- Nunca	129(97,0%)	4(3,0%)	≈1 ²	-	-	-
- Fumadora	13(100,0%)	0,0%				
IMC ^a inicial *	25,4±5,1	30,6±5,4	0,033 ¹	-	-	-
CAOD ^{b*}	6,46±3,11	5,75±3,86	0,825 ¹	8,176±2,368	9±1,155	0,490 ¹
Dientes perdidos *	0,83±1,76	0,25±0,50	0,545 ¹	0,627±1,56	0±0	0,425 ¹
Índice placa *	0,99±0,92	1,26±0,49	0,399 ¹	1,945±0,608	1,635±0,331	0,313 ¹
Índice sangrado *	0,33±0,37	0,41±0,28	0,684 ³	0,69±0,425	0,885±0,23	0,362 ¹
Media de sitios con placa*	21±6	28±0	0,044 ¹	26,771±2,209	27,25±1,5	0,668 ¹
BOP ^{c*}	33±37	41±28	0,632 ¹	68,942±42,541	88,393±23,215	0,365 ¹
CAL ^{d*}	0,10±0,42	0,00±0,00	0,119 ¹	1,754±1,326	1,983±0,613	0,732 ¹
Profundidad de bolsa*	1,0±1,1	1,3±0,9	0,616 ¹	2,252±0,988	2,438±0,681	0,710 ¹
PCR*	6,61±6,15	6,5±3,72	0,973 ⁵	7,802±9,61	7,267±1,387	0,924 ¹
Colesterol HDL >60*						
- No	41(94,74%)	2(5,26%)	0,155 ³	29(95,83%)	1(4,17%)	0,508 ²
- Si	101(98%)	2(2%)		113(97,8%)	3(2,2%)	
Colesterol HDL *	67,16±12,16	57,0±4,58	0,149 ¹	70,273±12,599	59,667±14,468	0,154 ¹
Colesterol T >200*						
- No	92(95,43%)	4(4,57%)	0,208 ³	24(90,48%)	3(9,52%)	0,085 ²
- Si	50(100%)	0(0%)		118(98,94%)	1(1,06%)	
Calcio *	9,11±0,42	9,10±0,5	0,956 ³	8,999±0,397	8,733±0,153	0,252 ³
Calcio < 8.8						
- No	119(97,63%)	3(2,37%)	0,419 ³	103(98,78%)	1(1,22%)	0,197 ²
- Si	23(95,24%)	1(4,76%)		39(93,94%)	3(6,06%)	
Vit. D < 20 *						
- No	94(95,51%)	4(4,49%)	0,224 ³	77(96,77%)	3(3,23%)	1 ²
- Si	48(100%)	0(0%)		65(98,04%)	1(1,96%)	
Vit. D < 30 *						
- No	19(100%)	0(0%)	0,497 ³	20(93,75%)	1(6,25%)	0,370 ²
- Si	123(96,7%)	4(3,3%)		122(97,94%)	3(2,06%)	
Triglicéridos*	111,94±46,59	102±20,7	0,714 ³	201,955±71,29	220,333±67,419	0,660 ¹
Diag. de EP						
- Sano	66(98,5%)	1(1,5%)	0,918 ³	41(100%)	0(0%)	0,517 ³
- Gingivitis	51(94,4%)	3(5,6%)		60(95,24%)	3(4,76%)	
- Periodontitis	25(100,0%)	0,0%		41(97,62%)	1(2,38%)	
Gingivitis						
- No	91(98,9%)	1(1,1%)	0,112 ³	82(98,8%)	1(1,2%)	0,315 ²
- Si	51(94,4%)	3(5,6%)		60(95,24%)	3(4,76%)	
Periodontitis						
- No	117(96,7%)	4(3,3%)	0,360 ³	101(97,12%)	3(2,88%)	1 ²
- Si	25(100%)	0		41(97,62%)	1(2,38%)	

¹ Test Mann-Whitney/ ²Test Bilateral exacto de Fisher/ ³Test de student / ^aIMC: Índice de masa corporal/ ^bCAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados/

^cBOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación / ^dCAL: Pérdida de Inserción Epitelial /* media (desviación estándar)



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 14. Descripción de los factores de riesgo demográficos, de hábitos y de salud bucal asociados al peso del recién nacido durante el primer trimestre (n=146).

Variables	Peso del recién nacido				
	Correlación ¹			Medias	
	n	r	Valor-p	m(ds)	Valor-p
Edad (años) /m(ds)	146	0,04	0,631 ^a		
Estudios					
• Nivel Superior	71			3311±677	0,562 ²
• Sin estudios, Primaria, Secundaria, FP	75			3256±421	
Tabaquismo					
• Nunca	133			3281±579	0,802 ³
• Fumadora	13			3307±301	
IMC ^a inicial /m(ds)	146	0,18	0,028		
CAOD ^b , /m(ds)	146	0,04	0,593		
Dientes perdidos /m(ds)	146	0,04	0,615		
Índice de placa /m(ds)	146	-0,02	0,806		
Media de sitios con placa/m(ds)	146	-0,08	0,336		
BOP ^c /m(ds)	146	-0,04	0,662		
CAL ^d , /m(ds)	146	0,09	0,296		
Profundidad de bolsa /m(ds)	146	-0,04	0,622		
Diag. de enfermedad periodontal/ 1 ^{er} T					
• Sano	67			3323±436	
• Gingivitis	54			3128±518	
• Periodontitis	25			3510±812	0,013⁴

^aCoeficiente de correlación de Pearson/^b Test t de Student/^cTest Mann-Whitney/^dAnova: Sanos vs Gingivitis (p=0,030)/^aIMC: Índice de masa corporal/^bCAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados/ ^cBOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación/^dCAL: Pérdida de Inserción Epitelial/* media (desviación estándar)

Tabla 15. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados al recién nacido de bajo peso (n=146).

Variables	Recién nacido de bajo peso ^e					
	1 ^{er} Trimestre			3 ^{er} Trimestre		
	No(%) / n=139	Si (%) / (n=7)	Valor-p	No (%) / (n=139)	Si (%) / (n=7)	Valor-p
Edad (años)*	32,08±4,4	32±5,74	0,964 ³	-	-	-
Estudios						
- Nivel Superior	67(94,4%)	4(5,6%)	0,469 ²	-	-	-
- Sin estudios, Primaria, Secundaria, FP	72(96,0%)	3(4,0%)				
Tabaquismo						
- Nunca	126(94,7%)	7(5,3%)	0,513 ²	-	-	-
- Fumadora	13(100%)	0				
IMC ^a inicial *	25,66±5,15	22,41±4,16	0,031 ¹	-	-	-
CAOD ^b *	6,39±3,19	7,57±0,53	0,330 ³	8,151±2,374	9,143±1,464	0,276 ³
Dientes perdidos *	0,82±1,77	0,71±0,76	0,372 ¹	0,619±1,571	0,429±0,787	0,751 ³
Índice placa *	0,99±0,93	1,02±0,73	0,665 ¹	1,941±0,598	1,856±0,759	0,718 ³
Índice sangrado *	0,32±0,37	0,5±0,36	0,208 ³	0,685±0,428	0,891±0,182	0,207 ³
Media de sitios con placa*	21,24±6,24	23,14±5,68	0,432 ³	26,766±2,22	27,143±1,574	0,659 ³
BOP ^c *	32,23±36,5	50,06±36,06	0,167 ¹	68,484±42,851	89,153±18,336	0,207 ³
CAL ^d *	0,1±0,43	0,04±0,11	0,591 ¹	1,743±1,334	2,089±0,714	0,498 ³
Profundidad de bolsa*	1,03±1,11	1,57±1,16	0,154 ¹	2,27±0,988	2±0,819	0,479 ³
PCR*	6,59±6,24	7,2±2,14	0,811 ³	7,952±9,694	4,833±3,302	0,436 ³
Colesterol HDL >60*						
- No	43(100%)	0(0%)	0,105 ³	28(92,67%)	2(7,33%)	0,603 ²
- Si	96(93,33%)	7(6,67%)		111(95,6%)	5(4,4%)	
Colesterol HDL *	66,55±12,16	74,67±9,27	0,110 ³	69,889±12,694	72,2±13,989	0,693 ³
Colesterol T >200*						
- No	91(95,24%)	5(4,76%)	0,957 ³	26(95,24%)	1(4,76%)	1 ²
- Si	48(95,45%)	2(4,55%)		113(95%)	6(5%)	
Calcio *	9,11±0,42	9,19±0,29	0,748 ³	8,984±0,395	9,133±0,408	0,370 ³
Calcio < 8,8						
- No	115(94,39%)	7(5,61%)	0,588 ²	98(94,4%)	6(5,6%)	0,672 ²
- Si	24(100%)	0(0%)		41(96,97%)	1(3,03%)	
Vit. D < 20 *						
- No	92(94,19%)	6(5,81%)	0,392 ³	77(95,79%)	3(4,21%)	1 ²
- Si	47(97,62%)	1(2,38%)		62(94,12%)	4(5,88%)	
Vit. D < 30 *						
- No	17(88,24%)	2(11,76%)	0,140 ³	18(87,5%)	3(12,5%)	0,201 ²
- Si	122(96,4%)	5(3,6%)		121(96,78%)	4(3,22%)	
Triglicéridos*	112,1±46,8	103,67±31,3	0,664 ³	203,306±70,786	183,8±80,766	0,550 ³
Diag. de EP						
- Sano	66(98,5%)	1(1,5%)	0,210 ¹	41(100%)	0(0%)	0,630 ¹
- Gingivitis	49(90,7%)	5(9,3%)		57(90,48%)	6(9,52%)	
- Periodontitis	24(96,05)	1(4,0%)		41(97,62%)	1(2,38%)	
Gingivitis						
- No	90(97,8%)	2(2,2%)	0,054 ³	82(98,8%)	1(1,2%)	0,043 ²
- Si	49(90,7%)	5(9,3%)		57(90,48%)	6(9,52%)	
Periodontitis						
- No	115(95%)	6(5%)	0,840 ³	98(94,23%)	6(5,77%)	0,673 ²
- Si	24(96,0%)	1(4%)		41(97,62%)	1(2,38%)	

¹ Test Mann-Whitney/ ²Test Bilateral exacto de Fisher/ ³Test de student / ^aIMC: Índice de masa corporal/ ^bCAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados/ ^cBOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación / ^dCAL: Pérdida de Inserción Epitelial./ ^e Recién nacido bajo peso al nacer (< 2.500 gr), se unieron para el análisis las categorías Recién nacido Macrosómico (4.000 a 4.500 gr) +Normal (< 4.000 gr) /* media (desviación estándar)

Tabla 16. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados al recién nacido macrosómico (n=146).

Variables	Recién nacido macrosómico ^e					
	1 ^{er} Trimestre			3 ^{er} Trimestre		
	No(%)/(n=13)	Si (%)/ (n=7)	Valor-p	No (%) / (n=139)	Si (%)/ (n=7)	Valor-p
Edad (años)*	31,99±4,51	33,71±2,56	0,320 ³	-	-	-
Estudios						
- Nivel Superior	65(91,5%)	6(8,5%)	0,050 ²	-	-	-
- Sin estudios, Primaria, Secundaria, FP	74(98,7%)	1(1,3%)				
Tabaquismo						
- Nunca	126(94,7%)	7(5,3%)	0,513 ²	-	-	-
- Fumadora	13(100%)	0(0%)				
IMC ^a inicial *	25,49±5,11	25,74±6,29	0,903 ³	-	-	-
CAOD ^{b*}	6,43±3,03	6,71±4,92	0,816 ³	8,194±2,255	8,286±3,988	0,920 ³
Dientes perdidos *	0,8±1,74	1,14±1,86	0,611 ³	0,626±1,571	0,286±0,756	0,571 ³
Índice placa *	0,97±0,9	1,52±1,17	0,095 ¹	1,916±0,6	2,343±0,582	0,068 ³
Índice sangrado *	0,32±0,36	0,47±0,5	0,320 ³	0,703±0,418	0,54±0,495	0,321 ³
Media de sitios con placa*	21,26±6,28	22,86±4,59	0,231 ¹	26,777±2,226	26,929±1,427	0,859 ³
BOP ^{c*}	32,41±35,84	46,52±50,4	0,321 ³	70,25±41,863	54,081±49,463	0,324 ³
CAL ^{d*}	0,09±0,42	0,17±0,22	0,612 ³	1,737±1,276	2,21±1,969	0,354 ³
Profundidad de bolsa*	1,03±1,12	1,47±0,91	0,316 ³	2,249±0,968	2,414±1,266	0,665 ³
PCR*	6,7±6,16	5,24±5,15	0,542 ³	7,818±9,661	7,25±5,925	0,887 ³
Colesterol HDL >60*						
- No	40(92,11%)	3(7,89%)	0,4373	28(92,67%)	2(7,33%)	0,603 ²
- Si	99(96,21%)	4(3,79%)		111(95,6%)	5(4,4%)	
Colesterol HDL *	66,99±12,25	65,86±10,73	0,8113	69,981±12,63	70,167±15,092	0,972 ³
Colesterol T >200*						
- No	93(96,43%)	3(3,57%)	0,1953	27(100%)	0(0%)	0,590 ²
- Si	46(91,86%)	4(8,14%)		112(94,22%)	7(5,78%)	
Calcio *	9,11±0,42	9,04±0,25	0,6463	9,001±0,401	8,833±0,216	0,314 ³
Calcio < 8.8						
- No	116(95,2%)	6(4,8%)	12	100(96%)	4(4%)	1 ²
- Si	23(95,24%)	1(4,76%)		39(93,94%)	3(6,06%)	
Vit. D < 20 *						
- No	94(95,85%)	4(4,15%)	0,5643	76(94,55%)	4(5,45%)	0,688 ²
- Si	45(92,86%)	3(7,14%)		63(96,08%)	3(3,92%)	
Vit. D < 30 *						
- No	18(94,12%)	1(5,88%)	0,9363	20(93,75%)	1(6,25%)	1 ²
- Si	121(95,09%)	6(4,91%)		119(95,05%)	6(4,94%)	
Triglicéridos*	112,05±45,08	105,71±65,88	0,286 ¹	198,355±65,954	275,333±117,725	0,009 ³
Diag. de EP						
- Sano	64(95,5%)	3(4,5%)	0,403 ¹	38(92,68%)	3(7,32%)	
- Gingivitis	53(98,1%)	1(1,9%)		62(98,41%)	1(1,59%)	0,984 ¹
- Periodontitis	22(88,0%)	3(12,0%)		39(92,86%)	3(7,14%)	
Gingivitis						
- No	86(93,5%)	6(6,5%)	0,205 ³	77(92,77%)	6(7,23%)	0,141 ²
- Si	53(98,1%)	1(1,9%)		62(98,41%)	1(1,59%)	
Periodontitis						
- No	117(96,7%)	4(3,3%)	0,065 ³	100(96,15%)	4(3,85%)	0,411 ²
- Si	22(88,0%)	3(12%)		39(92,86%)	3(7,14%)	

¹Test Mann-Whitney/ ²Test Bilateral exacto de Fisher/³Test de student / ^aIMC: Índice de masa corporal/^bCAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados/^cBOP: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación /^dCAL: Pérdida de Inserción Epitelial./^e Recién nacido Macrosómico (4.000 a 4.500 gr), se unieron para el análisis las categorías Normal (< 4.000 gr) + Bajo peso al nacer (< 2.500 gr) /* media (desviación estándar)

Tabla 17. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a la anemia gestacional (n=146).

Variables	Anemia gestacional					
	1 ^{er} Trimestre				3 ^{er} Trimestre	
	No (%) / (n=121)	Si (%) / (n=25)	Valor-p	No (%) / (n=121)	Si (%) / (n=25)	Valor-p
Edad (años)*	31,75(4,45)	33,64(4,22)	0,053³	-	-	-
Estudios						
- Nivel Superior	61(85,9%)	10(14,1%)	0,234 ²	-	-	-
- Sin estudios, Primaria, Secundaria, FP	60(80,0%)	15(20,0%)				
Tabaquismo						
- Nunca	109(82,0%)	24(18,0%)	0,308 ²	-	-	-
- Fumadora	12(92,3%)	1(7,7%)				
IMC ^a inicial *	25,40±5,11	25,99±5,35	0,605 ³	-	-	-
CAOD ^{b*}	6,29±2,91	7,20±3,94	0,185 ³	8,165±2,364	8,36±2,289	0,707 ³
Dientes perdidos *	0,69±1,54	1,44±2,40	0,048³	0,545±1,472	0,92±1,847	0,270 ³
Índice placa *	0,99±0,91	0,98±0,98	0,917 ³	1,94±0,594	1,919±0,659	0,872 ³
Índice sangrado *	0,32±0,36	0,39±0,39	0,406 ³	0,697±0,423	0,684±0,419	0,888 ³
Media de sitios con placa*	21,47±6,28	20,68±5,92	0,564 ³	26,909±2,162	26,18±2,272	0,130 ³
BOP ^{c*}	31,93±36,12	38,65±38,89	0,405 ³	69,693±42,41	68,419±42,029	0,891 ³
CAL ^{d*}	0,10±0,45	0,06±0,13	0,661 ³	1,796±1,31	1,584±1,331	0,464 ³
Profundidad de bolsa*	1,04±1,12	1,11±1,09	0,788 ³	2,271±0,974	2,19±1,027	0,709 ³
PCR*	5,97±4,89	9,83±9,85	0,008³	8,182±10,195	5,816±4,116	0,323 ³
Colesterol HDL >60*						
- No	34(78,95%)	9(21,05%)	0,360 ³	24(79,17%)	6(20,83%)	0,542 ²
- Si	87(84,56%)	16(15,44%)		97(83,62%)	19(16,38%)	
Colesterol HDL *	68,1±12,34	61,1±9,21	0,015³	70,5±12,327	67,474±14,477	0,346 ³
Colesterol T >200*						
- No	79(82,33%)	17(17,67%)	0,913 ³	21(79,05%)	6(20,95%)	0,748 ²
- Si	42(84,09%)	8(15,91%)		100(84,04%)	19(15,96%)	
Calcio *	9,13±0,42	9,04±0,34	0,430 ³	9,005±0,394	8,926±0,401	0,429 ³
Calcio < 8.8						
- No	103(84,05%)	19(15,95%)	0,338 ²	89(85,59%)	15(14,41%)	0,173 ³
- Si	18(76,19%)	6(23,81%)		32(75,76%)	10(24,24%)	
Vit. D < 20 *						
- No	80(81,56%)	18(18,44%)	0,654 ³	68(85,1%)	12(14,9%)	0,440 ²
- Si	41(85,71%)	7(14,29%)		53(80,39%)	13(19,61%)	
Vit. D < 30 *						
- No	17(88,24%)	2(11,76%)	0,582 ³	17(79,25%)	4(20,75%)	0,718 ²
- Si	104(81,88%)	23(18,12%)		104(83,54%)	21(16,46%)	
Triglicéridos*	107,5±41,7	133±61	0,020³	195,819±64,343	235,211±92,647	0,027³
Diag. de EP						
- Sano	58(86,6%)	9(13,4%)	0,315 ¹	34(82,93%)	7(17,07%)	0,733 ¹
- Gingivitis	43(79,6%)	11(20,4%)		51(80,95%)	12(19,05%)	
- Periodontitis	20(80,0%)	5(20,0%)		36(85,71%)	6(14,29%)	
Gingivitis						
- No	78(84,8%)	14(15,2%)	0,428 ³	70(84,34%)	13(15,66%)	0,660 ²
- Si	43(79,6%)	11(20,4%)		51(80,95%)	12(19,05%)	
Periodontitis						
- No	101(83,5%)	20(16,5%)	0,677 ³	85(81,73%)	19(18,27%)	0,635 ²
- Si	20(80,0%)	5(20,0%)		36(85,71%)	6(14,29%)	

¹ Test Mann-Whitney/ ²Test Bilateral exacto de Fisher/ ³Test de student / ^aIMC: Índice de masa corporal/ ^bCAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados/ ^cBOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación / ^dCAL: Pérdida de Inserción Epitelial/* media (desviación estándar)

Tabla 18. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a la rotura prematura de membranas (n=146).

Variables	RPM					
	1 ^{er} Trimestre		Valor-p	3 ^{er} Trimestre		
	No (%)/(n=101)	Si (%)/(n=45)		No (%)/ (n=101)	Si (%)/(n=45)	Valor-p
Edad (años)*	31,95(4,60)	32,36(4,12)	0,613 ³	-	-	-
Estudios						
- Nivel Superior	50(70,4%)	21(29,6%)	0,446 ²	-	-	-
- Sin estudios, Primaria, Secundaria, FP	51(68,0%)	24(32,0%)		-	-	-
Tabaquismo						
- Nunca	92(69,2)	41(30,8%)	0,633 ²	-	-	-
- Fumadora	9(69,2%)	4(30,8%)		-	-	-
IMC ^a inicial *	25,09±4,98	26,43±5,43	0,145 ³	-	-	-
CAOD ^b *	6,15±3,04	7,11±3,24	0,085³	8,198±2,263	8,2±2,546	0,996 ¹
Dientes perdidos *	0,71±1,56	1,04±2,08	0,289 ³	0,584±1,551	0,667±1,537	0,766 ¹
Índice placa *	0,95±0,91	1,11±0,93	0,318 ³	1,929±0,571	1,954±0,679	0,818 ¹
Índice sangrado *	0,29±0,34	0,41±0,41	0,072³	0,713±0,412	0,655±0,444	0,449 ¹
Media de sitios con placa*	21,25±6,34	21,53±5,96	0,798 ³	26,906±1,923	26,511±2,702	0,316 ¹
BOP ^c *	29,44±33,9	41,26±41,16	0,071³	71,244±41,266	65,503±44,453	0,450 ¹
CAL ^d *	0,04±0,08	0,23±0,73	0,009³	1,762±1,305	1,756±1,34	0,980 ¹
Profundidad de bolsa*	0,89±0,99	1,43±1,29	0,006³	2,293±0,937	2,176±1,078	0,509 ¹
PCR*	6,47±6,71	6,94±4,56	0,692 ³	8,219±10,834	6,853±5,555	0,477 ¹
Colesterol HDL >60*						
- No	27(62,53%)	16(37,47%)	0,195 ³	18(58,33%)	13(41,67%)	0,227 ²
- Si	74(72,22%)	29(27,78%)		84(72,03%)	32(27,97%)	
Colesterol HDL *	68,44±12,32	63,65±11,2	0,034¹	71,364±13,049	67,056±11,529	0,093³
Colesterol T >200*						
- No	68(71,24%)	28(28,76%)	0,619 ³	17(61,9%)	10(38,1%)	0,449 ²
- Si	33(65,91%)	17(34,09%)		84(70,41%)	35(29,59%)	
Calcio *	9,13±0,44	9,08±0,37	0,574 ³	9,024±0,408	8,922±0,359	0,201 ¹
Calcio < 8.8						
- No	85(69,76%)	37(30,24%)	0,802 ²	71(68,29%)	33(31,71%)	1 ²
- Si	16(66,67%)	8(33,33%)		30(70,7%)	12(29,3%)	
Vit. D < 20 *						
- No	74(75,58%)	24(24,42%)	0,025²	60(74,58%)	20(25,42%)	0,313 ²
- Si	27(55,76%)	21(44,24%)		41(62,75%)	25(37,25%)	
Vit. D < 30 *						
- No	16(82,35%)	3(17,65%)	0,197 ³	17(81,25%)	4(18,75%)	0,263 ²
- Si	85(66,97%)	42(33,03%)		84(66,98%)	41(33,02%)	
Triglicéridos*	107,08±40,9	122,13±55,38	0,090³	200,195±71,855	207,25±69,782	0,625 ¹
Diag. de EP						
- Sano	47(70,1%)	20(29,9%)	0,435 ¹	26(63,41%)	15(36,59%)	0,865 ³
- Gingivitis	40(74,1%)	14(25,9%)		49(77,78%)	14(22,22%)	
- Periodontitis	14(56,0%)	11(44,0%)		26(61,9%)	16(38,1%)	
Gingivitis						
- No	61(66,3%)	31(33,7%)	0,330 ³	52(62,65%)	31(37,35%)	0,700 ²
- Si	40(74,1%)	14(25,9%)		49(77,78%)	14(22,22%)	
Periodontitis						
- No	87(71,9%)	34(28,1%)	0,119 ³	75(72,12%)	29(27,88%)	0,240 ²
- Si	14(56,0%)	11(44,0%)		26(61,9%)	16(38,1%)	

¹ Test Mann-Whitney / ²Test Bilateral exacto de Fisher / ³Test de student / ^aIMC: Índice de masa corporal / ^bCAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados / ^cBOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación / ^d CAL: Pérdida de Inserción Epitelial/* media (desviación estándar).

Tabla 19. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados al manejo activo del parto (n=146).

Variables	Manejo activo del parto ^e					
	1 ^{er} Trimestre		Valor-p	3 ^{er} Trimestre		Valor-p
	No (%)/ (n=8)	Si (%)/ (n=138)		No (%)/ (n=8)	Si (%)/ (n=138)	
Edad (años)*	31,63(2,93)	32,10(4,52)	0,545 ¹	-	-	-
Estudios						
- Nivel Superior	2(2,8%)	69(97,2%)				
- Sin estudios, Primaria, Secundaria, FP	6(8,0%)	69(92,0%)	0,156 ²	-	-	-
Tabaquismo						
- Nunca	8(6,0%)	125(94,0%)	0,465 ²	-	-	-
- Fumadora	0(0%)	13(100%)		-	-	
IMC ^a inicial *	26,46±3,78	25,45±5,22	0,263 ¹	-	-	-
CAOD ^{b*}	8±2,56	6,36±3,14	0,148 ³	7,25±2,493	8,254±2,334	0,241 ³
Dientes perdidos *	0,5±0,93	0,83±1,77	0,600 ³	0,5±0,756	0,616±1,577	0,837 ³
Índice placa *	1,32±0,88	0,98±0,92	0,307 ³	1,881±0,789	1,94±0,595	0,791 ³
Índice sangrado *	0,47±0,39	0,32±0,36	0,263 ³	0,808±0,351	0,688±0,425	0,439 ³
Media de sitios con placa*	25,13±4,94	21,12±6,22	0,076³	27,563±0,729	26,739±2,24	0,303 ³
BOP ^{c*}	47,32±39,44	32,26±36,37	0,259 ³	80,788±35,19	68,819±42,591	0,437 ³
CAL ^{d*}	0,28±0,61	0,09±0,4	0,212 ³	2,375±1,477	1,724±1,298	0,173 ³
Profundidad de bolsa*	1,6±1,34	1,02±1,1	0,154 ³	2,63±1,63	2,235±0,934	0,269 ³
PCR*	7,78±4,48	6,56±6,18	0,633 ³	6,433±3,862	7,863±9,705	0,721 ³
Colesterol HDL >60*						
- No	1(2,63%)	42(97,37%)	0,478 ³	0(0%)	30(100%)	0,341 ²
- Si	7(6,56%)	96(93,44%)		8(6,59%)	108(93,41%)	
Colesterol HDL *	74,67±12,4	66,55±12,05	0,104 ¹	78,5±9,268	69,514±12,724	0,092³
Colesterol T >200*						
- No	2(2,38%)	94(97,62%)	0,089³	0(0%)	27(100%)	0,590 ²
- Si	5(11%)	44(89%)		8(6,38%)	111(93,62%)	
Calcio *	9,28±0,76	9,11±0,39	0,306 ³	9,15±0,683	8,983±0,376	0,316 ³
Calcio < 8.8						
- No	7(5,67%)	115(94,33%)	1 ²	7(6,5%)	97(93,5%)	0,672 ²
- Si	1(4,76%)	23(95,24%)		1(3,03%)	41(96,97%)	
Vit. D < 20 *						
- No	6(5,65%)	92(94,35%)	0,978 ³	5(6,45%)	75(93,55%)	0,688 ²
- Si	2(4,76%)	46(95,24%)		3(3,92%)	63(96,08%)	
Vit. D < 30 *						
- No	0(0%)	19(100%)	0,330 ³	1(6,25%)	20(93,75%)	1 ²
- Si	8(6,41%)	119(93,59%)		7(5,45%)	118(94,55%)	
Triglicéridos*	122,17±44,82	111,18±46,32	0,506 ¹	248,833±48,143	199,841±71,297	0,100 ³
Diag. de EP						
- Sano	2(3,0%)	65(97,0%)	0,239 ¹	1(2,44%)	40(97,56%)	0,057 ¹
- Gingivitis	4(7,4%)	50(92,6%)		2(3,17%)	61(96,83%)	
- Periodontitis	2(8,0%)	23(92%)		5(11,9%)	37(88,1%)	
Gingivitis						
- No	4(4,3%)	88(95,7%)	0,436 ³	6(7,23%)	77(92,77%)	0,466 ²
- Si	4(7,4%)	50(92,6%)		2(3,17%)	61(96,83%)	
Periodontitis						
- No	6(5,0%)	115(95,0%)	0,546 ³	3(2,88%)	101(97,12%)	0,044²
- Si	2(8,0%)	23(92,0%)		5(11,9%)	37(88,1%)	

¹ Test Mann-Whitney / ²Test Bilateral exacto de Fisher / ³Test de student / ^aIMC: Índice de masa corporal / ^bCAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados / ^cBOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación / ^d CAL: Pérdida de Inserción Epitelial / ^eCuando el parto no ha sido expectante o fisiológico (administración de un uterotónico profiláctico, el pinzamiento temprano del cordón y la tracción controlada del cordón para expulsar la placenta.) / * media (desviación estándar)

Tabla 20. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a la finalización del parto por vía vaginal (n=146).

Variables	Finalización del parto por vía vaginal					
	1 ^{er} Trimestre		3 ^{er} Trimestre			
	Si (%)/ (n=121)	No (%)/(n=25)	Valor-p	Si (%)/ (n=121)	No (%)/(n=25)	Valor-p
Edad (años)*	33,88±3,96	31,7±4,47	0,011 ¹	-	-	-
Estudios						
- Nivel Superior	61(85,0%)	10(14,10%)	0,346 ³	-	-	-
- Sin estudios, Primaria, Secundaria, FP	60(80,0%)	15(20%)				
Tabaquismo						
- Nunca	109(82,0%)	24(18,0%)	0,348 ³	-	-	-
- Fumadora	12(92,3%)	1(7,7%)				
IMC ^a inicial *	25,5±5,12	25,51±5,38	0,930 ¹	-	-	-
CAOD ^b *	6,4±3,19	6,64±2,81	0,733 ³	8,174±2,326	8,32±2,479	0,777 ³
Dientes perdidos *	0,78±1,78	1±1,55	0,161 ¹	0,529±1,455	1±1,893	0,165 ³
Índice placa *	1,01±0,89	0,95±1,06	0,773 ³	1,905±0,607	2,089±0,575	0,166 ³
Índice sangrado *	0,33±0,36	0,36±0,4	0,659 ³	0,71±0,415	0,623±0,451	0,349 ³
Media de sitios con placa*	21,63±6,24	19,92±5,95	0,212 ³	26,864±2,214	26,4±2,077	0,337 ³
BOP ^c *	32,47±35,93	36,06±40,11	0,656 ³	70,971±41,583	62,233±45,269	0,348 ³
CAL ^d *	0,08±0,35	0,16±0,67	0,367 ³	1,792±1,285	1,604±1,451	0,517 ³
Profundidad de bolsa*	1,03±1,1	1,17±1,19	0,551 ³	2,289±0,972	2,102±1,023	0,386 ³
PCR*	6,89±6,45	5,4±4,06	0,293 ³	8,298±10,326	5,655±4,013	0,242 ³
Colesterol HDL >60*						
- No	36(84,21%)	7(15,79%)	0,679 ³	24(79,17%)	6(20,83%)	0,777 ²
- Si	85(82,11%)	18(17,89%)		97(83,72%)	19(16,28%)	
Colesterol HDL *	66,98±11,98	66,7±13,09	0,841 ¹	70,56±12,697	67,636±12,704	0,335 ³
Colesterol T >200*						
- No	81(84,52%)	15(15,48%)	0,314 ³	23(85,71%)	4(14,29%)	0,760 ²
- Si	40(79,27%)	10(20,73%)		98(82,19%)	21(17,81%)	
Calcio *	9,11±0,42	9,07±0,38	0,539 ³	9,012±0,401	8,909±0,365	0,274 ³
Calcio < 8,8						
- No	103(84,18%)	19(15,82%)	0,534 ²	90(86,55%)	14(13,45%)	0,192 ²
- Si	18(76,19%)	6(23,81%)		31(72,73%)	11(27,27%)	
Vit. D < 20 *						
- No	81(82,4%)	17(17,6%)	0,791 ³	66(82,26%)	14(17,74%)	0,640 ²
- Si	40(83,33%)	8(16,67%)		55(83,43%)	11(16,57%)	
Vit. D < 30 *						
- No	15(76,47%)	4(23,53%)	0,525 ³	18(87,5%)	3(12,5%)	0,734 ²
- Si	106(83,48%)	21(16,62%)		103(82,38%)	22(17,62%)	
Triglicéridos*	111,4±48,64	113,04±33,34	0,356 ¹	201,615±72,087	205,864±67,628	0,802 ¹
Diag. de EP						
- Sano	56(83,58%)	11(16,42%)	0,748 ¹	32(78,05%)	9(21,95%)	0,226 ¹
- Gingivitis	45(83,33%)	9(16,67%)		52(82,54%)	11(17,46%)	
- Periodontitis	20(80%)	5(20%)		37(88,1%)	5(11,9%)	
Gingivitis						
- No	76(82,6%)	16(17,4%)	0,911 ³	69(83,13%)	14(16,87%)	1 ²
- Si	45(83,3%)	9(16,7%)		52(82,54%)	11(17,46%)	
Periodontitis						
- No	101(83,5%)	20(16,5%)	0,677 ³	84(80,77%)	20(19,23%)	0,340 ²
- Si	20(80%)	5(20%)		37(88,1%)	5(11,9%)	

¹Test Mann-Whitney/ ²Test Bilateral exacto de Fisher/ ³Test de student / ^aIMC: Índice de masa corporal/ ^bCAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados/ ^cBOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación/ ^dCAL: Pérdida de Inserción Epitelial/* media (desviación estándar).

Tabla 21. Descripción de los factores de riesgo del primer y tercer trimestres de gestación asociados a la finalización del embarazo de forma no espontánea (n=146).

Variables	Finalización de la gestación de forma no espontánea ^e					
	1 ^{er} Trimestre		3 ^{er} Trimestre			
	Si (%) / (n=99)	No (%) / (n=47)	Valor-p	Si (%) / (n=99)	No (%) / (n=47)	Valor-p
Edad (años)*	31,69±4,22	32,89±4,84	0,058¹	-	-	-
Estudios						
- Nivel Superior	52(73,2%)	19(26,8%)	0,174 ³	-	-	-
- Sin estudios, Primaria, Secundaria, FP	47(62,7%)	28(37,3%)				
Tabaquismo						
- Nunca	90(67,7%)	19(26,8%)	0,909 ³	-	-	-
- Fumadora	9(69,2%)	28(37,3%)				
IMC ^a inicial *	25,83±5,26	24,81±4,87	0,126 ³	-	-	-
CAOD ^{b*}	6,32±3,24	6,7±2,89	0,495 ³	8,172±2,373	8,255±2,308	0,841 ³
Dientes perdidos *	0,72±1,64	1,02±1,94	0,244¹	0,566±1,486	0,702±1,667	0,619 ³
Índice placa *	1,01±0,89	0,96±0,97	0,725 ³	1,885±0,618	2,045±0,563	0,137 ³
Índice sangrado *	0,33±0,35	0,34±0,4	0,794 ³	0,705±0,414	0,674±0,439	0,679 ³
Media de sitios con placa*	21,86±6,29	20,22±5,95	0,136 ³	26,763±2,322	26,83±1,909	0,863 ³
BOP ^{c*}	32,53±35,17	34,25±39,69	0,791 ³	70,487±41,493	67,343±44,043	0,676 ³
CAL ^{d*}	0,07±0,34	0,15±0,54	0,283 ³	1,756±1,279	1,767±1,391	0,961 ³
Profundidad de bolsa*	0,97±1,04	1,22±1,26	0,221³	2,285±0,978	2,198±0,992	0,619 ³
PCR*	7,02±5,57	5,85±7,01	0,091¹	9,255±11,255	5,176±3,897	0,027 ³
Colesterol HDL >60*						
- No	26(60,53%)	17(39,47%)	0,434 ³	19(62,5%)	11(37,5%)	0,816 ²
- Si	73(70,78%)	30(29,22%)		80(68,84%)	36(31,16%)	
Colesterol HDL *	67,64±11,62	65,59±13,09	0,305 ¹	70,417±12,367	69,244±13,373	0,639 ¹
Colesterol T >200*						
- No	67(70,24%)	29(29,76%)	0,130 ¹	18(66,67%)	9(33,33%)	1 ²
- Si	32(63,42%)	18(36,58%)		81(67,83%)	38(32,17%)	
Calcio *	9,11±0,44	9,11±0,36	0,853 ³	9,033±0,42	8,92±0,338	0,142 ³
Calcio < 8.8						
- No	83(68,42%)	39(31,58%)	1 ²	76(73,29%)	28(26,71%)	0,198 ²
- Si	16(66,67%)	8(33,33%)		23(54,55%)	19(45,45%)	
Vit. D < 20 *						
- No	64(64,93%)	34(35,07%)	0,176 ³	55(68,9%)	25(31,1%)	0,698 ²
- Si	35(73,81%)	13(26,19%)		44(66,67%)	22(33,33%)	
Vit. D < 30 *						
- No	11(58,82%)	8(41,18%)	0,530 ³	13(62,5%)	8(37,5%)	1 ²
- Si	88(69,27%)	39(30,73%)		86(68,95%)	39(31,05%)	
Triglicéridos*	111,43±46,75	112,2±45,49	0,929 ³	199,931±76,544	206,854±60,582	0,620 ¹
Diag. de EP						
- Sano	45(67,16%)	22(32,84%)	0,817 ¹	26(63,41%)	15(36,59%)	0,437 ¹
- Gingivitis	39(72,22%)	15(27,78%)		43(68,25%)	20(31,75%)	
- Periodontitis	15(60%)	10(40%)		30(71,43%)	12(28,57%)	
Gingivitis						
- No	60(65,2%)	32(34,8%)	0,385 ³	56(67,47%)	27(32,53%)	1 ²
- Si	39(72,2%)	15(27,8%)		43(68,25%)	20(31,75%)	
Periodontitis						
- No	84(69,4%)	37(30,6%)	0,362 ³	69(66,35%)	35(33,65%)	0,696 ²
- Si	15(60,0%)	10(40,0%)		30(71,43%)	12(28,57%)	

¹Test Mann-Whitney/ ²Test Bilateral exacto de Fisher/ ³Test de student / ^aIMC: Índice de masa corporal/ ^bCAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados/ ^cBOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación / ^dCAL: Pérdida de Inserción Epitelial./^e Cuando el parto fue por vía Instrumental, Cesárea electiva o Cesárea no electiva/* media (desviación estándar)



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Factores del primer trimestre asociados a los estados adversos del embarazo y características del parto. Análisis multivariante

Finalmente, y para efectuar el análisis multivariante de los resultados adversos durante el embarazo, se seleccionaron las variables asociadas con un valor de $p<0,20$ de los análisis bivariados anteriores y se retuvieron si estaban asociadas con un valor de $p>0,10$. Se presentan los resultados por separado, diferenciando las variables medidas durante el primer y tercer trimestres. Así pues, en relación con la diabetes gestacional, las variables independientes asociadas a esta patología fueron el alto nivel de HDL y la concentración de calcio, ambas asociadas de manera inversa, y el diagnóstico de periodontitis en el primer trimestre, según la **Tabla 22**.

El modelo multivariable para predecir la Preeclampsia (**Tabla 23**) debe ser interpretado con cautela, ya que se construyó solo con los datos de cuatro pacientes que presentaron la afección, ello provoca que la regresión logística no sea del todo capaz de identificar la presencia de esta enfermedad. Teniendo esto en cuenta, hay que prestar atención a las embarazadas con mayor cantidad de depósitos de placa bacteriana ($p=0,067$). Por otro lado, se observa (**Tabla 24**) que el nacimiento de niños con bajo peso al nacer guarda relación con la inflamación gingival al comienzo de la gestación ($p=0,001$), según el modelo crudo, aunque pierde la significación al ajustarlo por el resto de las variables. En la **Tabla 25** se evidencia que el nacimiento de bebés macrosómicos se asocia de manera inversa al hecho de presentar niveles de colesterol total por encima de 200 mg/dl, así como niveles elevados de triglicéridos. Sin embargo, el diagnóstico de gingivitis no parece influir ($p=0,145$) en la aparición de bebés macrosómicos según el modelo ajustado. Por otro lado, el riesgo de sufrir anemia gestacional se asocia con la aparición de periodontitis en el primer trimestre ($p=0,008$) y con bajos niveles de colesterol HDL (**Tabla 26**).

El modelo construido en la **Tabla 27** asocia la RPM con la salud oral, al pronosticar que el CAOD elevado ($p=0,059$) y el índice de sangrado alto ($p=0,002$) constituyan factores de riesgo. Además, el modelo relaciona de forma significativa la deficiencia de vitamina D ($p=0,005$) y la media de los valores de colesterol (HDL) ($p<0,001$) en el primer trimestre del estudio.

Por otro lado, el manejo de la labor del parto (**Tabla 28**) según el análisis multivariante presenta como factores de riesgo el colesterol total elevado ($p=0,081$) y la concentración media de colesterol HDL



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

($p<0,001$) en el primer trimestre. Mientras que los nacimientos de bebés de forma fisiológica a través de la vagina (**Tabla 29**) pueden disminuir según la media de sitios con placa bacteriana en la cavidad oral ($p<0,001$) detectados durante el primer examen oral del estudio. Además, y según el modelo estadístico, el final de la gestación de forma no espontánea (**Tabla 30**) tiene como variables modificadoras el IMC materno ($p=0,038$), el acúmulo de placa bacteriana ($p=0,066$), la edad ($p=0,011$) y el nivel de estudios alcanzados por las embarazadas ($p=0,075$).

Tabla 22. Análisis multivariante para el estudio de la diabetes gestacional y las variables medidas durante el primer trimestre.

Variables	Diabetes Gestacional .Modelo de clasificación: 88,2%			
	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Índice de sangrado*	2,570 (0705 – 9,368)	0,153		
BOP ^a *	1,005(0,993 – 1,017)	0,443		
Profundidad de bolsa*	1,055(0,719 – 1,547)	0,786		
Colesterol HDL > 60*	3,220 (1,136 – 9,128)	0,028	0,307(0,101-0,937)	0,038
Colesterol HDL *	0,947 (0,905 – 0,990)	0,017		
Calcio *	0,271(0,0–3 - 1,036)	0,056	0,231(0,053- 1,017)	0,053
Vit. D < 30	1,549(0,327 – 7,341)	0,582		
Diagnóstico de enfermedad periodontal del 1 ^{er} trimestre	1,315(0,745 – 2,323)	0,341		
Gingivitis ^b	2,215(0,690 – 7,111)	0,181		
Periodontitis ^c	3,924(1,345–11,447)	0,012	5,340(1,606 – 17,752)	0,006

^aBOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación / ^b Se considera tener gingivitis cuando presentan un 10% o más de sitios explorados con sangrado gingival, pero con profundidad de sondaje ≤ 3 mm/ ^cSe considera “periodontitis” cuando exista una CAL interproximal detectable en ≥ 2 dientes no adyacentes, o una CAL vestibular/lingual de ≥ 3 mm con bolsas de >3 mm detectable en ≥ 2 dientes /* media (des. estándar)



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 23. Análisis multivariante para el estudio de la preeclampsia y las variables medidas durante el primer trimestre.

Preeclampsia. Modelo de clasificación: 97,6 %				
Variables	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Edad (años)*	0,896(0,869 – 0,924)	0,001		
IMC ^a inicial *	1,158(0,992 – 1,351)	0,062		
Media de sitios con placa *	2,224(0,285 – 17,345)	0,446	1,237(0,985 – 1,552)	0,067
CAL ^b *	0,000	0,971		
Colesterol HDL > 60*	0,011(0,002 – 0,081)	0,001		
Colesterol HDL *	0,942(0,924 – 0,961)	0,001	0,863(0,77-0,962)	0,008
Gingivitis ^c	0,059 (0,018 – 0,188)	0,001		

^aIMC: Índice de masa corporal/^b CAL: Pérdida de Inserción Epitelial/^cSe considera tener gingivitis cuando presentan un 10% o más de sitios explorados con sangrado gingival, pero con profundidad de sondaje ≤ 3 mm/* media (desviación estándar)

Tabla 24. Análisis multivariante para el estudio del recién nacido de bajo peso y las variables medidas durante el primer trimestre.

Recién nacido de bajo peso ^a Modelo de clasificación: 94,5 %				
Variables	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
IMC ^a inicial*	0,095(0,049-0,186)	0,001	0,057(0,018-0,173)	0,001
Índice de sangrado*	0,016(0,003-0,079)	0,001		
BOP ^b *	0,959(0,944-0,975)	0,001		
Profundidad de bolsa *	0,248(0,148-0,418)	0,001		
Colesterol HDL > 60 *	0,071(0,031-0,164)	0,001		
Colesterol HDL *	0,957(0,946-0,969)	0,001		
Vit. D < 30 *	0,037(0,014-0,101)	0,001		
Gingivitis ^c	0,102(0,041-0,256)	0,001	3,319(0,674-16,331)	0,140

^a Recién nacido bajo peso al nacer (< 2.500 gr), se unieron para el análisis las categorías recién nacido Macrosómico (4.000 a 4.500 gr) +Normal (< 4.000 gr)/ ^b IMC: Índice de masa corporal/ ^b BOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación/ ^c Se considera tener gingivitis cuando presentan un 10% o más de sitios explorados con sangrado gingival, pero con profundidad de sondaje ≤ 3 mm/* media (desviación estándar)



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 25. Análisis multivariante para el estudio del recién nacido macrosómico y las variables medidas durante el primer trimestre.

Variables	Recién nacido macrosómico ^a Modelo de clasificación: 95,3 %			
	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Estudios	0,092(0,04-0,213)	0,001		
Índice de placa *	0,181(0,098-0,336)	0,001		
Índice de sangrado *	0,013(0,002-0,071)	0,001		
Media de sitios con placa *	0,87(0,838-0,903)	0,001		
BOP ^b *	0,958(0,941-0,974)	0,001		
Colesterol Total > 200 *	0,1(0,036-0,279)	0,001	4,782(0,964-23,714)	0,055
Triglicéridos *	0,973(0,966-0,981)	0,001	0,971(0,96-0,982)	0,001
Diagnóstico de enfermedad periodontal del 1 ^{er} trimestre	0,129(0,062-0,27)	0,001		
Gingivitis ^c	0,019(0,003-0,136)	0,001	0,201(0,023-1,741)	0,145
Periodontitis ^d	0,136(0,041-0,456)	0,001		

^a Recién nacido Macrosómico (4.000 a 4.500 gr), se unieron para el análisis las categorías Normal (< 4.000 gr) + Bajo peso al nacer (< 2.500 gr). / ^b BOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación / ^c Se considera tener gingivitis cuando presentan un 10% o más de sitios explorados con sangrado gingival, pero con profundidad de sondaje ≤ 3 mm/ ^d Se considera “periodontitis” cuando exista una CAL interproximal detectable en ≥2 dientes no adyacentes, o una CAL vestibular/lingual de ≥3 mm con bolsas de >3 mm detectable en ≥2 dientes/* media (desviación estándar)

Tabla 26. Análisis multivariante para el estudio de la anemia gestacional y las variables medidas durante el primer trimestre.

Variables	Anemia gestacional. Modelo de clasificación: 86,7 %			
	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Edad (años) *	0,942(0,927-0,956)	0,001		
Estudios	0,127(0,061-0,265)	0,001		
CAOD ^a *	0,757(0,700-0,819)	0,001		
Dientes perdidos	0,443(0,274-0,716)	0,001		
Proteína C reactiva*	0,800(0,737-0,870)	0,001		
Colesterol HDL *	0,972(0,964-0,979)	0,001	0,966(0,956-0,976)	0,001
Triglicéridos	0,984(0,979-0,989)	0,001		
Diagnóstico de enfermedad periodontal del 1 ^{er} trimestre	0,325(0,206-0,511)	0,001		
Gingivitis ^b	0,080(0,029-0,022)	0,001		
Periodontitis ^c	0,389(0,162-0,931)	0,034	4,664(1,508-14,422)	0,008

^a CAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados/ ^b Se considera tener gingivitis cuando presentan un 10% o más de sitios explorados con sangrado gingival, pero con profundidad de sondaje ≤ 3 mm/ ^c Se considera “periodontitis” cuando exista una CAL interproximal detectable en ≥2 dientes no adyacentes, o una CAL vestibular/lingual de ≥3 mm con bolsas de >3 mm detectable en ≥2 dientes/* media (desviación estándar)



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 27. Análisis multivariante para el estudio de la rotura prematura de membranas (RPM) y las variables medidas durante el primer trimestre.

Variables	RPM. Modelo de clasificación: 75,4 %			
	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
IMC ^a inicial*	0,972(0,959-0,985)	0,001		
CAOD ^b *	0,919(0,875-0,965)	0,001	1,145(0,995-1,318)	0,059
Índice de sangrado *	0,522(0,264-1,035)	0,063	1,915(1,281-2,862)	0,002
BOP ^c *	0,994(0,987-1)	0,064		
CAL ^d *	1,96(0,606-6,343)	0,261		
Profundidad de bolsa *	0,861(0,694-1,069)	0,176		
Colesterol HDL *	0,988(0,982-0,993)	0,000	0,957(0,939-0,976)	0,001
Vit. D < 20 *	0,826(0,45-1,517)	0,538	3,65(1,48-9)	0,005
Vit. D < 30*	0,5(0,337-0,742)	0,001		
Triglicéridos *	0,995(0,992-0,998)	0,001		

^aIMC: Índice de masa corporal//^b CAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados/ ^cBOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación/^dCAL: Pérdida de Inserción Epitelial/* media (desviación estándar)

Tabla 28. Análisis multivariante para el estudio del alumbramiento según el manejo del parto y las variables medidas durante el primer trimestre.

Variables	Manejo activo del parto. Modelo de clasificación: 95,3 %			
	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Estudios	34,5(8,458-140,725)	0,001		
IMC ^a inicial *	5,936(3,686-9,558)	0,001		
CAOD ^b *	1,458(1,311-1,621)	0,001		
Índice de sangrado *	53,874(11,525-251,836)	0,001		
Media de sitios con placa *	1,135(1,098-1,173)	0,001		
BOP ^c *	1,135(1,098-1,173)	0,001		
CAL ^d *	8,877(0,339-232,577)	0,190		
Profundidad de bolsa *	3,589(2,233-5,77)	0,001		
Colesterol HDL *	1,044(1,032-1,057)	0,001	1,055(1,035-1,075)	0,001
Colesterol Total > 200 *	10(3,578-27,949)	0,001	0,229(0,044-1,196)	0,081
Diagnóstico de enfermedad periodontal del 1 ^{er} trimestre	6,785(3,411-13,493)	0,001		

^aIMC: Índice de masa corporal//^b CAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados/ ^cBOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación/^dCAL: Pérdida de Inserción Epitelial/* media (desviación estándar)/ Manejo activo del parto: administración de un uterotónico profiláctico, el pinzamiento temprano del cordón y la tracción controlada del cordón para expulsar la placenta



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 29. Análisis multivariante para el estudio del alumbramiento según la vía de salida del bebé en el parto y las variables medidas durante el primer trimestre.

Variables	Finalización del parto por vía vaginal. Modelo de clasificación: 82,9%			
	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Edad (años)*	0,954(0,942-0,967)	0,001		
Estudios	0,164(0,084-0,32)	0,001		
Tabaquismo	0,22(0,142-0,343)	0,001		
Dientes perdidos*	0,678(0,502-0,916)	0,011		
Media de sitios con placa *	0,928(0,909-0,948)	0,001	0,928(0,909-0,948)	0,001

* media (desviación estándar)

Tabla 30. Análisis multivariante para el estudio del alumbramiento según la finalización del parto y las variables medidas durante el primer trimestre.

Variables	Finalización de la gestación de forma No Espontánea ^a Modelo de clasificación: 70,1%			
	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Edad (años) *	0,979(0,968-0,989)	0,001	1,066(1,015-1,12)	0,011
Estudios	0,365(0,216-0,618)	0,001	0,494(0,227-1,074)	0,075
IMC ^b inicial *	0,589(0,467-0,745)	0,001	0,435(0,197-0,956)	0,038
Media de sitios con placa *	0,965(0,949-0,98)	0,001	0,946(0,892-1,004)	0,066
Proteína C reactiva *	0,926(0,882-0,973)	0,002		
Colesterol Total > 200 *	0,76(0,419-1,38)	0,367		
Vit. D < 20 *	0,355(0,178-0,706)	0,003		
Gingivitis ^c	0,385(0,212-0,698)	0,002		
Periodontitis ^d	0,667(0,3-1,484)	0,321		

^a Cuando el parto fue por vía Instrumental, Cesárea electiva o Cesárea no electiva./^b IMC: Índice de masa corporal/^c Se considera tener gingivitis cuando presentan un 10% o más de sitios explorados con sangrado gingival, pero con profundidad de sondaje ≤ 3 mm/ ^d Se considera “periodontitis” cuando existe una CAL interproximal detectable en ≥2 dientes no adyacentes, o una CAL vestibular/lingual de ≥3 mm con bolsas de >3 mm detectable en ≥2 dientes/* media (desviación estándar)

Factores del tercer trimestre asociados a los estados adversos del embarazo y características del parto. Análisis multivariante.

Como se muestra en el análisis multivariado de la **Tabla 31**, los parámetros del perfil lipídico fueron las variables independientes más significativas para pronosticar la diabetes gestacional en el tercer trimestre de gestación. El colesterol total ($p=0,048$), los triglicéridos ($p=0,049$) y el colesterol HDL ($p=0,004$) fueron las medidas del tercer trimestre que mejor se ajustaron en el modelo de regresión logística con una potencia de 88,5%. Aunque en el primer trimestre la periodontitis formaba parte del modelo final ajustado, es evidente que la enfermedad periodontal en el tercer trimestre tiene un papel destacado en este resultado adverso del embarazo aunque no entra de manera significativa como



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

variable independiente en el modelo final.

De puede observar como la gingivitis, la periodontitis y la higiene, entre otros parámetros de la salud oral, afectan a la embarazada e influyen en la aparición de diabetes gestacional, todas con un $p<0,001$ en el análisis crudo.

En el presente estudio, la preeclampsia tuvo una incidencia muy baja. Por ello, la interpretación de los resultados debe ser consecuente con el tamaño de la muestra, lo que se aborda con cautela. En este caso, se observa que el perfil lipídico desempeña un papel destacado en su desenlace. En particular, el colesterol HDL ($p = 0,004$) se presenta como un factor protector con una alta asociación en el modelo (**Tabla 32**).

En los modelos de regresión logística realizados para el estudio del peso de los recién nacidos con los factores de riesgo del tercer trimestre, se pudo determinar con una potencia del 94% que la enfermedad periodontal reversible, como lo es la gingivitis a lo largo de toda la gestación, influye en el peso final del bebé.

En la **Tabla 33** se observa que el diagnóstico de gingivitis ($p=0,071$) influye en la ocurrencia de recién nacidos de bajo peso. Sin embargo, se constata que la higiene oral deficiente ($p<0,001$) y la gingivitis ($p=0,098$) no parecen influir en el nacimiento de bebés macrosómicos (**Tabla 34**).

También se refleja en la **Tabla 35**, con una potencia del modelo de 84,1%, que los valores altos de triglicéridos ($p=0,067$) y la edad de las gestantes ($p=0,017$) son variables importantes para el desarrollo de la anemia gestacional en el tercer trimestre, y sobre la cual no parece influir el aumento de los depósitos de placa bacteriana ($p<0,001$). Por otro lado, las gestantes con diagnóstico de periodontitis ($p=0,028$) en el tercer trimestre fueron más propensas a presentar RPM. La variable independiente de colesterol HDL ($p<0,001$) se enmarca como un factor protector para la rotura prematura de las membranas ovulares (**Tabla 36**).

El manejo del parto se analizó nuevamente con los factores de riesgo propios del tercer trimestre de gestación, en la **Tabla 37**. Se observa que el modelo con una potencia del 94% establece que el IMC elevado de las embarazadas ($p<0,001$) constituye un factor de riesgo en esta etapa. El diagnóstico de enfermedad periodontal ($p=0,043$) en la última etapa de la gestación parece ser un elemento que influye



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

en que el parto no se enfoque hacia el manejo activo del alumbramiento. También la higiene oral ($p < 0,001$) (**Tabla 38**) fue una variable importante al estudiar la vía de finalización del parto en las gestantes del estudio. Se pudo determinar que la adecuada higiene oral contribuye significativamente a que el nacimiento se produzca de la manera más fisiológica posible, es decir, a través de la vagina o canal de parto, en lugar de la vía abdominal.

En la **Tabla 39** se expone el análisis multivariante para el estudio de la finalización de la gestación de forma no espontánea a partir de variables del tercer trimestre. El modelo establece con un 71,9% de potencia que la edad ($p=0,028$) fue un factor de riesgo importante en las gestantes que dieron a luz a través de cesáreas o partos instrumentados. También contribuyeron al modelo ajustado el nivel académico ($p=0,069$), la concentración media de la PCR ($p=0,059$) y el calcio sérico ($p=0,049$) de las embarazadas. Desde el punto de vista dental, la higiene oral ($p < 0,001$) en el análisis crudo fue determinante para este resultado.

Tabla 31. Análisis multivariante para el estudio de la diabetes gestacional y las variables medidas durante el tercer trimestre.

Variables	Diabetes Gestacional. Modelo de clasificación: 88,5%			
	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
CAOD ^b *	0,805(0,759-0,853)	0,001		
Índice de placa*	0,403(0,314-0,516)	0,001		
CAL ^b *	0,485(0,381-0,618)	0,001		
Profundidad de bolsa*	0,472(0,38-0,586)	0,001		
Colesterol HDL *	0,971(0,963-0,98)	0,001	0,966(0,943-0,989)	0,004
Colesterol Total > 200*	0,106(0,053-0,21)	0,001	0,246(0,061-0,985)	0,048
Calcio < 8,8*	0,269(0,117-0,62)	0,002		
Triglicéridos *	0,991(0,989-0,994)	0,001	1,007(1-1,014)	0,049
Gingivitis ^c	0,086(0,035-0,215)	0,001		
Periodontitis ^d	0,235(0,109-0,508)	0,001		

^aCAOD: Dientes Cariados, Perdidos y Obturados/^b CAL: Pérdida de Inserción Epitelial./^c Se considera tener gingivitis cuando presentan un 10% o más de sitios explorados con sangrado gingival, pero con profundidad de sondaje ≤ 3 mm/ ^d Se considera "periodontitis" cuando exista una CAL interproximal detectable en ≥ 2 dientes no adyacentes, o una CAL vestibular/lingual de ≥ 3 mm con bolsas de > 3 mm detectable en ≥ 2 dientes/* media (desviación estándar).



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 32. Análisis multivariante para el estudio de la preeclampsia y las variables medidas durante el tercer trimestre.

Preeclampsia. Modelo de clasificación: 97,3 %				
Variables	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Edad (años) *	0,896(0,869 – 0,924)	0,001		
IMC ^a inicial *	0,873(0,841-0,906)	0,001		
Colesterol HDL*	0,946(0,929-0,964)	0,001	0,965(0,941-0,989)	0,004
Colesterol Total > 200*	0,011(0,001-0,077)	0,001	0,126(0,01-1,628)	0,113
Calcio < 8,8*	0,065(0,015-0,27)	0,001		

^aIMC: Índice de masa corporal /* media (desviación estándar).

Tabla 33. Análisis multivariante para el estudio del recién nacido de bajo peso y las variables medidas durante el tercer trimestre.

Recién nacido de bajo peso ^a Modelo de clasificación: 94,5 %				
Variables	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
IMC ^b inicial*	0,095(0,049-0,186)	0,001	0,844(0,779-0,913)	0,001
Índice de sangrado *	0,049(0,02-0,121)	0,001		
BOP ^c *	0,97(0,962-0,979)	0,001		
Vit. D < 30*	0,043(0,016-0,117)	0,001		
Gingivitis ^d *	0,105(0,045-0,244)	0,001	6,408(0,852-48,168)	0,071

^a Recién nacido bajo peso al nacer (< 2.500 gr), se unieron para el análisis las categorías recién nacido Macrosómico (4.000 a 4.500 gr) +Normal (< 4.000 gr)/ ^b IMC: Índice de masa corporal/^cBOB: Porcentaje de superficie dentarias con sangrado después de la evaluación./^d Se considera tener gingivitis cuando presentan un 10% o más de sitios explorados con sangrado gingival, pero con profundidad de sondaje ≤ 3 mm/* media (desviación estándar).

Tabla 34. Análisis multivariante para el estudio del recién nacido macrosómico y las variables medidas durante el tercer trimestre.

Recién nacido macrosómico ^a Modelo de clasificación: 94,7 %				
Variables	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Estudios	0,092(0,04-0,213)	0,001		
Índice de placa *	0,236(0,161-0,346)	0,001	0,331(0,217-0,503)	0,001
Triglicéridos *	0,987(0,984-0,991)	0,001		
Gingivitis ^b	0,016(0,002-0,116)	0,001	0,169(0,02-1,392)	0,098

^a Recién nacido Macrosómico (4.000 a 4.500 gr), se unieron para el análisis las categorías Normal (< 4.000 gr) + Bajo peso al nacer (< 2.500 gr)./

^b Se considera tener gingivitis cuando presentan un 10% o más de sitios explorados con sangrado gingival, pero con profundidad de sondaje ≤ 3 mm/* media (desviación estándar).



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 35. Análisis multivariante para el estudio de la anemia gestacional y las variables medidas durante el tercer trimestre.

Variables	Anemia gestacional. Modelo de clasificación: 84,1 %			
	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Edad (años) *	0,942(0,927-0,956)	0,001	1,147(1,024-1,284)	0,017
Estudios	0,127(0,061-0,265)	0,001		
Media de sitios con placa *	0,942(0,927-0,957)	0,001	0,753(0,648-0,876)	0,001
Calcio < 8,8*	0,32(0,144-0,709)	0,005		
Triglicéridos*	0,993(0,991-0,996)	0,001	1,007(1-1,014)	0,067

* media (desviación estándar).

Tabla 36. Análisis multivariante para el estudio de la RPM y las variables medidas durante el tercer trimestre.

Variables	RPM. Modelo de clasificación: 68,1 %			
	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
IMC ^a inicial*	0,972(0,959-0,985)	0,001		
Colesterol HDL*	0,989(0,983-0,994)	0,001	0,984(0,977-0,992)	0,001
Calcio *	0,917(0,877-0,958)	0,001		
Periodontitis ^b	0,615(0,33-1,147)	0,127	2,602(1,109-6,109)	0,028

^aIMC: Índice de masa corporal/^bSe considera “periodontitis” cuando exista una CAL interproximal detectable en ≥2 dientes no adyacentes, o una CAL vestibular/lingual de ≥3 mm con bolsas de >3 mm detectable en ≥2 dientes/* media (desviación estándar).

Tabla 37. Análisis multivariante para el estudio del alumbramiento según el manejo del parto y las variables medidas durante el tercer trimestre.

Variables	Manejo activo del parto. Modelo de clasificación: 94,7%			
	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Estudios	34,5(8,458-140,725)	0,001		
IMC ^a inicial*	5,936(3,686-9,558)	0,001	1,171(1,098-1,249)	0,001
CAL ^b *	3,134(2,158-4,55)	0,001		
Colesterol HDL *	1,04(1,029-1,052)	0,001		
Triglicéridos *	1,013(1,009-1,017)	0,001		
Diagnóstico de enfermedad periodontal del 3 ^{er} trimestre	5,661(3,285-9,756)	0,001	0,312(0,101-0,962)	0,043
Periodontitis ^c	7,4(2,908-18,828)	0,001		

^aIMC: Índice de masa corporal/^bCAL: Pérdida de Inserción Epitelial./^cSe considera “periodontitis” cuando exista una CAL interproximal detectable en ≥2 dientes no adyacentes, o una CAL vestibular/lingual de ≥3 mm con bolsas de >3 mm detectable en ≥2 dientes/* media (desviación estándar)



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tabla 38. Análisis multivariante para el estudio del alumbramiento según la vía de salida del bebé durante el tercer trimestre.

Variables	Finalización del parto por vía vaginal. Modelo de clasificación: 80,9%			
	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Edad (años) *	0,954(0,942-0,967)	0,001		
Estudios	0,164(0,084-0,32)	0,001		
Tabaquismo*	0,22(0,142-0,343)	0,001		
Dientes perdidos *	0,802(0,635-1,014)	0,001		
Índice de placa*	0,485(0,391-0,602)	0,001	0,52(0,414-0,652)	0,001
Calcio < 8.8*	0,375(0,174-0,807)	0,012		
Diagnóstico de enfermedad periodontal del 3 ^{er} trimestre	0,294(0,196-0,441)	0,001		

* media (desviación estándar).

Tabla 39. Análisis multivariante para el estudio de la finalización de la gestación de forma no espontánea y las variables medidas durante el tercer trimestre.

Variables	Finalización de la gestación de forma No Espontánea ^a Modelo de clasificación: 71,9%			
	Crudo OR (95% CI)	p value	Ajustado OR (95% CI)	p value
Edad (años) *	0,979(0,968-0,989)	0,001	1,12(1,012-1,238)	0,028
Estudios	0,365(0,216-0,618)	0,001	0,465(0,204-1,062)	0,069
IMC ^b inicial *	0,589(0,467-0,745)	0,001		
Índice de placa *	0,730(0,615-0,866)	0,001		
Proteína C reactiva*	0,916(0,868-0,966)	0,001	0,924(0,852-1,003)	0,059
Calcio*	0,937(0,898-0,977)	0,003	0,688(0,475-0,998)	0,049
Calcio < 8.8*	0,833(0,42-1,653)	0,602		

^a Cuando el parto fue por vía Instrumental, Cesárea electiva o Cesárea no electiva/ ^b IMC: Índice de masa corporal/ * media (desviación estándar).

Discusión



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Discusión

En el presente estudio, se ha observado que el estado gingival y periodontal de las mujeres embarazadas se deteriora entre el primer y el tercer trimestre de gestación. El modelo multivariante demuestra que una periodontitis en el inicio de la gestación, ser obesa, tener mala higiene oral, sangrado en el sondaje y valores bajos de calcio sérico en la bioquímica sanguínea durante el primer trimestre, se asocia con el empeoramiento de la periodontitis en el final del embarazo.

Además, como así preveíamos, se ha identificado que la gingivitis al final del embarazo se asocia en gran medida con el diagnóstico de gingivitis y periodontitis en el inicio de la gestación, al sangrado gingival y al déficit de Vit D (<30 ng/ml) durante el primer trimestre. Estos aspectos tienen una especial relevancia a la hora de recomendar a los profesionales que cuidan y supervisan a las embarazadas que controlen su estado de salud oral y en particular la salud periodontal. También se ha observado una asociación negativa con el aumento de la prolactina, tanto en el inicio, como al final del embarazo.

En cuanto a los efectos adversos durante el embarazo, los datos sugieren que las principales variables estudiadas en el primer trimestre asociadas a la diabetes gestacional fueron la presencia de periodontitis, la concentración media de calcio y los niveles bajos de colesterol HDL. También, se evaluaron otras complicaciones, como la preeclampsia y el bajo peso al nacer. Aunque no se encontró una asociación entre la preeclampsia y las variables del estado periodontal en el primer o el tercer trimestre, si se observó entre el bajo peso al nacer y la gingivitis evaluada fundamentalmente en el tercer trimestre. Tampoco en los recién nacidos macrosómicos la higiene oral deficiente y la gingivitis parecen predecir su manifestación, según se aprecia en el modelo ajustado. Durante este mismo período, la anemia gestacional estuvo influida por los valores de colesterol HDL y los casos de periodontitis durante el primer trimestre.

Otra cuestión estudiada fue la RPM. Las principales variables que se relacionaron durante el tercer trimestre fueron la periodontitis y el colesterol HDL. Por último, el manejo activo del parto en las gestantes presentó como factores de riesgo el IMC materno y el diagnóstico de enfermedad periodontal durante el tercer trimestre del embarazo.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Análisis de la evolución de la EP a lo largo del embarazo

Existe una amplia evidencia de que el embarazo y el correspondiente aumento de los niveles de hormonas esteroideas sexuales influyen en la gingivitis (3)(121)(122)(123)(124). Esta etapa, junto con otras condiciones, como los trastornos genéticos del desarrollo, algunas condiciones inflamatorias e inmunes, las infecciones bacterianas y virales específicas, etc., influyen en las enfermedades gingivales inducidas por biopelículas de placa no dental (124).

Aunque la gingivitis en las mujeres embarazadas no siempre es causada por una biopelícula de placa dental, la gravedad de las manifestaciones clínicas a menudo depende de la acumulación de placa y la posterior inflamación gingival. En la presente investigación se observa que la mayor prevalencia de la enfermedad periodontal durante el embarazo, no solo se asoció con los índices de placa y sangrado, sino también con la manifestación de enfermedad periodontal durante el primer trimestre de gestación, según se indica en el modelo ajustado.

También, se identificó una asociación con la obesidad, la hormona prolactina elevada, la insuficiencia de vitamina D y los valores bajos de calcio. Por esta razón, todos los profesionales de atención sanitaria deben comprender estas interrelaciones, informar a los pacientes sobre esas condiciones y llevar a cabo las derivaciones adecuadas (125).

No existe consenso sobre la progresión de la periodontitis a lo largo del embarazo. Como se describe en la literatura, las mujeres que presentan periodontitis antes del embarazo tienen un riesgo aproximadamente 15 veces mayor de empeorar su estado de salud bucal hacia el final de la gestación (126). Sin embargo, algunos autores afirman que estos hallazgos como la mayor pérdida de inserción clínica y profundidad del sondaje (variables clínicas periodontales básicas), pueden ser el resultado de mediciones incorrectas de la encía inflamada causada por la gingivitis, así como de una resistencia reducida a la penetración de la sonda (123). Por ello, la comunidad científica en el campo de la odontología trata de llegar a un consenso en términos de estandarizar las evaluaciones de periodontitis y las definiciones de casos (127) para reducir la alta variabilidad en los resultados de prevalencia observados en diferentes investigaciones.

En el presente estudio, el porcentaje de mujeres que sufren periodontitis según los criterios



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

diagnósticos actuales (62) fueron mayores durante la última etapa del embarazo (28,6% en el tercer trimestre y 17% en el primer trimestre). Aunque los mecanismos responsables del aumento de la inflamación gingival y la periodontitis observados durante el embarazo no se comprenden completamente, se ha identificado que el componente subyacente parece ser microbiológico. En este sentido, el embarazo influye en la característica del microbioma bucal, lo que aumenta el recuento de patógenos periodontales (*Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, entre otros) y, de esta forma, se favorece la aparición de periodontitis (128). Además, las perturbaciones en la función de los neutrófilos, las modificaciones en la inmunidad celular y humoral, los cambios inducidos por hormonas en la fisiología celular y los efectos locales sobre la ecología microbiana, en conjunto, desempeñan papeles importantes en el proceso general (53).

El análisis de las posibles condiciones generales y locales que influyen en la periodontitis y la gingivitis, además del hecho de partir de unos niveles patológicos de enfermedad periodontal, mostró que la obesidad fue una de las variables con mayor impacto en el empeoramiento de la enfermedad, aunque no la única.

Los datos fueron significativos en el modelo ajustado, en donde se comprobó que las mujeres obesas tenían un riesgo 2,8 veces mayor de desarrollar periodontitis durante la última etapa del embarazo, en comparación con las mujeres con peso normal (IC del 95% = 0,91–8,74). Varios estudios han observado el impacto de la obesidad en la periodontitis, que se atribuye a varias sustancias bioactivas conocidas como adipocitoquinas, que se secretan a partir del tejido adiposo y pueden dañar directamente el tejido periodontal (129).

Se ha observado, así mismo, que este tejido adiposo en pacientes con sobrepeso, secreta mediadores proinflamatorios típicos como el TNF- α , IL-6 y la PCR (130). Los mediadores inflamatorios hacen que el huésped sea más susceptible a la inflamación en general (131) y, en consecuencia, conducen a la destrucción de los tejidos periodontales ante la misma cantidad de acumulación de placa (132). Andrade et al. (133), observaron que existe un nivel significativamente mayor de patógenos del complejo rojo, a saber, *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia*, en la biopelícula subgingival de mujeres no embarazadas con sobrepeso u obesidad en comparación con las de peso normal.

Es razonable considerar que la obesidad y el embarazo pueden tener un efecto sinérgico en la



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

aparición y progresión de la enfermedad periodontal, aunque son escasos los estudios centrados en este efecto aditivo. Vogt et al. (134), observaron que las mujeres embarazadas obesas tenían un riesgo 1,38 veces mayor de desarrollar periodontitis, mientras que la OR observada fue de 4,06 en un estudio realizado por Lee et al (135).

Estas diferencias en los resultados entre el presente estudio y los antes mencionados podrían atribuirse a la definición de enfermedad periodontal empleada (135). Por esta razón, aquí se propone que la intervención odontológica temprana es esencial para prevenir un empeoramiento del estado periodontal durante el embarazo, especialmente en mujeres obesas.

La literatura científica también muestra como existe una interconexión de la enfermedad periodontal con los valores séricos de vitamina D, ya que la 25OHD se almacena en el tejido adiposo, por lo que existen pacientes obesos y periodontalmente enfermos con niveles bajos de vitamina D (136).

Se ha demostrado que determinados genotipos específicos del receptor de vitamina D están asociados con la enfermedad periodontal agresiva localizada, así como con la pérdida ósea alveolar, dental y de inserción clínica (137)(138). Por este motivo, la participación de la vitamina D en la patogénesis de la periodontitis es biológicamente plausible.

En esta investigación y tomando como referencia otros autores, se propone la medición de 25OHD sérico, ya que representa la combinación de fuentes endógenas y exógenas de vitamina D y su vida media es más larga que el 1,25(OH)2D (118)(139). Se comprueba que la insuficiencia de vitamina D (<30 ng/ml (75 nmol/L) se asocia con las gestantes diagnosticadas de gingivitis durante todo el embarazo ($p=0.005$). Por su parte, Ferrillo M et al.(140) afirman que la insuficiencia de vitamina D (<30ng/mL) en las mujeres embarazadas es mayor en aquellas con enfermedades periodontales que las que poseen tejidos periodontales sanos.

Gümüş P et al. (141) encontraron que los niveles de 25OHD en la saliva de las mujeres con gingivitis disminuyeron durante el embarazo más que en el grupo control. Dietrich T et al. (142) obtuvieron similares resultados, aunque el estudio se desarrolló en la población general, donde incluyó a 6809 personas (4252 mujeres). En su investigación estudiaron la asociación de los niveles de vitamina D con el desarrollo de la inflamación gingival (gingivitis), descartando aquellos pacientes en donde había



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

perdida ósea indicativa de periodontitis. La inflamación gingival dependiente de bajos niveles de 25OHD ha sido evaluada a partir de estudios in vitro, a partir de los cuales se conoce que la deficiencia de Vit D propicia la proliferación de células T inducidas por antígenos y el aumento de citoquinas (IL-2 e interferón-γ) (143)(144)(145)(146).

En un periodonto sano sin inflamación gingival Liu K et al. (147) y Stein SH et al. (148) describen que la vitamina D suprime la proliferación de linfocitos T, la secreción de inmunoglobulinas y la transformación de linfocitos B en células plasmáticas. Además, inhibe el proceso no deseado y protege al organismo de una respuesta inmunológica específica excesiva al disminuir la secreción de citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α.

Bayirli B et al. (149) manifiestan que este rol protector de la vitamina D en la enfermedad periodontal se debe a la inducción de péptidos antimicrobianos (beta defensina-2 humana y catelicidina), los cuales podrían disminuir la expresión de genes de virulencia de algunos periodontopatógenos como *Porphyromonas gingivalis*. Así pues, la deficiencia de vitamina D puede comprometer la expresión de genes antimicrobianos, con lo que aumentaría el riesgo de periodontitis.

En el estudio de Bogges et al. (118), se demuestra que el nivel adecuado de vitamina D es importante para mantener una buena salud periodontal y atenuar así las consecuencias de la EP. En un estado carencial, la enfermedad progresiona con la infiltración de linfocitos, la reabsorción ósea y el deterioro del periodonto, lo que consolida la periodontitis (150). Según Machado et al. (151), los pacientes con niveles más altos de vitamina D muestran menos sangrado al sondaje, menor número de *Porphyromonas gingivalis* y una disminución de la carga inflamatoria periodontal.

Habida cuenta de lo hasta aquí expuesto, la vigilancia y el suplemento de vitamina D podría condicionar un efecto protector, no solo a las mujeres embarazadas ante la enfermedad periodontal, sino también en la población general. En resumen, la deficiencia de vitamina D podría considerarse un aviso previo al desequilibrio de la salud periodontal (118)(152)(153)(154)(155)(156).

En los últimos años existe un progresivo interés dentro de la comunidad científica sobre el papel del calcio en la etiopatogenia de la enfermedad periodontal, por su importancia en el metabolismo óseo y en las funciones inmunológicas en el organismo (118)(139).



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

En el presente trabajo una de las variables que mejor predijo la periodontitis al final del embarazo fue la detección de valores bajos de calcio sérico en el inicio de la concepción (OR 8,73; 95% IC (2,02–37,65). Estos resultados están en consonancia con las investigaciones realizadas por Agrawal AA et al. (157), quienes señalan que los niveles calcio están inversamente correlacionados con la profundidad del sondaje y la pérdida de inserción clínica, lo que viene a contribuir al aumento de la gravedad de la enfermedad periodontal.

Resultados similares fueron descritos por Laine MA (158) al encontrar valores bajos de calcio salival en unas muestras de embarazadas con periodontitis. Trishala A. (159) determinó que, debido a los bajos niveles de calcio sérico durante el embarazo, los suplementos de este mineral son esenciales para disminuir la morbilidad y la mortalidad tanto materna como fetal.

Por su parte, Rodrigues Amorim-Adegbeye A et al. (152)(153) sugirieron en varios estudios que la suplementación combinada de calcio y vitamina D reducía significativamente la inflamación periodontal y los niveles de proteína C reactiva, esto mejoraba significativamente el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en las embarazadas. En un estudio realizado en Japón, con 1162 embarazadas (edad media de 31,5 años), se valoró la ingesta de calcio durante el embarazo; los resultados fueron concluyentes en cuanto a que su administración podría tener efectos beneficiosos sobre la enfermedad periodontal (160). Con lo cual podemos especular que la administración de calcio podría haber tenido efectos beneficiosos sobre la enfermedad periodontal en nuestra muestra de estudio de haber sido posible administrarla teniendo en cuenta lo anteriormente descrito.

Por otro lado, la prolactina (PRL) es una hormona neuroendocrina que participa en numerosos procesos biológicos, entre los cuales se encuentran la lactancia, la reproducción, el metabolismo óseo, el comportamiento, el crecimiento y la respuesta inmune, entre otras (161)(162)(163)(164). La concentración media de la PRL en la gestación varía de 28,8 ng/mL (16,3-57,6 ng/mL) en el primer trimestre, a una concentración de 216 ng/mL (124-318 ng/mL) antes del parto, para alcanzar sus valores normales pasados 6 meses postparto. Durante el embarazo asciende fisiológicamente su concentración, con objeto de asegurar un suministro adecuado de calcio materno para el desarrollo esquelético fetal y la producción de leche. Ante la demanda de calcio, la PRL aumenta la reabsorción ósea y retrasa la mineralización a través de vías relacionadas con los osteoblastos (162)(165).



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Al estudiar la asociación entre la PRL sérica y la evolución de la enfermedad periodontal en el embarazo, se obtuvo una correlación negativa significativa para la gingivitis (OR 0,98; IC 95% (0,97 – 0,98) (OR 0,99; IC 95% (0,986 – 1,000) durante el primer y el tercer trimestre, respectivamente. Esto indica que, a medida que aumentaban los niveles en plasma de la PRL, las gestantes presentaban un menor riesgo de padecer gingivitis. El-Wakeel NM et al. (2020)(166) encontraron niveles elevados de PRL en el fluido del surco gingival antes y después del tratamiento en los casos con periodontitis. Posteriormente, Wakeel NM et al. (2023)(167) concluyeron que las concentraciones de PRL en el líquido del surco gingival y el compartimiento sinovial de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal estaban más relacionados con el proceso patológico que las muestras de PRL en sangre.

Los datos del presente estudio no concuerdan con lo evidenciado en las escasas publicaciones al respecto, donde sí parece que la prolactina en el fluido gingival puede estar asociada con la aparición de la enfermedad periodontal o en su forma de periodontitis o gingivitis. Se necesitan más estudios para conocer cuál es el papel real de la prolactina como mediador pro o antinflamatorio en la etiopatogenia de la enfermedad periodontal en las embarazadas.

Análisis de los factores asociados a los efectos adversos del embarazo.

Los principales efectos adversos del embarazo (EAE) en nuestra muestra de estudio asociados a la enfermedad periodontal en el primer trimestre, fueron la DMG y la anemia gestacional. Por su parte, los EAE que mostraron a la EP evaluada en el tercer trimestre del embarazo como factor de riesgo para su expresión fueron la RPM y el manejo activo del parto. Sin embargo, los modelos ajustados realizados para el estudio del nacimiento de bebés bajo peso y macrosómicos mostraron que la EP fue un factor de riesgo predictor durante toda la gestación para ambos EAE.

Actualmente existen importantes evidencias científicas que demuestran que la enfermedad periodontal puede ser un factor de riesgo para algunos EAE. Varios eventos que pueden tener lugar durante el embarazo pueden explicar el papel de la EP en los EAE (168); entre ellos: 1) Colonización bacteriana de la membrana placentaria por diseminación hematógena de patógenos periodontales. 2) Lesión de la unidad fetoplacentaria e inducción de la restricción del crecimiento intrauterino debido a patógenos periodontales, sus subproductos y la respuesta inflamatoria en esa ubicación. 3)



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Inflamación sistémica de origen periodontal mediada por el hígado y su consecuente producción de elementos de inflamación liberados al torrente sanguíneo con destino a la unidad fetoplacentaria.

En cualquier caso, parece lógico pensar que cualquier mecanismo desencadenante que pueda alterar el complejo proceso fisiológico de la respuesta inmune de la gestante ante potenciales agresiones de patógenos externos, podría contribuir a la aparición de resultados adversos del embarazo.(169)(170)(171). En el caso específico de la DMG, el metaanálisis realizado por Abariga et al. (9) concluyó que existe un riesgo dos veces mayor de encontrar asociación entre DMG y periodontitis ($OR = 2,08$) en las embarazadas. Además, presentaban otros factores de riesgo para la DMG, como antecedentes familiares de obesidad, de diabetes mellitus gestacional, una edad materna avanzada y el síndrome de ovario poliquístico.

La DMG es un trastorno metabólico multifactorial que se determina por la intolerancia a la glucosa y se reconoce por primera vez durante el embarazo. La hipótesis específica que sustenta la asociación entre DMG y EP podría estar mediada por el efecto de moléculas derivadas de la placenta sobre los tejidos periodontales durante el embarazo, aumentando la vasodilatación, la actividad de la progesterona y los vasos sanguíneos (172). Esta inflamación a su vez provocaría cambios en la flora oral y en reacción a la infección de esta nueva flora se podría activar una compleja cascada de vías destructivas en los tejidos periodontales. La EP actuaría como reservorio de lipopolisacáridos y mediadores inflamatorios de la flora anaerobia gramnegativa. En esos casos, desencadenaría una respuesta inflamatoria sistémica en las que podrían aumentar la resistencia a la insulina causada por el embarazo y conducir a una DMG leve (173).

En un reciente análisis, León-Ríos, X.A. et al. (174) concluyeron que los mediadores inflamatorios ($TNF-\alpha$ y la $IL-6$), además de intervenir en la destrucción del periodonto, también pueden aumentar el efecto bloqueador de la acción de la insulina o destruir las células pancreáticas beta que la producen. Este proceso ocasionaría resistencia a la insulina y a la disfunción del metabolismo de la glucosa, con lo que la DMG sería la manifestación de esa resistencia a la insulina no controlada. Así pues, existe una asociación bidireccional entre la enfermedad periodontal y la diabetes, tanto en la población general como entre las mujeres embarazadas (175)(9)(76).

En este estudio de seguimiento se analizó el papel que juega la enfermedad periodontal en la evolución



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

de la diabetes mellitus gestacional a lo largo del embarazo. El modelo multivariado mostró que la periodontitis diagnosticada durante la primera visita al hospital se asoció con la DMG (establecida durante las 24 semanas de embarazo). Similares resultados fueron expuestos por Bunpeng N. et al. (176), al señalar que la periodontitis constituye un factor de riesgo para la DMG durante el primer trimestre. Estos autores recomendaron cuidados periodontales tempranos con las mujeres embarazadas para reducir las complicaciones maternas e infantiles. Por otro lado, Estevez-Llorens R et al.(75) encontraron en una muestra de 180 gestantes que la incidencia de la periodontitis, la edad y el nivel educativo fueron factores de riesgo de la DMG diagnosticada en la primera visita de seguimiento prenatal.

En un reciente estudio clínico basado en esta población, Liu F et al. (177), establecieron una conexión entre la periodontitis de las mujeres embarazadas y la diabetes mellitus gestacional. Los resultados mostraron que la incidencia de DMG en los pacientes con periodontitis no tratada fue significativamente mayor que en los participantes sin periodontitis (11,21% frente a 4,79%). Concluyeron que la periodontitis no tratada puede ser un factor de riesgo potencial para la aparición de diabetes mellitus gestacional ($OR = 2,543$, IC del 95% = 1,612-4,012). Estos resultados, al igual que ocurre con los aquí presentados, ponen de relieve la importancia de prevenir la periodontitis, antes y durante el embarazo.

De la misma forma, Zambon M et al. (178) ponen de manifiesto que probablemente el efecto combinado de trastornos sistémicos, como la obesidad y la diabetes mellitus gestacional, y el consiguiente estado proinflamatorio sistémico, junto con el aumento del estrés oxidativo, podrían asociarse con la exacerbación de la enfermedad periodontal observada en algunos estudios.

Choudhury P et al. (179), evaluaron la asociación entre los microorganismos *Fusobacterium nucleatum* y *Capnocytophaga* en diferentes muestras y en los resultados adversos del embarazo en mujeres con DMG con y sin periodontitis en estadio II. Estos autores concluyeron que los niveles altos de estos microorganismos en las muestras tomadas de las embarazadas con DMG y periodontitis pueden desencadenar el parto prematuro y el nacimiento de bebés de bajo peso. Sin embargo, la frecuencia de la macrosomía se observó en porcentajes iguales en las gestantes, con y sin periodontitis.

Sin embargo, resultados distintos proponen Esteves Lima RP et al. (78) en un estudio de casos y



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

controles, en donde incluyeron 360 gestantes, pero no encontraron asociación entre periodontitis y DMG estadísticamente significativa, a pesar de la alta prevalencia de periodontitis entre los casos.

Como tantas veces ocurre en la implicación de la enfermedad periodontal en situaciones alejadas de la cavidad oral, se necesita una mayor cantidad y calidad de estudios y diseños para confirmar o descartar la hipótesis que sustenta la asociación entre la EP y la diabetes gestacional.

Aquí se analiza el peso del recién nacido (ya sea de bajo peso al nacer o macrosómico) y los factores de riesgo que puedan venir asociados a estos resultados adversos. En cuanto a los recién nacidos con bajo peso, estos resultados no revelan una asociación clara significativa entre la periodontitis y el bajo peso al nacer (BPN), aunque sí se acercaba algo más a la significación cuando se refiere a la asociación entre la gingivitis y el bajo peso al nacer. En este contexto, la importancia de la gingivitis (como proceso más rápido y agudo que la periodontitis durante el embarazo) frente a la periodontitis, es una cuestión interesante, para Choudhury et al. (179) ya que, según estos autores, el embarazo tiene un mayor efecto sobre el estado gingival que sobre la pérdida de inserción.

En la literatura consultada, López NJ et al. (180) subrayaron que el diagnóstico de gingivitis en las embarazadas estudiadas constituyó un factor de riesgo independiente para los nacimientos prematuros y para los bebés de bajo peso, lo que da lugar a un aumento de más del doble en el riesgo de estos efectos adversos en la gestación. Fogacci MF et al. (90) tampoco proporcionan datos estadísticamente significativos en cuanto a la asociación de la periodontitis como factor de riesgo para los nacimientos BPN. A este respecto, Le QA et al. (181) en su metaanálisis revelan que el tratamiento de la gingivitis durante el embarazo podría influir en el aumento del peso del recién nacido y reducir los nacimientos prematuros.

Por otro lado, López NJ et al. (180) determinaron el efecto conseguido con el control rutinario sobre la placa dentobacteriana en las gestantes con gingivitis antes de las 28 semanas o después del parto. Los autores encontraron que con practicar tartrectomías, prescribir clorhexidina al 0,12% e instruir a las pacientes sobre la higiene bucal se redujo significativamente la tasa de recién nacidos de bajo peso. A pesar de lo cual, y según Tilakaratne A. et al. (182), el tratamiento de la gingivitis durante el embarazo es a menudo descuidado por el personal sanitario.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Paralelamente, Chen X. et al. (183) investigaron el posible vínculo genético entre la periodontitis y los resultados adversos del embarazo. Los autores coincidieron en que las mujeres con periodontitis parecieron dar a luz bebés con un peso al nacer menor ($OR = 0,983$; IC del 95 %: 0,972 a 0,995; $P = 0,005$). De forma similar Vidhale P. et al. (184) indican que la periodontitis en las pacientes durante el embarazo puede considerarse como un factor de riesgo importante para el parto prematuro y el bajo peso al nacer. Coincidieron con ello Rana A et al. (185), al reportar una mayor destrucción periodontal, deterioro del estado de la higiene bucal y un cúmulo de patógenos en el grupo de embarazadas que dieron a luz recién nacidos de bajo peso. Jajoo NS et al. (186), por su parte, determinaron que las madres con infección periodontal tenían 7 veces más riesgo de dar a luz un bebé con bajo peso al nacer, por lo que, al extrapolar sus datos, afirman que el 18,2% de los bebés con bajo peso que nacen cada año podrían atribuirse a la enfermedad periodontal.

En el presente estudio, se ha evaluado la asociación triangular entre el sobrepeso y obesidad materna (a través del IMC), la enfermedad periodontal y el peso del recién nacido. Se pudo constatar que el IMC elevado y la enfermedad periodontal reversible (gingivitis) contribuyeron en mayor medida en el modelo ajustado construido para estudiar el nacimiento de los recién nacidos de bajo peso.

Son escasos los estudios que abordan esta relación puntual. Sin embargo, Foratori-Junior GA et al. (2020)(187) publicaron en un artículo que el exceso de peso previo al embarazo se asoció con la periodontitis durante el tercer trimestre de gestación lo que es un factor de riesgo para los recién nacidos de bajo peso o insuficiente. Estos autores manifestaron que el incremento de los mediadores inflamatorios (IL-1 β y PGE2) secretados por el tejido adiposo en las gestantes obesas y provenientes desde la submucosa gingival, al ingresar en el torrente sanguíneo, estaban directamente asociados con el bajo peso al nacer de los recién nacidos.

Resultados similares encontraron Foratori-Junior GA (2021)(188) en otra investigación donde el patrón inflamatorio producto de la obesidad y la periodontitis se asoció con niveles elevados de TNF- α y mayor frecuencia de recién nacidos con bajo peso al nacer.

En cuanto a la macrosomía fetal en nuestros modelos multivariados, se obtuvo una asociación negativa con la gingivitis durante todo el embarazo. Lo que indica que las gestantes con enfermedad periodontal, y concretamente con gingivitis, no fueron propensas a tener fetos grandes. Aunque son escasos los



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

estudios que aborden el tema, Choudhury et al. (179) sugieren que la infección oral es una causa más específica de bajo peso al nacer que de macrosomía, lo que coincide con nuestros resultados. Esto se puede explicar a través de los mecanismos implicados en cada situación. En el caso de la macrosomía, ocurre, entre otras causas, por la hiperglucemia, la obesidad materna y la estimulación de la producción del factor del crecimiento similar a la insulina (IGF-1). Por otro lado, en las gestantes que dieron a luz bebés con bajo peso al nacer, la enfermedad periodontal provocó una respuesta inmunoinflamatoria que provocó la supresión local de los factores de crecimiento en la unidad placentaria fetal (179)(189)(190).

Por otra parte, en la presente investigación no se ha encontrado una asociación entre la preeclampsia (PE) y la finalización del parto de forma no espontánea o por vía vaginal, respecto a la enfermedad periodontal como factor de riesgo. Tampoco se halla asociación entre la EP y ninguno de los trastornos hipertensivos del embarazo, en consonancia con algunos estudios previos (191)(84) y con otros en los que la asociación no se da en casos de periodontitis en el inicio del embarazo, como en el estudio, sino después del nacimiento (79).

Similares resultados obtienen Lafaurie GI et al. (192), en su investigación, según la cual, la enfermedad periodontal no es un factor de riesgo para la preeclampsia. En su estudio, este evento adverso se relacionó en mayor medida con los antecedentes de aborto, diabetes gestacional y sangrado en la segunda mitad del embarazo. Lohsoonthorn V et al. (193) tampoco observaron diferencias clínicamente significativas entre las 150 gestantes con preeclampsia con respecto a los parámetros periodontales. Taghzouti N et al.(194) no respaldaron la hipótesis de que exista una asociación entre la enfermedad periodontal y la preeclampsia. Los estudio de Hirano E et al.(195) y Yaghini J et al. (196) no encontraron agrupación estadística entre la preeclampsia y los parámetros clínicos periodontales.

Cao J et al. (197) determinaron en su estudio que no existe una relación causal bidireccional entre la EP y la PE. En consecuencia, desde un punto de vista genético, no se requeriría atención clínica específica de la periodontitis en la prevención del desarrollo de la preeclampsia. Sin embargo, la conclusión extraída de la revisión sistemática y metaanálisis de Ide et al. (198) fue que los datos de los estudios de casos y controles que utilizan una definición categórica de periodontitis sugieren una asociación positiva entre el mal estado periodontal materno y la PE. Más recientemente, Karimi et al (199)



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

observaron que las mujeres embarazadas con enfermedad periodontal tienen 1,43 veces más probabilidades de sufrir PE que aquellas con un buen estado periodontal. Además, otros estudios han identificado una interacción importante entre la PE y la presencia de patógenos periodontales, como la *Tannerella forsythensis*, *Eikenella corrodens* y *Porphyromonas gingivalis*, en el desarrollo de la enfermedad hipertensiva (200). Le QA et al.(201) exponen que la periodontitis parece ser un factor de riesgo importante para la preeclampsia, lo que podría ser incluso más pronunciada en países con bajos ingresos. Se puede concluir que la evidencia científica es contradictoria y poco concluyente. Así pues, se requieren estudios futuros para investigar el rol de la enfermedad periodontal como factor etiológico en la PE durante el embarazo.

En otro orden de cosas, estudiar las posibles causas de la rotura prematura de membranas (RPM) es de vital importancia. Esta complicación suele ocurrir antes de las 37 semanas de gestación y al menos 1 hora antes del inicio de las contracciones. Según la literatura ginecológica, se desconoce la causa con exactitud, aunque la infección intrauterina asintomática es un precursor frecuente. En general, las embarazadas con RPM empiezan con la labor del parto días después, pero son pocas las gestantes que no dan a luz hasta pasadas varias semanas (202).

En el presente trabajo se establece una asociación entre la RPM y la periodontitis. Similares resultados se presentaron por Lafaurie GI et al. (192). En su investigación, la enfermedad periodontal fue un factor independiente de riesgo para la PRM, por lo que se indica que la prevención de la enfermedad periodontal debe incluirse en los programas de atención preconcepcional y prenatal.

Para Mohr S et al. (203), los casos de RPM se asocian con la periodontitis mediante una vía inflamatoria a través del tejido periodontal, el suero materno y, finalmente, el compartimento vaginal. Por su parte, Radochova V et al. (204) concluyen, al estudiar 78 embarazadas con RPM, que tenían un estado periodontal peor que las mujeres con embarazos sin complicaciones. También los estudios de Stadelmann PF et al (205) revelaron una asociación entre la inflamación periodontal y la RPM, haciendo hincapié en la importancia de optimizar la higiene bucal en el hogar de las mujeres embarazadas.

Figueiredo MGOP et al. (206) comprobaron que la enfermedad periodontal incrementa la probabilidad de resultados negativos neonatales y maternos, como la restricción del crecimiento fetal, la vulvovaginitis y la RPM. Jiang H et al (207) efectuaron un estudio en embarazadas de una zona rural con



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

bajos recursos, a las que se les administraron un enjuague bucal (CPC al 0,7 %, dos veces al día después del cepillado, durante 30 segundos). Esa administración dio como resultado la mejora de la salud periodontal y redujo la tasa de rotura prematura de las membranas.

Según los estudios examinados, la RPM puede ser consecuencia de la capacidad proteolítica de los microorganismos periodontopatógenos y de su habilidad para activar los mecanismos proinflamatorios sistémicos. Como es sabido por múltiples investigaciones, se han identificado bacterias periodontopatógenas (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* and, *Treponema denticola*) en la placenta y en el líquido amniótico. Específicamente en la placenta es donde se ha comprobado que la periodontitis puede aumentar significativamente la expresión de COX-2, IL-1 β , VEGFR1, entre otras citoquinas. Esto tiene como consecuencia la activación del sistema inmune local, que conduce fácilmente a la PRM (208)(192)(209).

Jajoo NS et al. (186) explicaron que durante el embarazo normal los valores intraamnióticos de estos mediadores aumentan fisiológicamente hasta que se alcanza un nivel umbral, a partir del cual se induce el parto, la dilatación cervical y el nacimiento. Sin embargo, la producción anormal de estas citoquinas en el contexto de una infección, como puede ser la periodontitis desencadena la RPM, el parto prematuro y el bajo peso al nacer.

Múltiples investigaciones coinciden en que las infecciones ascendentes pueden no ser la causa principal del parto prematuro (PP) y la RPM, habida cuenta de que el microbioma placentario es mucho más similar al microbioma oral que al del tracto genital inferior. Estos microorganismos activan el sistema inmunológico para liberar marcadores inflamatorios y prostaglandinas que estimulan la contractilidad uterina y las enzimas que degradan la matriz, lo que conduce a la RPM (203)(210)(211)(202).

Respecto al nivel prostaglandinas, Jajoo NS et al. (186) refieren que el parto se caracteriza por contracciones uterinas coordinadas que conducen a la dilatación cervical y, finalmente, a la expulsión del feto. En el parto a término ("normal"), la rotura de las membranas se produce después del inicio de las contracciones. En este mecanismo las prostaglandinas desempeñan un papel crucial. La prostaglandina E2, por ejemplo, puede usarse para inducir el parto humano. Los primeros eventos identificados en el parto son el aumento de la biodisponibilidad de la PGE2a y de la concentración de



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

receptores para la hormona oxitocina (estimulada por el aumento de prostanoïdes y PGE2). Sin embargo, en la literatura aún no se especifica si los organismos necesitan ingresar al tejido fetal o si los marcadores inflamatorios son suficientes para potenciar la RPM y el PP (186) (203).

Al respecto, Stadelmann PF et al. (205), en su investigación encontraron que el 45% de las mujeres con RPM tenían periodontitis; sin embargo, no se pudo asociar la presencia de periodontopatógenos en la cavidad amniótica o la inflamación intraamniótica con el estado periodontal de las mujeres con RPM.

También ha sido objeto de estudio la anemia gestacional por déficit de hierro (AGF), la cual suele presentarse como respuesta a la alta demanda de hierro durante el embarazo; que es necesario para producir hemoglobina y distribuir el oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos del organismo (212). Las gestantes anémicas también son más propensas a la fatiga y pueden experimentar exacerbaciones de los síntomas relacionados con la enfermedad, si no se tratan adecuadamente (213). La AGF puede dar lugar a un aumento de la morbilidad y mortalidad fetales, así como un menor crecimiento fetal (214)(215).

En esta investigación y según el modelo multivariante, las mujeres embarazadas que presentaron AGF tuvieron en común, como factor de riesgo, la periodontitis en el primer trimestre del embarazo. Agarwal N et al. (86) también afirman que la periodontitis, como otras enfermedades crónicas puede causar anemia. En su intervención se trata sobre el efecto de la terapia periodontal en estos pacientes, al encontrar que el tratamiento periodontal mejora los parámetros sanguíneos relacionados con la anemia.

Sin embargo, las fuentes que abordan este tema plantean una relación bidireccional o de sinergia entre la periodontitis y la AGF en las gestantes, por lo que discernir entre ambas entidades en ocasiones se hace difícil, puesto que sus síntomas pueden superponerse y exacerbarse por los cambios fisiológicos del embarazo. A su vez, cuando se combinan pueden comprometer el bienestar general de la futura madre.

La anemia ferropénica de la gestante puede aumentar el riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer. Además, aumenta la periodontitis al comprometer la capacidad del cuerpo para combatir infecciones y promover la curación de los tejidos (213). La periodontitis como factor de riesgo complica aún más la situación, ya que la respuesta inflamatoria puede desencadenar una cadena de eventos con



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

implicaciones fetales; entre ellas, la deficiencia de hierro fetal, lo que complica el desarrollo cognitivo del bebé (213). Además, la enfermedad periodontal, al alterar la respuesta inmunitaria, produce citoquinas que pueden ser las responsables de la aparición de la anemia y del aumento de los marcadores inflamatorios (216).

Chakraborty S et al. (217) investigaron la función de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en la saliva y en la sangre de 80 mujeres no embarazadas con periodontitis, con y sin AGF. Los resultados revelaron que las pacientes con AGF presentaron síntomas periodontales más graves y niveles significativamente más bajos de SOD. Esto sugiere que la AGF podría aumentar el estrés oxidativo y contribuir a la patogénesis de la periodontitis crónica.

Boychuk-Tovsta O.G. et al. (218), por su parte, analizaron el contenido mineral de la sangre y de la saliva en mujeres embarazadas con periodontitis y AGF. encontraron que la concentración sérica y salival de hierro fue 2,26 veces menor en las mujeres con periodontitis y AGF, en comparación con el grupo control (embarazadas con periodontitis sin AGF); esto sugiere que tanto la AGF como la periodontitis pueden alterar la homeostasis del hierro.

Determinar la causa de los problemas de salud bucal y distinguirlos de las manifestaciones de la anemia puede ser un desafío para el diagnóstico y la prescripción de medicamentos. Según Castrillón Rivera LE et al. (219), una suplementación incorrecta de hierro puede suprimir la acción bacteriostática de la lactoferrina sobre el crecimiento de los patógenos en la cavidad oral, en lugar de mejorar la respuesta inmunitaria y contribuir al tratamiento periodontal (213)(220)(221).

Por otro lado, algunos antibióticos que se utilizan en el tratamiento de la EP pueden interferir en la absorción de hierro, agravando la anemia. Esta interacción destaca la necesidad de un enfoque interdisciplinario por parte de los profesionales de la salud al tratar gestantes con anemia y enfermedad periodontal concomitante. Una evaluación inadecuada puede dar lugar a la progresión de la enfermedad periodontal o al aumento de la anemia. Los protocolos de detección deben incluir, tanto exámenes dentales exhaustivos, como análisis de sangre para identificar ambas afecciones de forma temprana, para minimizar los errores y obtener mejores resultados, tanto para la madre como para su hijo.

Dentro del marco de este seguimiento, en el presente estudio se registran variables relacionadas con



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

el final de la gestación. Entre ellas, el manejo expectante y activo del trabajo del parto. El tratamiento expectante se caracteriza por esperar los signos de separación placentaria y su expulsión espontánea. Por el contrario, el manejo activo del parto (en los últimos tiempos se ha protocolizado en las unidades asistenciales) incluye la administración de un uterotónico (oxitocina) como profilaxis, con pinzamiento inmediato del cordón y la tensión controlada para extraer la placenta (222).

El manejo activo ofrece múltiples beneficios: acorta el tiempo necesario para dar a luz, disminuye el uso de fórceps y reduce la morbilidad infecciosa neonatal sin comprometer el bienestar del recién nacido. Entre las ventajas del manejo activo se encuentra la disminución del tiempo del parto, por lo que la labor no se extiende más allá de 12 horas desde el momento del ingreso, hasta su finalización. También mediante la gestión activa se reducen las tasas de cesáreas, la morbilidad infecciosa materna y la disminución de los costes sanitarios durante el parto (223)(224)(225) (226).

A partir del modelo estadístico, se ha obtenido una correlación negativa significativa con la variable diagnóstico de enfermedad periodontal durante el tercer trimestre. Sin embargo, no se encuentran estudios que aborden esta relación, lo que impide llevar a cabo comparaciones directas. Se puede especular que la enfermedad periodontal al final de la gestación es un fuerte predictor de riesgo que atenta contra los objetivos del manejo activo del parto de las embarazadas. Por tanto, su incidencia se corresponde con la mayor o menor expresión de complicaciones en el momento del parto y que pudieran sugerir a los médicos interrumpir el protocolo de manejo activo, para derivar a la gestante, por ejemplo, a una cesárea o a un parto instrumentado. Se requieren más estudios al respecto para seguir evaluando el rol de la salud bucal y en concreto las enfermedades periodontales sobre el alumbramiento, como última etapa de la gestación.

Existe evidencia, por otro lado, de la falta de atención a la salud bucal durante el embarazo y sus posibles implicaciones negativas, tanto para la madre como para el recién nacido (168)(186). Por esta razón, los proveedores de atención médica a las embarazadas deben involucrar a sus pacientes en intervenciones de salud bucal y brindar asesoramiento que promueva la prevención de las enfermedades periodontales (227).

Instituciones como el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomiendan que todos los proveedores de atención médica evalúen la salud bucal en la primera visita prenatal con objetivo de



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

verificar las condiciones periodontales y gingivales (125). Como parte de este empeño, además de los controles rutinarios prenatales en el sur de España, donde se realizó el presente estudio, existen programas públicos de salud bucal disponibles para mujeres embarazadas. En ellos se brindan servicios de limpieza dental gratuita y asesoramiento sobre higiene bucal y dietas no cariogénicas.

Sin embargo, aunque la mayoría de los profesionales sanitarios son conscientes de la importancia de la salud bucodental, no suelen abordarla como parte de la atención prenatal (228). Por tanto, las instituciones académicas y sanitarias deberían velar porque la salud bucodental esté presente en la atención rutinaria de las mujeres embarazadas para prevenir los resultados adversos del embarazo en la madre y que se han mostrado en la presente investigación.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Limitaciones del estudio.

Al interpretar los resultados presentados en este trabajo, se deben tener en cuenta algunas limitaciones importantes. En primer lugar, el pequeño número de eventos adversos no permitió realizar estimaciones ajustadas para controlar el efecto de posibles variables de confusión. Las limitaciones en el tamaño de la muestra podrían haber impedido que algunos resultados relevantes, como los relacionados con la preeclampsia, alcanzaran significancia estadística.

Otro aspecto a considerar es la pérdida de participantes durante el seguimiento. Aunque se identificaron correctamente, no se disponía de información sobre su estado periodontal al final del embarazo, lo que podría haber llevado a una subestimación de los resultados. Además, la superposición en la fisiopatología de las diferentes afecciones analizadas (periodontitis, embarazo, obesidad y diabetes mellitus gestacional), junto con sus complejas interacciones, podría limitar la interpretación de los hallazgos actuales.

Por otro lado, en esta investigación no se abordaron posibles factores de confusión como el uso y tiempo de administración de vitaminas prenatales o suplementos de vitamina D antes de la analítica, así como el examen periodontal. Tampoco se registró la estación del año en correspondencia con los niveles de vitamina D de las embarazadas estudiadas.

A pesar de lo expuesto, en el estudio se utiliza la definición de la enfermedad periodontal más actualizada; también se obtuvo una muestra homogénea en términos de nivel sociocultural y cuidado de la higiene bucal, se siguió la cohorte con dos medidas del estado periodontal y se registraron los posibles eventos adversos, a medida que ocurrieron. En consecuencia, los resultados obtenidos pueden tenerse en cuenta razonablemente en futuros estudios de los factores de riesgo asociados con los eventos adversos durante el embarazo. Dado que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo modificable, estos resultados también deben ser considerados por los proveedores de atención médica con el fin de evitar, en la medida de lo posible, la aparición de EP en forma de gingivitis o periodontitis y sus posibles consecuencias en forma de complicaciones obstétricas y neonatales.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Líneas futuras de investigación.

A partir del trabajo efectuado, se estima que existen líneas abiertas para posibles investigaciones futuras.

A continuación, se proponen aquellas que pueden ser más importantes:

1. Investigar el rol del perfil lipídico, la obesidad y la enfermedad periodontal como variables independientes que provocan resultados adversos en el embarazo de las gestantes sanas.

Como se ha podido apreciar, los resultados de esta investigación fueron poco concluyentes cuando se estudió, por ejemplo, la variación del peso en el recién nacido debido a variaciones en el perfil lipídico de la gestante, junto a la enfermedad periodontal como factores de riesgo. Al respecto, la literatura es contradictoria y escasa. Autores como Mossayebi E et al.(229) indicaron que los niveles de triglicéridos maternos pueden ser un predictor significativo del tamaño fetal al final del embarazo, pero no al principio, mientras que Du J et al.(230) y Khaire A et al. (231) estiman que los niveles de colesterol total en sangre, pueden estar asociados con la macrosomía. Otros artículos, sin embargo, señalan que los bebés macrosómicos se relacionan en mayor medida con gestantes diabéticas, con obesidad y con enfermedad periodontal (187)(190)(232)(233)(234).

Así pues, y a la vista de que la obesidad y la enfermedad periodontal comparten mecanismos en su expresión durante la gestación, es probable que esta relación bidireccional entre ellas resulte en un factor de confusión dentro del modelo multivariante planteado para la macrosomía. Por esta razón, se requieren estudios prospectivos con muestras más grandes para profundizar en la comprensión de la asociación entre el sobrepeso u la obesidad maternas, la enfermedad periodontal y el peso de los bebés al nacer.

2. Investigar sobre la repercusión de la enfermedad periodontal en la última etapa de la gestación, es decir en el parto y en su manejo clínico.

Dentro del marco de este seguimiento, se registran variables relacionadas con el final de la gestación, como el manejo expectante y activo del trabajo del parto. Al interpretar los resultados del modelo estadístico se obtuvo una correlación negativa significativa entre el manejo activo del parto y la variable diagnóstico de enfermedad periodontal en la última etapa de la gestación.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

A la vista de la literatura que señala al manejo activo como beneficioso para la reducción de la instrumentación durante el alumbramiento y la morbilidad infecciosa neonatal entre otras ventajas (223)(224)(225)(226), se considera que la enfermedad periodontal al final de la gestación es un fuerte predictor de riesgo, que atenta contra los objetivos del manejo activo del parto de las embarazadas. Su incidencia se corresponde con la mayor o menor expresión de complicaciones en el momento del parto; su diagnóstico y su tratamiento pueden repercutir en el éxito del manejo médico de la gestante durante el alumbramiento. Por ello, se hacen necesarios más estudios que profundicen sobre el tema y arrojen resultados concretos al respecto, con muestras de mayor tamaño.

3. Investigar la participación de la vitamina D en la patogénesis de la periodontitis y su relación con los posibles efectos adversos del embarazo de gestantes con enfermedad periodontal.

Las mujeres embarazadas y los recién nacidos son los grupos más vulnerables a la falta de vitamina D; las investigaciones indican que las gestantes con esa deficiencia D tienen un mayor riesgo de preeclampsia, partos adelantados, nacimiento prematuro, diabetes gestacional, infecciones, miopía y aumento de peso (235)(140).

Otros investigadores, como Boggess KA et al. (118), establecen que, alrededor del 40% de las gestantes con deficiencia o insuficiencia de vitamina D pueden tener problemas periodontales ante la disminución de la respuesta inmunitaria y una disfunción en el metabolismo óseo que provoca la carencia de la 25OHD. Sin embargo, se constata la escasez de estudios sobre el tema en la comunidad odontológica que asocien los resultados adversos del embarazo y de la enfermedad periodontal agravada por los valores bajos de vitamina D en las gestantes. A la vista de lo cual, se hace importante profundizar en el estudio y así validar el conocimiento actual.

4. Investigar sobre el beneficio de la suplementación de vitamina D y el calcio en las gestantes con enfermedad periodontal.

Como es sabido, el calcio y la vitamina D tienen un papel destacado en el desenlace de la enfermedad periodontal, por su papel en el metabolismo óseo y en las funciones inmunológicas en el organismo (118)(139). Tanaka K et al. (160), en un estudio elaborado en Japón, analizaron la ingesta de calcio durante el embarazo; los resultados fueron concluyentes al afirmar que su uso puede aportar efectos



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

beneficiosos en la enfermedad periodontal.

De manera similar, Rodrigues Amorim-Adegboye A et al. (152)(153) en varios estudios realizados en Brasil, sugieren que el suplemento combinado de calcio y vitamina D reducen significativamente la inflamación periodontal y los niveles de PCR. Estos resultados confirman que esa combinación mejora de forma considerable el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en gestantes (154). A pesar de estos avances, hasta la fecha no se tiene conocimiento de intervenciones en la Unión Europea que investiguen la aportación de esos elementos a las gestantes con enfermedad periodontal. Por lo tanto, sería muy conveniente que en nuestro medio se proporcionen calcio y vitamina D para la mejora en la salud oral de las gestantes locales.

5. Estudiar la asociación entre la PRL y la evolución de la enfermedad periodontal en el embarazo.

Hasta la fecha, los estudios disponibles sobre este tema son mayoritariamente experimentales y realizados en modelos animales. En estos estudios, se verifica que los niveles elevados de PRL afectan a la resorción ósea y reducen los niveles de estrógeno, lo que contribuye al debilitamiento de esa función (236)(237). Se precisan más investigaciones para estudiar las implicaciones clínicas y las consecuencias de la hiperprolactinemia en la enfermedad periodontal y en el embarazo.

Conclusiones



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Conclusiones

Una vez presentados y analizados los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral se han alcanzado las siguientes conclusiones:

Objetivo 1. Conocer la prevalencia de la enfermedad periodontal en el primer y tercer trimestre del embarazo en una muestra de mujeres gestantes.

- a. La prevalencia de la enfermedad periodontal aumentó considerablemente en el tercer trimestre del embarazo respecto al primero. Concretamente, las variables clínicas periodontales CAL, índice de placa y sangrado, empeoraron significativamente entre los dos períodos gestacionales.

Objetivo 2. Analizar los posibles factores de riesgo que condicionen la aparición de dicha enfermedad a lo largo del embarazo.

- a. Los posibles factores de riesgo que condicionaron la aparición y el agravamiento de la “periodontitis” a lo largo del embarazo se determinaron en el primer examen oral y en la analítica practicada a las gestantes. El modelo estadístico construido mostró que el diagnóstico de periodontitis en el inicio de la gestación, la obesidad materna, la deficiencia de calcio en el suero, además de los índices de placa y el sangrado gingival elevado, fueron los factores de riesgo más importantes.
- b. Los posibles factores de riesgo que condicionaron la aparición y el agravamiento de la “gingivitis” fueron el diagnóstico de la enfermedad periodontal y la insuficiencia de vitamina D desde el inicio de la gestación. También influyó el incremento del índice de sangrado gingival al final del embarazo. Por otro lado, la hiperprolactinemia desde el inicio de la gestación hasta el parto mostró datos estadísticamente significativos.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Objetivo 3. Determinar la incidencia de efectos adversos del embarazo relacionados con la madre y con el recién nacido acaecidos durante el periodo de gestación; en particular, la diabetes gestacional, el bajo peso al nacer y la preeclampsia.

- a. Los principales efectos adversos acontecidos durante el período de seguimiento y relacionados con las madres de la muestra de estudio fueron la diabetes gestacional ($n=18$), la anemia gestacional ($n=25$), los estados hipertensivos del embarazo ($n=4$) (entre ellos la preeclampsia) y la rotura prematura de las membranas ovulares ($n=45$).
- b. Los principales efectos adversos del embarazo relacionados con los bebés de la muestra de estudio fueron la macrosomía ($n=7$), así como los recién nacidos de bajo peso ($n=7$).
- c. En la mayoría de las gestantes del estudio, el alumbramiento se produjo de forma activa y no expectante.

Objetivo 4. Analizar las variables asociadas a los efectos adversos del embarazo, tanto las relacionadas con la madre como con el recién nacido o con el parto.

- a. Las variables que se asociaron a la diabetes mellitus gestacional durante el primer trimestre de gestación fueron el nivel alto de HDL, la concentración media de calcio y el diagnóstico de periodontitis. Por otro lado, en el tercer trimestre, aunque la enfermedad periodontal no entró en el modelo ajustado para la DMG, se ha evidenciado que la gingivitis, la periodontitis y la higiene, entre otros parámetros de salud oral, si contribuyeron al análisis crudo de la DMG.
- b. La preeclampsia solo se relacionó con la variación del perfil lipídico como factor de riesgo y la salud oral no influyó en su aparición.
- c. La gingivitis a lo largo de toda la gestación se asociaba al bajo peso al nacer del bebé. Se constata que la higiene oral deficiente y la gingivitis no parecen actuar en el nacimiento de bebés macrosómicos.
- d. La periodontitis en el primer trimestre se asociaba a la anemia gestacional. La salud oral no influyó en la evolución de la anemia durante el tercer trimestre de gestación.
- e. La RPM se asociaba a la salud oral. Desde el primer trimestre de gestación el CAOD y el



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

índice de sangrado elevado constituyeron factores de riesgo para este resultado. Las embarazadas del estudio con periodontitis tuvieron el doble de riesgo de presentar RPM en el tercer trimestre de gestación. La analítica muestra que la deficiencia de vitamina D en el primer trimestre y los niveles adecuados de colesterol HDL influyen en la integridad de las membranas amnióticas durante el embarazo.

- f. La mayor incidencia de gestantes con diagnóstico de enfermedad periodontal e IMC elevado durante el tercer trimestre, constituyeron factores de riesgo para el manejo activo del parto en la muestra de estudio.

Bibliografía



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Bibliografía

1. Usandizaga Beguiristáin J, Fuente Pérez P. Tratado de obstetricia y ginecología. [Internet]. 2007th ed. Vol. 1. Madrid : Madrid : McGraw-Hill Interamericana, D.L. ; 2007. 127–130 p.
2. Alfaro Alfaro A, Castejón Navas I, Magán Sánchez R, Alfaro Alfaro Maj. Embarazo y salud oral. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2018;11(3):144–53.
3. Silva de Araujo Figueiredo C, Gonçalves Carvalho Rosalem C, Costa Cantanhede AL, Abreu Fonseca Thomaz ÉB, Fontoura Nogueira da Cruz MC. Systemic alterations and their oral manifestations in pregnant women. J Obstet Gynaecol Res. 2017 Jan;43(1):16-22. doi: 10.1111/jog.13150.
4. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. Indian J Hematol Blood Transfus. 2012 Sep;28(3):144-6. doi: 10.1007/s12288-012-0175-6.
5. Rached de Paol i I, Azuaje Sánchez A, Henriquez Pérez G. Cambios en las variables hematológicas y bioquímicas durante la gestación en mujeres eutróficas. An Venez Nutr [Internet]. 2002;15(1):11–7.
6. Bueno Lafuente S, Berini Aytés L, Gay Escoda C. La paciente embarazada: repercusión en la cavidad bucal y consideraciones respecto al tratamiento odontológico. An Odontoestomatología. 1997;5:184–93.
7. Vaughan Jones SA, Black MM. Pregnancy dermatoses. J Am Acad Dermatol. 1999 Feb;40(2 Pt 1):233-41. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70194-5
8. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2019 Jul 11;5(1):47. doi: 10.1038/s41572-019-0098-8.
9. Abariga SA, Whitcomb BW. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Pregnancy Childbirth. 2016 Nov 8;16(1):344. doi: 10.1186/s12884-016-1145-z.
10. Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, Hoegfeldt CA, Elise Powe C, Immanuel J, Karuranga S, Divakar H, Levitt N, Li C, Simmons D, Yang X; IDF Diabetes Committee Hyperglycaemia in Pregnancy Special Interest Group. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Jan;183:109050. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109050.

11. Maresh M. Screening for gestational diabetes mellitus. Semin Fetal Neonatal Med. 2005 Aug;10(4):317-23. doi: 10.1016/j.siny.2005.04.009.
12. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. Diabetes Care. 2003 Mar;26(3):819-24. doi: 10.2337/diacare.26.3.819.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Gestational Diabetes. [Internet]. FAQ177. 2024. Disponible en: https://www.acog.org/womens-health/faqs/gestational-diabetes?utm_source=redirect&utm_medium=web&utm_campaign=otn
14. Zhu Q, Yu Q, Liu M, Wei Y. Effectiveness of calcium supplementation in the prevention of gestational hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Pregnancy Hypertens. 2024 Dec;38:101174. doi: 10.1016/j.preghy.2024.101174.
15. Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones de la OMS sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial leve o moderada en el embarazo. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275326350>.
16. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Fundamentos de Obstetricia. Madrid; 2007. 443–456 p. disponible en: https://www.academia.edu/38043200/Fundamentos_de_Obstetricia_SEGO_Iglesias_Guiu_J_Mart%C3%ADn_Jim%C3%A9nez_A
17. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. SAGE Open Med. 2019 Apr 10;7. doi:2050312119843700.
18. Khedagi AM, Bello NA. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Cardiol Clin. 2021 Feb;39(1):77-90. doi: 10.1016/j.ccl.2020.09.005.
19. Preeclampsia and High Blood Pressure During Pregnancy. FAQ034. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). 2023. Disponible en: https://www.acog.org/womens-health/faqs/Preeclampsia-and-High-Blood-Pressure-During-Pregnancy?utm_source=redirect&utm_medium=web&utm_campaign=otn
20. Varshney S, Gautam A. Poor periodontal health as a risk factor for development of pre-eclampsia in pregnant women. J Indian Soc Periodontol. 2014 May;18(3):321-5. doi: 10.4103/0972-124X.134569.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

21. Allard M, Grosch S, Jouret F, Masson V, Surinder T, Masset C. Prévention de la prééclampsie et de ses complications [Prevention of preeclampsia and its complications]. Rev Med Liege. 2024 Jun;79(5-6):448-454.
22. Roberts JM. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2024 Jun;94:102480. doi: 10.1016/j.bporbgyn.2024.102480.
23. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJA. Interventions for treating pre-eclampsia and its consequences: generic protocol. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009;(2): 1465-1858. doi.org/10.1002/14651858.CD007756
24. Otamendi Goicoechea I, Zalba Marcos S, Ascensión Zabalegui Goicoechea M, Galbete A, Osinaga Alcaraz M, García Erce JA. Anaemia prevalence in pregnant population. Med Clin (Barc). 2022 Mar 25;158(6):270-273. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.02.005.
25. García Erce JA, Altés A, López Rubio M, Remacha AF; en representación del Grupo Español de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; Otros componentes del Grupo Español de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Management of iron deficiency in various clinical conditions and the role of intravenous iron: Recommendations of the Spanish Erythropathology Group of the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy. Rev Clin Esp (Barc). 2020 Jan-Feb;220(1):31-42. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2019.09.004.
26. Vandevijvere S, Amsalkhir S, Van Oyen H, Egli I, Moreno-Reyes R. Iron status and its determinants in a nationally representative sample of pregnant women. J Acad Nutr Diet. 2013 May;113(5):659-66. doi: 10.1016/j.jand.2012.10.021.
27. Marín GH, Fazio P, Rubbo S, Baistrocchi A, Sager G, Gelemer A. Prevalence of anaemia in pregnancy and analysis of the underlying factors. Aten Primaria. 2002 Feb 28;29(3):158-63. Spanish. doi: 10.1016/s0212-6567(02)70528-3.
28. Ribera L, Illa M, Monterde E, Nomdedéu M, Fornells J, Esteve J, Moreno AB. Protocolo: Anemia durante la gestación y el puerperio. Protocolos de medicina materno fetal del Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. 2022. Disponible en: <https://fetalmedicinebarcelona.org/protocolos/protocolo-anemia-durante-la-gestacion-y-el-puerperio/>
29. Espitia De La Hoz FJ, Orozco Santiago L. Prevalencia, caracterización y factores de riesgo de anemia gestacional en el Quindío, Colombia, 2018-2023. Rev. colomb. obstet. ginecol. [Internet]. 2024 Sep; 75(3): 4202.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

30. McCord C, Johnson L. Oral Manifestations of Hematologic Disease. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017 Sep;25(2):149-162. doi: 10.1016/j.cxom.2017.04.007.
31. Ayala Peralta FD, Moreno DA. Implicancias clínicas de la anemia durante la gestación. *Rev Peru Ginecol y Obstet [Internet]*. 2019;65(4):487–8.
32. Zhang Q, Ananth CV, Li Z, Smulian JC. Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2009 Oct;38(5):1380-9. doi: 10.1093/ije/dyp243.
33. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr*. 2001 Feb;131(2S-2):581S-589S. doi: 10.1093/jn/131.2.581S.
34. Rivera ZR, Caba BF, Smirnow SM, Aguilera TJ, Larraín HA. Fisiopatología de la rotura prematura de las membranas ovulares en embarazos de pretérmino. *Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]*. 2004;69(3):249–55.
35. Thomson AJ; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24⁺0 Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73. *BJOG*. 2019 Aug;126(9):e152-e166. doi: 10.1111/1471-0528.15803.
36. Fandiño E, María G, Serrano O, Ostos R, Susana S, Duran R, Puertas Prieto A. Rotura prematura de membranas. Guias Asistenciales de Perinatología, SAGO. 2024. p. 1–11. Disponible en: <https://sagoandalucia.com/docs/guias/Perinatal/rpm.pdf>
37. Rodríguez-Villoria RE, Pérez D. Ruptura prematura de membranas ovulares. *Rev Digit Postgrado [Internet]*. 2023 Jul 24;12(2):363. doi: <https://doi.org/10.37910/RDP.2023.12.2. e363>
38. Diagnóstico de la rotura prematura de membranas. Protocolos SEGO. 2004. *Prog Obstet y Ginecol [Internet]*. 2005 Nov 1;48(11):565–6. doi: 10.1016/S0304-5013(05)72455-9
39. Cobo T, Del Río A, Mensa J, Bosch J, Ferrero S, Pala M. Protocolo: rotura prematura de membranas a término y pretérmino. Protocolos de medicina materno fetal del Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona; 2023. Disponible en <https://fetalmedicinebarcelona.org/protocolos/> protocolo-rotura-prematura-membranas/
40. Anil KC, Basel PL, Singh S. Low birth weight and its associated risk factors: Health facility-based case-control study. *PLoS One*. 2020 Jun 22;15(6):e0234907. doi: 10.1371/journal.pone.0234907.
41. Tamez-Pérez HE, Garza-Garza LA, Coria MH, Tamez-Peña AL, Escobedo-Lobatón JM. Prevalence of low birthweight and macrosomia in a private clinic in North Mexico. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 Oct;64(8):456-457. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2017.06.004.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

42. Metas mundiales de nutrición 2025: documento normativo sobre anemia [Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (WHO/NMH/NHD/14.4). Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
43. Melo Bastidas LJ, Guerrero Portilla MJ, Gómez Mercado CA, Quirós-Gómez Ol. Factores maternos asociados al peso del recién nacido en una IPS de Medellín, Colombia, 2018. Perspect en Nutr Humana [Internet]. 2021;23(1):39–52.
44. Diabelková J, Rimárová K, Urdzík P, Dorko E, Houžvičková A, Andraščíková Š, Drabiščák E, Škrečková G. Risk factors associated with low birth weight. Cent Eur J Public Health. 2022 Jun;30(Supplement):S43-S49. doi: 10.21101/cejph.a6883.
45. Valero De Bernabé J, Soriano T, Albaladejo R, Juarranz M, Calle ME, Martínez D, Domínguez-Rojas V. Risk factors for low birth weight: a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Sep 10;116(1):3-15. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.03.007.
46. Yanarancı S, Laosrisin N, Sriprasertsuk A, Panrin P, Nantakeeratipat T. The Association of Maternal Periodontal Diseases in the Postpartum Period with Preterm Low Birth Weight. J Contemp Dent Pract. 2024 Feb 1;25(2):99-106. doi: 10.5005/jp-journals-10024-3631.
47. Lima KM, Alves CM, Vidal FC, Gomes-Filho IS, Costa JC, Coletta RD, Rodrigues VP, Lopes FF. Fusobacterium nucleatum and Prevotella in women with periodontitis and preterm birth. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2023 Sep 1;28(5):e450-e456. doi: 10.4317/medoral.25874.
48. Velázquez GP, Vega MG, Martínez ML. Morbilidad y mortalidad neonatal asociada a la diabetes gestacional. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2010;75(1):35–41.
49. Marrero Fente A, López Cruz E, Castells ZBS, Agüero Díaz A. Salud bucal y embarazo. Rev Arch Médico Camagüey [Internet]. 2003;7(5):638–45.
50. Women's Oral Health Issues. Oral health care series. American Dental Association (ADA). 2006. Disponible en: Available from: <https://ebusiness.ada.org/Assets/docs/2313.pdf>
51. Silk H, Douglass AB, Douglass JM, Silk L. Oral health during pregnancy. Am Fam Physician. 2008 Apr 15;77(8):1139-44.
52. Herane MA, Godoy C, Herane P. Enfermedad periodontal y embarazo. Revisión de la literatura. Rev Médica Clíni 10.1016/S0716-8640(14)70641-8 ca Las Condes [Internet]. 2014 Nov 1;25(6):936–943. doi: 10.1016/S0716-8640(14)70641-8



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

53. Armitage GC. Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2013 Feb;61(1):160-76. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00396.x
54. Figuero E, Han YW, Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: Mechanisms. *Periodontol 2000*. 2020 Jun;83(1):175-188. doi: 10.1111/prd.12295.
55. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Relaxin for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001(2):CD003103. doi: 10.1002/14651858.CD003103.
56. Nápoles-García D, Nápoles-Méndez D, Morález-Perelló G, Cano-García VM, Montes de Oca-García A. Estado de salud periodontal en embarazadas. MEDISAN [Internet]. 2012;16(3):333–340.
57. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S74-S84. doi: 10.1002/JPER.17-0719.
58. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2001;25:8-20. doi: 10.1034/j.1600-0757.2001.22250102.x.
59. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S28-S45. doi: 10.1002/JPER.17-0163.
60. Stone SJ, Heasman PA, Staines KS, McCracken GI. The impact of structured plaque control for patients with gingival manifestations of oral lichen planus: a randomized controlled study. *J Clin Periodontol*. 2015 Apr;42(4):356-62. doi: 10.1111/jcpe.12385.
61. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, de Sanctis M, Ercoli C, Fan J, Geurs NC, Hughes FJ, Jin L, Kantarci A, Lalla E, Madianos PN, Matthews D, McGuire MK, Mills MP, Preshaw PM, Reynolds MA, Sculean A, Susin C, West NX, Yamazaki K. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S237-S248. doi: 10.1002/JPER.17-0733.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

62. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S159-S172. doi: 10.1002/jper.18-0006. Erratum in: *J Periodontol.* 2018 Dec;89(12):1475. doi: 10.1002/jper.10239.
63. Lindhe J, Lang N. *Periodontología Implantología Odontológica.* Tomo 1. 6 edición. Médica Panamericana; 2017. 370-371;448 p.
64. Parkar MH, Newman HN, Olsen I. Polymerase chain reaction analysis of oestrogen and androgen receptor expression in human gingival and periodontal tissue. *Arch Oral Biol.* 1996 Oct;41(10):979-83. doi: 10.1016/s0003-9969(96)00053-2.
65. Figuero-Ruiz E, Prieto-Prieto I, Bascones-Martínez A. Cambios hormonales asociados al embarazo: Afectación gingivo-periodontal. Av en *Periodoncia e Implantol Oral* [Internet]. 2006;18(2):101–13.
66. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1103-13. doi: 10.1902/jop.1996.67.10s.1103.
67. Yassin García SA, Alonso Rosado A, García López ME, García Moreno ME, Pérez Gómez RM, Bascones Martínez A. Enfermedad periodontal y resultados adversos del embarazo; revisión de la literatura. Parte I. Avances en *Periodoncia* [Internet]. 2016;28(3):125–36.
68. Puertas A, Magan-Fernandez A, Blanc V, Revelles L, O'Valle F, Pozo E, León R, Mesa F. Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Mar;31(5):597-602. doi:10.1080/14767058.2017.1293023.
69. Sanz M, Kornman K; Working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013 Apr;84(4 Suppl):S164-9. doi: 10.1902/jop.2013.1340016.
70. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Clin Periodontol.* 2013 Apr;40 Suppl 14:S170-80. doi: 10.1111/jcpe.12082.
71. Britos MR, Sin CS, Ortega SM. Relación entre la Enfermedad periodontal y complicaciones en el Embarazo. *Rev Odontol Vital* [Internet]. 2022;1(36):23–33.
72. Chopra A, Radhakrishnan R, Sharma M. Porphyromonas gingivalis and adverse pregnancy outcomes: a review on its intricate pathogenic mechanisms. *Crit Rev Microbiol* [Internet]. 2020 Mar 3;46(2):213–36.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

73. Reyes L, Phillips P, Wolfe B, Golos TG, Walkenhorst M, Progulske-Fox A, Brown M. Porphyromonas gingivalis and adverse pregnancy outcome. *J Oral Microbiol.* 2017 Sep;13;10(1):1374153. doi: 10.1080/20002297.2017.1374153.
74. Fujiwara N, Tsuruda K, Iwamoto Y, Kato F, Odaki T, Yamane N, Hori Y, Harashima Y, Sakoda A, Tagaya A, Komatsuzawa H, Sugai M, Noguchi M. Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women. *J Investig Clin Dent.* 2017 Feb;8(1). doi: 10.1111/jicd.12189.
75. Estévez Llorens R, Martínez Sáez C, Marcos Puig B, Baquero Ruiz de la Hermosa MC, Aguado Codina C, Perales Marín A. Enfermedad periodontal y diabetes mellitus gestacional: estudio caso-control. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2021 Oct 1;48(4):100675.
76. Chaparro A, Realini O, Hernández M, Albers D, Weber L, Ramírez V, Param F, Kusanovic JP, Sorsa T, Rice GE, Illanes SE. Early pregnancy levels of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinases-8 and -9 are associated with the severity of periodontitis and the development of gestational diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2021 Feb;92(2):205-215. doi: 10.1002/JPER.19-0743.
77. Dasanayake AP, Chhun N, Tanner AC, Craig RG, Lee MJ, Moore AF, Norman RG. Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus. *J Dent Res.* 2008 Apr;87(4):328-33. doi: 10.1177/154405910808700421.
78. Esteves Lima RP, Miranda Cota LO, Costa FO. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol.* 2013 Sep;84(9):1257-65. doi: 10.1902/jop.2012.120350.
79. Boggess KA, Lieff S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):227-31. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02314-1.
80. Huang X, Wang J, Liu J, Hua L, Zhang D, Hu T, Ge ZL. Maternal periodontal disease and risk of preeclampsia: a meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2014 Oct;34(5):729-735. doi: 10.1007/s11596-014-1343-8.
81. Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, Sprecher H, Ohel G. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. *J Periodontol.* 2007 Apr;78(4):670-6. doi: 10.1902/jop.2007.060362.
82. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol.* 2006 Feb;77(2):182-8. doi: 10.1902/jop.2006.050020.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

83. Cáceres Alvear AS, Garcés García DA, Carpio Cedillo CP. Risk association between periodontitis and preeclampsia. A retrospective systematic review Res Soc. 2021 Aug 15;10(10):e422101019200–e422101019200. doi: 10.33448/rsd-v10i10.19200.
84. Khader YS, Jibreal M, Al-Omri M, Amarin Z. Lack of association between periodontal parameters and preeclampsia. J Periodontol. 2006 Oct;77(10):1681-7. doi: 10.1902/jop.2006.050463.
85. Castaldi JL, Bertin MS, Giménez F, Lede R. Periodontal disease: Is it a risk factor for premature labor, low birth weight or preeclampsia? Rev Panam Salud Publica. 2006 Apr;19(4):253-8. Spanish. doi: 10.1590/s1020-49892006000400005.
86. Agarwal N, Kumar VS, Gujjari SA. Effect of periodontal therapy on hemoglobin and erythrocyte levels in chronic generalized periodontitis patients: An interventional study. J Indian Soc Periodontol. 2009 Jan;13(1):6-11. doi: 10.4103/0972-124X.51887.
87. Teshome A, Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. Pan Afr Med J. 2016 Jul 12;24:215. doi: 10.11604/pamj.2016.24. 215.8727.
88. González-García X, Carmona-Concepción JA, Valdés-Pérez SR, Ovalle-Díaz D, Cervantes-Pelegrin E, Hernández-Martínez M. Enfermedad periodontal como factor de riesgo del bajo peso al nacer. AMC. 2022;26.
89. Mesa F, Pozo E, O'Valle F, Puertas A, Magan-Fernandez A, Rosel E, Bravo M. Relationship between periodontal parameters and plasma cytokine profiles in pregnant woman with preterm birth or low birth weight. Clin Oral Investig. 2016 May;20(4):669-74. doi: 10.1007/s00784-015-1553-x.
90. Fogacci MF, Cardoso EOC, Barbirato DDS, de Carvalho DP, Sansone C. No association between periodontitis and preterm low birth weight: a case-control study. Arch Gynecol Obstet. 2018 Jan;297(1):71-76. doi: 10.1007/s00404-017-4556-9.
91. Trombert AR. La Declaración de Helsinki de Fortaleza (Brasil) 2013: avances, retrocesos y retos pendientes. RBBA. 2015; 4(1), 207-229.
92. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE [Internet]. 1999;14.
93. Documento de Salud de la Embarazada, 8ed. Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía. Artes Gráficas SERVIGRAF, S.L; 2020. 14–15 p.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

94. Forcada-Falcón M, Aceituno-Velasco L, Acosta-Delgado D, Arribas-Mir L, Aznarte-Padial P, Candel-Gómez C. Documento de Apoyo Diabetes Mellitus Gestacional. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. 2017. 30 p.
95. WHO. Oral Health Surveys: Basic Methods, 5ed. World Health Organization. 2013;1–137.
96. García B, Gallardo R, Rodríguez G. Historia clínica en Odontología Preventiva. Índices de caries y periodontales. 2008. Disponible en: <https://www.ugr.es/~pbaca/p1historiaclinica/enop/index.php>
97. Bravo Pérez M, Almerich Silla JM, Ausina Márquez V, Avilés Gutiérrez P, Blanco González JM, Canorea Díaz E, Casals Peidró E, Gómez Santos G, Hita Iglesias C, Llodra Calvo JC, Monge Tàpies M, Montiel Company JM, Palmer Vich PJ SRC. Encuesta de Salud Oral en España 2015. RCOE. 2016;21(1):8–48.
98. Aguilar Orozco N, Navarrete Ayon K, Robles Romero D, Aguilar Orozco S, Rojas Garcia A. Dientes sanos, cariados, perdidos y obturados en los estudiantes de la unidad académica de odontología de la Universidad Autónoma de Nayarit. Rev Odontol Latinoam [Internet]. 2009;1(2):27–32.
99. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. J Clin Periodontol. 2018 Jun;45 Suppl 20:S44-S67. doi: 10.1111/jcpe.12939.
100. Kürschner A. Índices aplicados en la profilaxis y el tratamiento periodontal. Quintessence 2011;24(9):517–23.
101. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. Int Dent J [Internet]. 1975 Dec; 25(4):229–35.
102. Campos Bueno ML. Valoración de los Procedimientos de Instrucción de las Actitudes hacia el Tratamiento en la Higiene Oral de Adulto. Universidad Complutense de Madrid. 1992.
103. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. J Periodontol. 1967 Nov-Dec; 38(6):Suppl: 610-6. doi: 10.1902/jop.1967.38.6.610.
104. Nibali L, Akcalı A, Rüdiger SG. The importance of supportive periodontal therapy for molars treated with furcation tunnelling. J Clin Periodontol. 2019 Dec;46(12):1228-1235. doi: 10.1111/jcpe.13181.
105. Gil-Montoya JA, Garrido-Martínez M, Barrios-Rodríguez R, Ramos-García P, Lenouvel D, Montes-Castillo C, Martínez-Ramírez MJ. Association between low bone mineral density and periodontitis in generally healthy perimenopausal women. J Periodontol. 2021 Jan;92(1):95-103. doi: 10.1002/JPER.20-0029.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

106. de la Fuente A, Doménech R. El nivel educativo de la población en España y sus regiones: actualización hasta 2019 (RegDatEdu_v51_1960_2019). Studies on the Spanish Economy, FEDEA. 2021, eee2021-23.

107. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025. 3ed. Geneva: WHO. 2019.

108. Lima RA, Desoye G, Simmons D, Devlieger R, Galjaard S, Corcoy R, Adelantado JM, Dunne F, Harreiter J, Kautzky-Willer A, Damm P, Mathiesen ER, Jensen DM, Andersen LT, Tanvig M, Lapolla A, Dalfra MG, Bertolotto A, Manta U, Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Hill DJ, Snoek FJ, Jelsma JGM, van Poppel M. The importance of maternal insulin resistance throughout pregnancy on neonatal adiposity. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2021 Jan;35(1):83-91. doi: 10.1111/ppe.12682.

109. Definición de antecedentes personales. Diccionario de cáncer del NCI. 2024. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/antecedentes-personales>

110. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl 1):S13-S28. doi: 10.2337/dc19-S002.

111. Definiciones perinatológicas. Protocolos SEGO. 2004. Disponible en <https://biblioteca.virtual.sego.es/uploads/app/1297/elements/file/file1681372499.pdf>

112. Rellán Rodríguez S, García de Ribera C, Aragón García MP. El recién nacido prematuro. En: Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Neonatología. Protocolos de Neonatología. 2 ed. Madrid: AEP, 2008. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf

113. Aguirre Unceta-Barrenechea A, Conde Aguirre A, Legórburu Pérez A, Urcelay Echániz I. Recién nacido de peso elevado. Protocolo Diagnóstico Terapéutico de la AEP Neonatología. 2008;85–90. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10_1.pdf

114. Acosta-Rodríguez AL, Mendoza-Rojas VC. Abordaje del recién nacido con alteraciones del desarrollo sexual. *Rev Uni Ind Santander Salud.* 2019, 51(4): 333-342. doi: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v51n4-2019007>

115. Rotura prematura de membranas. Protocolos SEGO. 2012. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0304501304759981&r=151>

116. Ezquerro Cordón V, Gómez Ruiz R, Bonet Pérez B, Salcedo Clemos L, Irache Ferrández AR. Manejo del alumbramiento. Resumen de la evidencia. *Enfermería integral: Revista científica del Colegio Oficial de Enfermería de Valencia.* 2017;(116):75–9. Disponible en: <https://www.enfervalencia.org/ei/116/ENF-INTEG-116.pdf>



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

- 117.** María Pérez-Castillo I, Rivero-Blanco T, Alejandra León-Ríos X, Expósito-Ruiz M, Setefilla López-Criado M, Aguilar-Cordero MJ. Associations of Vitamin D Deficiency, Parathyroid hormone, Calcium, and Phosphorus with Perinatal Adverse Outcomes. A Prospective Cohort Study. Nutr 2020, Vol 12, Page 3279 [Internet]. 2020 Oct 26;12(11):3279.
- 118.** Boggess KA, Espinola JA, Moss K, Beck J, Offenbacher S, Camargo CA Jr. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. J Periodontol. 2011 Feb;82(2):195-200. doi: 10.1902/jop.2010.100384.
- 119.** Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977 Mar;33(1):159-74.
- 120.** Fleiss JL. The Design and Analysis of Clinical Experiments [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1999. doi:10.1002/9781118032923
- 121.** Raju K, Berens L. Periodontology and pregnancy: An overview of biomedical and epidemiological evidence. Periodontol 2000. 2021 Oct;87(1):132-142. doi: 10.1111/prd.12394. PMID: 34463990.
- 122.** Steinberg BJ, Hilton IV, Iida H, Samelson R. Oral health and dental care during pregnancy. Dent Clin North Am. 2013 Apr;57(2):195-210. doi: 10.1016/j.cden.2013.01.002.
- 123.** Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Pridjian G, Maney P, Delarosa RL, Buekens P. Change of periodontal disease status during and after pregnancy. J Periodontol. 2013 Jun;84(6):725-31. doi: 10.1902/jop.2012.120235.
- 124.** Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018 Jun;45 Suppl 20:S162-S170. doi: 10.1111/jcpe.12946.
- 125.** Committee Opinion No. 569: oral health care during pregnancy and through the lifespan. Obstet Gynecol. 2013 Aug;122(2 Pt 1):417-422. doi: 10.1097/01.AOG.0000433007.16843.10.
- 126.** Moss KL, Beck JD, Offenbacher S. Clinical risk factors associated with incidence and progression of periodontal conditions in pregnant women. J Clin Periodontol. 2005 May;32(5):492-8. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00703.x.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

- 127.** Conceição SDS, Gomes-Filho IS, Coelho JMF, Brito SM, Silva RB, Batista JET, Figueiredo ACMG, Hintz AM, Lyrio AO, Souza ES, Pereira MG, Loomer PM, Cruz SSD. An accuracy study of the clinical diagnosis of periodontitis in pregnant women. *J Periodontol.* 2021 Sep;92(9):1243-1251. doi: 10.1002/JPER.20-0441.
- 128.** Saadaoui M, Singh P, Al Khodor S. Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship. *J Reprod Immunol.* 2021 Jun;145:103293. doi: 10.1016/j.jri.2021.103293.
- 129.** Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2007;43:254-66. doi: 10.1111/j.1600-0757.2006.00186.x.
- 130.** Foratori-Junior GA, da Silva BM, da Silva Pinto AC, Honório HM, Groppo FC, de Carvalho Sales-Peres SH. Systemic and periodontal conditions of overweight/obese patients during pregnancy and after delivery: a prospective cohort. *Clin Oral Investig.* 2020 Jan;24(1):157-165. doi: 10.1007/s00784-019-02932-x.
- 131.** Zimmermann GS, Bastos MF, Dias Gonçalves TE, Chambrone L, Duarte PM. Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2013 May;84(5):624-33. doi: 10.1902/jop.2012.120254.
- 132.** Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2013 Jun;62(1):59-94. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x.
- 133.** de Andrade DR, Silva PA, Colombo APV, Silva-Boghossian CM. Subgingival microbiota in overweight and obese young adults with no destructive periodontal disease. *J Periodontol.* 2021 Oct;92(10):1410-1419. doi: 10.1002/JPER.20-0187.
- 134.** Vogt M, Sallum AW, Cecatti JG, Morais SS. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reprod Health.* 2012 Jan 24;9:3. doi: 10.1186/1742-4755-9-3.
- 135.** Lee HJ, Jun JK, Lee SM, Ha JE, Paik DI, Bae KH. Association between obesity and periodontitis in pregnant females. *J Periodontol.* 2014 Jul;85(7):e224-31. doi: 10.1902/jop.2014.130578.
- 136.** Hildebolt CF. Effect of vitamin D and calcium on periodontitis. *J Periodontol.* 2005 Sep;76(9):1576-87. doi: 10.1902/jop.2005.76.9.1576.
- 137.** Inagaki K, Krall EA, Fleet JC, Garcia RI. Vitamin D receptor alleles, periodontal disease progression, and tooth loss in the VA dental longitudinal study. *J Periodontol.* 2003 Feb;74(2):161-7. doi: 10.1902/jop.2003.74.2.161



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

138. Lu EM. The role of vitamin D in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2023 Apr;58(2):213-224. doi: 10.1111/jre.13083.

139. Rodríguez-Archipilla A, Mohamed-El-Founti N. Association of periodontitis with vitamin D and calcium levels: a meta-analysis. *Iberoam J Med.* 2023;5(1):36-45. doi: 10.53986/ibjm.2023.0003.

140. Ferrillo M, Migliario M, Rocuzzo A, Molinero-Mourelle P, Falcicchio G, Umano GR, Pezzotti F, Foglio Bonda PL, Calafiore D, de Sire A. Periodontal Disease and Vitamin D Deficiency in Pregnant Women: Which Correlation with Preterm and Low-Weight Birth? *J Clin Med.* 2021 Oct 2;10(19):4578. doi: 10.3390/jcm10194578.

141. Gümüş P, Öztürk VÖ, Bozkurt E, Emingil G. Evaluation of the gingival inflammation in pregnancy and postpartum via 25-hydroxy-vitamin D3, prostaglandin E2 and TNF- α levels in saliva. *Arch Oral Biol.* 2016 Mar;63:1-6. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.11.018.

142. Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr.* 2005 Sep;82(3):575-80. doi: 10.1093/ajcn.82.3.575.

143. Bhalla AK, Amento EP, Serog B, Glimcher LH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits antigen-induced T cell activation. *J Immunol.* 1984 Oct;133(4):1748-54.

144. Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest.* 1987 Jun;79(6):1659-64. doi: 10.1172/JCI113004.

145. Takeuchi A, Reddy GS, Kobayashi T, Okano T, Park J, Sharma S. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3-mediated effects. *J Immunol.* 1998 Jan 1;160(1):209-18.

146. Alroy I, Towers TL, Freedman LP. Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Mol Cell Biol.* 1995 Oct;15(10):5789-99. doi: 10.1128/MCB.15.10.5789.

147. Liu K, Meng H, Hou J. Activity of 25-hydroxylase in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *PLoS One.* 2012;7(12):e52053. doi: 10.1371/journal.pone.0052053.

148. Stein SH, Tipton DA. Vitamin D and its impact on oral health--an update. *J Tenn Dent Assoc.* 2011 Spring;91(2):30-3; quiz 34-5.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

149. Bayirli BA, Öztürk A, Avci B. Serum vitamin D concentration is associated with antimicrobial peptide level in periodontal diseases. *Arch Oral Biol.* 2020 Sep;117:104827. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104827.

150. Jagelavičienė E, Vaitkevičienė I, Šilingaitė D, Šinkūnaitė E, Daugėlaitė G. The Relationship between Vitamin D and Periodontal Pathology. *Medicina (Kaunas).* 2018 Jun 12;54(3):45. doi: 10.3390/medicina54030045.

151. Machado V, Lobo S, Proença L, Mendes JJ, Botelho J. Vitamin D and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020 Jul 22;12(8):2177. doi: 10.3390/nu12082177.

152. Rodrigues Amorim Adegbeye A, Dias Santana D, Teixeira Dos Santos PP, Guedes Cocate P, Benaim C, Trindade de Castro MB, Maia Schlüssel M, Kac G, Lilenthal Heitmann B. Exploratory Efficacy of Calcium-Vitamin D Milk Fortification and Periodontal Therapy on Maternal Oral Health and Metabolic and Inflammatory Profile. *Nutrients.* 2021 Feb 27;13(3):783. doi: 10.3390/nu13030783.

153. Rodrigues Amorim Adegbeye A, Dias Santana D, Cocate PG, Benaim C, Teixeira Dos Santos PP, Heitmann BL, da Veiga Soares Carvalho MC, Schlüssel MM, Trindade de Castro MB, Kac G. Vitamin D and Calcium Milk Fortification in Pregnant Women with Periodontitis: A Feasibility Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Oct 30;17(21):8023. doi: 10.3390/ijerph17218023.

154. Sllamniku Dalipi Z, Dragidella F. Calcium and Vitamin D Supplementation as Non-Surgical Treatment for Periodontal Disease with a Focus on Female Patients: Literature Review. *Dent J (Basel).* 2022 Jul 1;10(7):120. doi: 10.3390/dj10070120.

155. Ebersole JL, Lambert J, Bush H, Huja PE, Basu A. Serum Nutrient Levels and Aging Effects on Periodontitis. *Nutrients.* 2018 Dec 15;10(12):1986. doi: 10.3390/nu10121986.

156. Perić M, Cavalier E, Toma S, Lasserre JF. Serum vitamin D levels and chronic periodontitis in adult, Caucasian population-a systematic review. *J Periodontal Res.* 2018 Oct;53(5):645-656. doi: 10.1111/jre.12560.

157. Agrawal AA, Kolte AP, Kolte RA, Chari S, Gupta M, Pakhmode R. Evaluation and comparison of serum vitamin D and calcium levels in periodontally healthy, chronic gingivitis and chronic periodontitis in patients with and without diabetes mellitus - a cross-sectional study. *Acta Odontol Scand.* 2019 Nov;77(8):592-599. doi: 10.1080/00016357.2019.1623910.

158. Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand.* 2002 Oct;60(5):257-64. doi: 10.1080/00016350260248210.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

- 159.** Trishala A. Serum calcium and iron in pregnancy. *Int J Curr Res.* 2017. 09(05):49866–49868.
- 160.** Tanaka K, Miyake Y, Okubo H, Hanioka T, Sasaki S, Miyatake N, Arakawa M. Calcium intake is associated with decreased prevalence of periodontal disease in young Japanese women. *Nutr J.* 2014 Nov 24;13:109. doi: 10.1186/1475-2891-13-109.
- 161.** Méndez I, Cariño C, Díaz L. La prolactina en el sistema inmunológico: aspectos de síntesis y efectos biológicos [Prolactin in the immunological system: synthesis and biological effects]. *Rev Invest Clin.* 2005 May-Jun;57(3):447-56.
- 162.** Mills EG, Yang L, Nielsen MF, Kassem M, Dhillo WS, Comninos AN. The Relationship Between Bone and Reproductive Hormones Beyond Estrogens and Androgens. *Endocr Rev.* 2021 Nov 16;42(6):691-719. doi: 10.1210/endrev/bnab015. Erratum in: *Endocr Rev.* 2021 Nov 16;42(6):872. doi: 10.1210/endrev/bnab024.
- 163.** Surarit R, Krishnamra N, Seriwatanachai D. Prolactin receptor and osteogenic induction of prolactin in human periodontal ligament fibroblasts. *Cell Biol Int.* 2016 Apr;40(4):419-27. doi: 10.1002/cbin.10580.
- 164.** Saunier E, Dif F, Kelly PA, Edery M. Targeted expression of the dominant-negative prolactin receptor in the mammary gland of transgenic mice results in impaired lactation. *Endocrinology.* 2003 Jun;144(6):2669-75. doi: 10.1210/en.2002-221038.
- 165.** Valassi E. Pituitary disease and pregnancy. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2021 Mar;68(3):184-195. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2020.07.007.
- 166.** El-Wakeel NM, Shaker O, Amr EM. Gingival crevicular fluid levels of prolactin hormone in periodontitis patients before and after treatment and in healthy controls. *J Int Acad Periodontol.* 2020 Jan 1;22(1):29-36.
- 167.** El-Wakeel NM, Shalaby ZF, Abdulmaguid RF, Elhamed SSA, Shaker O. Local gingival crevicular fluid, synovial fluid, and circulating levels of prolactin hormone in patients with moderately active rheumatoid arthritis and stage III and IV periodontitis before and after non-surgical periodontal treatment-a controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2023 Jun;27(6):2813-2821. doi: 10.1007/s00784-023-04867-w.
- 168.** Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M, Madianos PN. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontol 2000.* 2020 Jun;83(1):154-174. doi: 10.1111/prd.12294.
- 169.** Halasz M, Szekeres-Bartho J. The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion. *J Reprod Immunol.* 2013 Mar;97(1):43-50. doi: 10.1016/j.jri.2012.10.011.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

- 170.** Blanc V, O'Valle F, Pozo E, Puertas A, León R, Mesa F. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients. *Oral Dis.* 2015 Oct;21(7):905-12. doi: 10.1111/odi.12364.
- 171.** Gauthier S, Tétu A, Himaya E, Morand M, Chandad F, Rallu F, Bujold E. The origin of *Fusobacterium nucleatum* involved in intra-amniotic infection and preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Nov;24(11):1329-32. doi: 10.3109/14767058.2010.550977.
- 172.** Chaparro A, Zúñiga E, Varas-Godoy M, Albers D, Ramírez V, Hernández M, Kusanovic JP, Acuña-Gallardo S, Rice G, Illanes SE. Periodontitis and placental growth factor in oral fluids are early pregnancy predictors of gestational diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2018 Sep;89(9):1052-1060. doi: 10.1002/JPER.17-0497.
- 173.** Chokwiriyachit A, Dasanayake AP, Suwannarong W, Hormdee D, Sumanonta G, Prasertchareonsuk W, Wara-Aswapati N, Combellick J, Pitiphat W. Periodontitis and gestational diabetes mellitus in non-smoking females. *J Periodontol.* 2013 Jul;84(7):857-62. doi: 10.1902/jop.2012.120344.
- 174.** León-Ríos X.A.; da Silva Pires S.; Gil-Montoya J.A. Association between gestational diabetes mellitus and periodontal disease: Systematic review. *Clin. Investig. Ginecol. Obstet.* 2022, 49(4):100773. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.gine.2022.100773>
- 175.** Glurich I, Acharya A. Updates from the Evidence Base Examining Association between Periodontal Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Current Status and Clinical Relevance. *Curr Diab Rep.* 2019 Nov 6;19(11):121. doi: 10.1007/s11892-019-1228-0.
- 176.** Bunpeng N, Boriboonhirunsarn D, Boriboonhirunsarn C, Sawangpanyangkura T, Tansriratanawong K. Association between gestational diabetes mellitus and periodontitis via the effect of reactive oxygen species in peripheral blood cells. *J Periodontol.* 2022 May;93(5):758-769. doi: 10.1002/JPER.21-0455.
- 177.** Liu F, Sui W, Zhou ZF, Mi Y, He TQ, Li ZB, Hong YL, Chen FM. Development of gestational diabetes mellitus in women with periodontitis in early pregnancy: A population-based clinical study. *J Clin Periodontol.* 2022 Feb;49(2):164-176. doi: 10.1111/jcpe.13578.
- 178.** Zambon M, Mandò C, Lissoni A, Anelli GM, Novielli C, Cardelluccio M, Leone R, Monari MN, Massari M, Cetin I, Abati S. Inflammatory and Oxidative Responses in Pregnancies With Obesity and Periodontal Disease. *Reprod Sci.* 2018 Oct;25(10):1474-1484. doi: 10.1177/1933719117749758.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

- 179.** Choudhury P, Rao R, Prabhu S, Srirangarajan S, Rudresh V. Microorganisms of maternal periodontitis cause adverse pregnancy outcomes in gestational diabetic individuals: a preliminary observational report. *Quintessence Int.* 2022 Oct;53(10):850-857. doi: 10.3290/j.qi.b3418267.
- 180.** López NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutiérrez J. Periodontal Therapy Reduces the Rate of Preterm Low Birth Weight in Women With Pregnancy-Associated Gingivitis. *J Periodontol.* 2005 Nov;76 Suppl 11S:2144-2153. doi: 10.1902/jop.2005.76.11-S.2144.
- 181.** Le QA, Eslick GD, Coulton KM, Akhter R, Condous G, Eberhard J, Nanan R. Does Treatment of Gingivitis During Pregnancy Improve Pregnancy Outcomes? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2021 Oct 22;19:565-572. doi: 10.3290/j.ohpd.b2183059.
- 182.** Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe AW, Corea SM, Ekanayake SL, de Silva M. Periodontal disease status during pregnancy and 3 months post-partum, in a rural population of Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol.* 2000 Oct;27(10):787-92. doi: 10.1034/j.1600-051x.2000.027010787.x.
- 183.** Chen X, Li X, Yang K, Fang J. Maternal periodontitis may cause lower birth weight in children: genetic evidence from a comprehensive Mendelian randomization study on periodontitis and pregnancy. *Clin Oral Investig.* 2024 Mar 5;28(3):194. doi: 10.1007/s00784-024-05591-9.
- 184.** Vidhale P, Puri S, Bhongade ML. A relationship between maternal periodontal disease and preterm low birth weight: A cross-sectional study. *Clinical Epidemiology and Global Health.* 2020; 8: 1152–115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.04.007>.
- 185.** Rana A, Manjunath S, Bhattacharya H. Influence of maternal periodontitis on adverse pregnancy outcome: An observational study. *Dent Res J (Isfahan).* 2022 Mar 21;19:21.
- 186.** Jajoo NS, Shelke AU, Bajaj RS, Patil PP, Patil MA. Association of periodontitis with pre term low birth weight - A review. *Placenta.* 2020 Jun;95:62-68. doi: 10.1016/j.placenta.2020.03.006.
- 187.** Foratori-Junior GA, Jesuino BG, Caracho RA, Orenha ES, Groppo FC, Sales-Peres SHC. Association between excessive maternal weight, periodontitis during the third trimester of pregnancy, and infants' health at birth. *J Appl Oral Sci.* 2020 Mar 27;28:e20190351. doi: 10.1590/1678-7757-2019-0351.
- 188.** Foratori-Junior GA, Mosquim V, Buzalaf MAR, Sales-Peres SHC. Salivary cytokines levels, maternal periodontitis and infants' weight at birth: A cohort study in pregnant women with obesity. *Placenta.* 2021 Nov;115:151-157. doi: 10.1016/j.placenta.2021.09.018.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

189. Koos BJ, Gornbein JA. Early pregnancy metabolites predict gestational diabetes mellitus: implications for fetal programming. Am J Obstet Gynecol. 2021 Feb;224(2):215.e1-215.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.050.

190. Seabra G, Padilha Pde C, de Queiroz JA, Saunders C. Sobre peso e obesidade pré-gestacionais: prevalência e desfechos associados à gestação [Pregestational overweight and obesity: prevalence and outcome associated with pregnancy]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011 Nov;33(11):348-53.

191. Nabet C, Lelong N, Colombier ML, Sixou M, Musset AM, Goffinet F, Kaminski M; Epipap Group. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study. J Clin Periodontol. 2010 Jan;37(1):37-45. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01503.x.

192. Lafaurie GI, Gómez LA, Montenegro DA, De Avila J, Tamayo MC, Lancheros MC, Quiceno J, Trujillo TG, Noriega LA, Grueso ML, Cepeda K. Periodontal condition is associated with adverse perinatal outcomes and premature rupture of membranes in low-income pregnant women in Bogota, Colombia: a case-control study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020 Jan;33(1):16-23. doi: 10.1080/14767058.2018.1484092.

193. Lohsoonthorn V, Kungsadalpipob K, Chanchareonsook P, Limpongsanurak S, Vanichjakvong O, Sutdhibhisal S, Sookprome C, Wongkittikraiwan N, Kamolpornwijit W, Jantarasaengaram S, Manotaya S, Siwawej V, Barlow WE, Fitzpatrick AL, Williams MA. Maternal periodontal disease and risk of preeclampsia: a case-control study. Am J Hypertens. 2009 Apr;22(4):457-63. doi: 10.1038/ajh.2008.365.

194. Taghzouti N, Xiong X, Gornitsky M, Chandad F, Voyer R, Gagnon G, Leduc L, Xu H, Tulandi T, Wei B, Sénechal J, Velly AM, Salah MH, Fraser WD. Periodontal disease is not associated with preeclampsia in Canadian pregnant women. J Periodontol. 2012 Jul;83(7):871-7. doi: 10.1902/jop.2011.110342.

195. Hirano E, Sugita N, Kikuchi A, Shimada Y, Sasahara J, Iwanaga R, Tanaka K, Yoshie H. The association of Aggregatibacter actinomycetemcomitans with preeclampsia in a subset of Japanese pregnant women. J Clin Periodontol. 2012 Mar;39(3):229-38. doi: 10.1111/j.1600-051x.2011.01845.x.

196. Yaghini J, Mostajeran F, Afshari E, Naghsh N. Is periodontal disease related to preeclampsia? Dent Res J (Isfahan). 2012 Nov;9(6):770-3.

197. Cao J, Li Y, Liu W, Ma S, Pei D, Li A. Association Between Periodontitis and Preeclampsia: A Bidirectional Mendelian Randomisation Analysis. Int Dent J. 2024 Dec;74(6):1438-1446. doi: 10.1016/j.idj.2024.05.004.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

- 198.** Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes--systematic review. *J Periodontol.* 2013 Apr;84(4 Suppl):S181-94. doi: 10.1902/jop.2013.134009.
- 199.** Karimi N, Samiee N, Moradi Y. The association between periodontal disease and risk of adverse maternal or neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of analytical observational studies. *Health Sci Rep.* 2023 Oct 19;6(10):e1630. doi: 10.1002/hsr2.1630.
- 200.** Willmott T, McBain AJ, Humphreys GJ, Myers J, Cottrell E. Does the Oral Microbiome Play a Role in Hypertensive Pregnancies? *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Jul 30;10:389. doi: 10.3389/fcimb.2020.00389.
- 201.** Le QA, Akhter R, Coulton KM, Vo NTN, Duong LTY, Nong HV, Yaacoub A, Condous G, Eberhard J, Nanan R. Periodontitis and Preeclampsia in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Matern Child Health J.* 2022 Dec;26(12):2419-2443. doi: 10.1007/s10995-022-03556-6.
- 202.** Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
- 203.** Mohr S, Amyldi-Mohr SK, Stadelmann P, Sculean A, Persson R, Eick S, Surbek DV. Systemic Inflammation in Pregnant Women With Periodontitis and Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Prospective Case-Control Study. *Front Immunol.* 2019 Nov 7;10:2624. doi: 10.3389/fimmu.2019.02624.
- 204.** Radochova V, Stepan M, Kacerovska Musilova I, Slezak R, Vescicik P, Menon R, Jacobsson B, Kacerovsky M. Association between periodontal disease and preterm prelabour rupture of membranes. *J Clin Periodontol.* 2019 Feb;46(2):189-196. doi: 10.1111/jcpe.13067.
- 205.** Stadelmann PF, Eick S, Salvi GE, Surbek D, Mohr S, Bürgin W, Ramseier CA, Sculean A. Increased periodontal inflammation in women with preterm premature rupture of membranes. *Clin Oral Investig.* 2015 Jul;19(6):1537-46. doi: 10.1007/s00784-014-1371-6.
- 206.** Figueiredo MGOP, Takita SY, Dourado BMR, Mendes HS, Terakado EO, Nunes HRC, Fonseca CRBD. Periodontal disease: Repercussions in pregnant woman and newborn health-A cohort study. *PLoS One.* 2019 Nov 22;14(11):e0225036. doi: 10.1371/journal.pone.0225036.
- 207.** Jiang H, Xiong X, Su Y, Peng J, Zhu X, Wang J, Chen M, Qian X. Use of antiseptic mouthrinse during pregnancy and pregnancy outcomes: a randomised controlled clinical trial in rural China. *BJOG.* 2016 Sep;123 Suppl 3:39-47. doi: 10.1111/1471-0528.14010.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

- 208.** Madianos PN, Lieff S, Murtha AP, Boggess KA, Auten RL Jr, Beck JD, Offenbacher S. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. Ann Periodontol. 2001 Dec;6(1):175-82. doi: 10.1902/annals.2001.6.1.175.
- 209.** Pozo E, Mesa F, Ikram MH, Puertas A, Torrecillas-Martínez L, Ortega-Oller I, Magán-Fernández A, Rodríguez-Martínez MD, Padial-Molina M, Sánchez-Fernández E, Galindo-Moreno P, O'Valle F. CORRIGENDUM TO: "Preterm birth and/or low birth weight are associated with periodontal disease and the increased placental immunohistochemical expression of inflammatory markers". Histol Histopathol. 2020 Oct;35(10):1211. doi: 10.14670/HH-18-282.
- 210.** Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med. 2014 May 21;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
- 211.** Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF 3rd, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. Reprod Sci. 2009 Feb;16(2):206-15. doi: 10.1177/1933719108329095.
- 212.** Castellanos-Hernández D, Borja-Velázquez M, Rosales-Ortiz S. Anemia ferropénica en el embarazo: esquema de sulfato ferroso intermitente en comparación con el continuo. Ginecol. obstet. Méx. 2024; 92(1): 1-7. doi: <https://doi.org/10.24245/gom.v92i1.8876>
- 213.** Amriddinovna SS, Anvar M, Maftuna T, Munisa Z. Errors and Complications in the Treatment of Periodontitis in Pregnant Women with Iron Deficiency Anemia. IJHMS [Internet]. 2023 Nov;12;2(11):124-7.
- 214.** Velliayagounder K, Chavan K, Markowitz K. Iron Deficiency Anemia and Its Impact on Oral Health-A Literature Review. Dent J (Basel). 2024 Jun 7;12(6):176. doi: 10.3390/dj12060176.
- 215.** World Health Organization. Nutrition for health and development : a global agenda for combating malnutrition. WHO/NHD/00.6. 2000;86.
- 216.** Guerrero-Velázquez C, Brihuega-Velázquez R, Mariaud-Schmidt RP, Rodríguez-Bañuelos E, Fuentes-Lerma MG. Perfiles de citocinas en periodontitis crónica y agresiva. Odontol actual. 2008;6(61):18–22.
- 217.** Chakraborty S, Tewari S, Sharma RK, Narula SC, Ghalaut PS, Ghalaut V. Impact of iron deficiency anemia on chronic periodontitis and superoxide dismutase activity: a cross-sectional study. J Periodontal Implant Sci. 2014 Apr;44(2):57-64. doi: 10.5051/jpis.2014.44.2.57.
- 218.** Boychuk-Tovsta OG, Boychuk OG, Divnich TY, Ilnytska OM, Kostyshyn AB, Vynogradova OM. Results of Research the Mineral Contens of the Blood and the Oral Fluid in Pregnant Women Suffering from Periodontitis and Iron Deficiency. . World Med Biol [Internet]. 2021;2(76):178–82.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

- 219.** Castrillón-Rivera LE, Palma-Ramos A, Macín-Cabrera S. Papel de la lactoferrina en enfermedades periodontales. Rev odontológica Mex [Internet]. 2011;15(4):231–8.
- 220.** Vicente D, Pérez-Trallero E. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. Enferm Infect Microbiol Clin [Internet]. 2010 Feb 1;28(2):122–30.
- 221.** Martínez J, Salazar de Plaza E. Efecto de la Minociclina como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Acta Odontológica Venez [Internet];41(1):77–84.
- 222.** Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Feb 13;2(2):CD007412. doi: 10.1002/14651858.CD007412.pub5.
- 223.** Peaceman AM, Socol ML. Active management of labor. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 1996 Aug 1;175(2):363–8.
- 224.** Frigoletto FD Jr, Lieberman E, Lang JM, Cohen A, Barss V, Ringer S, Datta S. A clinical trial of active management of labor. N Engl J Med. 1995 Sep 21;333(12):745-50. doi: 10.1056/NEJM199509213331201.
- 225.** O'Driscoll K, Foley M, MacDonald D. Active management of labor as an alternative to cesarean section for dystocia. Obstet Gynecol. 1984 Apr;63(4):485-90.
- 226.** Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, Brewster DS, Cunningham FG. High- versus low-dose oxytocin for labor stimulation. Obstet Gynecol. 1992 Jul;80(1):111-6.
- 227.** Hartnett E, Haber J, Krainovich-Miller B, Bella A, Vasilyeva A, Lange Kessler J. Oral Health in Pregnancy. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2016 Jul-Aug;45(4):565-73. doi: 10.1016/j.jogn.2016.04.005.
- 228.** Hashim R, Akbar M. Gynecologists' knowledge and attitudes regarding oral health and periodontal disease leading to adverse pregnancy outcomes. J Int Soc Prev Community Dent. 2014 Dec;4(Suppl 3):S166-72. doi: 10.4103/2231-0762.149028.
- 229.** Mossayebi E, Arab Z, Rahmaniyan M, Almassinokiani F, Kabir A. Prediction of neonates' macrosomia with maternal lipid profile of healthy mothers. Pediatr Neonatol. 2014 Feb;55(1):28-34. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.05.006.
- 230.** Du J, Zhang X, Chai S, Zhao X, Sun J, Yuan N, Yu X, Zhang Q. Nomogram-based risk prediction of macrosomia: a case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2022 May 5;22(1):392. doi: 10.1186/s12884-022-04706-y.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

231. Khaire A, Wadhwani N, Madiwale S, Joshi S. Maternal fats and pregnancy complications: Implications for long-term health. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2020 Jun;157:102098. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102098.

232. Gao X, Yan Y, Xiang S, Zeng G, Liu S, Sha T, He Q, Li H, Tan S, Chen C, Li L, Yan Q. The mutual effect of pre-pregnancy body mass index, waist circumference and gestational weight gain on obesity-related adverse pregnancy outcomes: A birth cohort study. PLoS One. 2017 Jun 2;12(6):e0177418. doi: 10.1371/journal.pone.0177418.

233. Slack E, Rankin J, Jones D, Heslehurst N. Effects of maternal anthropometrics on pregnancy outcomes in South Asian women: a systematic review. Obes Rev. 2018 Apr;19(4):485-500. doi: 10.1111/obr.12636.

234. Kahraman S, Dirice E, De Jesus DF, Hu J, Kulkarni RN. Maternal insulin resistance and transient hyperglycemia impact the metabolic and endocrine phenotypes of offspring. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014 Nov 15;307(10):E906-18. doi: 10.1152/ajpendo.00210.2014.

235. Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR, Kabi BC, Chellani H. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 Oct;83(4):536-41. doi: 10.1111/cen.12751.

236. Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, Pandaranandaka J, Tudpor K, Teerapornpuntakit J, Suthiphongchai T, Krishnamra N. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. Bone. 2008 Mar;42(3):535-46. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.008.

237. Zhao Y, Qian S, Zheng Z, Peng J, Liu J, Guan X, Liao C. Consideration of hormonal changes for orthodontic treatment during pregnancy and lactation - a review. Reprod Biol Endocrinol. 2024 Aug 20;22(1):106. doi: 10.1186/s12958-024-01281-z.

Anexos



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Anexo I. Glosario de términos

PTTa: Tromboplastina parcial activada.

PT: Tiempo de Protrombina.

PCR: Proteína C-reactiva.

ATM: Articulación temporomandibular.

BOP: Sangrado al sondaje.

EP: Enfermedad periodontal.

CAL: Pérdida de inserción clínica.

PP: Parto prematuro.

PE: Preeclampsia.

BPN: Bajo peso al nacer.

PGE2: Prostaglandina E-2.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral.

IL-1 β : Interleucina-1 β .

IL-2: Interleucina-2.

IL-4: Interleucina-4.

IL-6: Interleucina-6.

IL-10: Interleucina-10.

IL-12: Interleucina-12

LPS: lipopolisacáridos.

RANKL: Ligando de receptor activador para el factor $\kappa\beta$.

MMP: Metaloproteinasas de la matriz.

MMP-8: Metaloproteinasas de la matriz-8

MMP-9: Metaloproteinasas de la matriz-9

MMP-13: Metaloproteinasas de la matriz-13

BECOME: Comportamiento de los biomarcadores perfil lipídico y prolactina durante el embarazo y la



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

lactancia a través de un modelo predictivo.

CRH: Hormona liberadora de corticotropina.

FIS: Instituto Carlos III.

PERIOEM: Periodontal Disease as a Possible Risk Factor for Complications During Pregnancy and Childbirth”.

SG: Semana de gestación.

SAS: Sistema Andaluz de Salud.

25OHD: 25-OH vitamina D sérica/ 25-hidroxivitamina D.

HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad/ colesterol bueno.

LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad/ colesterol malo.

VLDL: Colesterol de lipoproteína de muy baja densidad/ colesterol malo.

IMC: Índice de masa corporal.

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional.

SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa.

NDDG: National Diabetes Data Group.

OMS: Organización mundial de la salud.

CAOD: Número de dientes cariados, ausentes y obturados dividido por el total de individuos (en dentición permanente) /Índice CAOD.

ENDS: Sistemas electrónicos de suministro de nicotina.

RCIU: Retraso del crecimiento intrauterino.

HTAIE: HTA inducida por el embarazo.

HTAG: Hipertensión gestacional.

RPM: Rotura prematura de las membranas amnióticas.

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético.

CMIA: Inmunoensayo de quimioluminiscencia de micropartículas.

RLU: Unidades de luz relativas.

CCI: Coeficiente de Correlación Intraclass.

PRL: Prolactina.



Tesis Doctoral:

*La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados
a los eventos adversos del embarazo.*

EAE: Efectos adversos del embarazo.

IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina.

CPC: Cloruro de cetilpiridinio.

COX-2: Ciclooxygenasa 2.

VEGFR1: Factor de crecimiento endotelial vascular del receptor 1.

AGF: Anemia gestacional por déficit de hierro.

SOD: Enzima superóxido dismutase.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Anexo II. Consentimiento Informado. Estudio PERIOEM

El objetivo de este estudio es conocer el papel de la salud oral en general y de la Enfermedad Periodontal en particular, en las posibles complicaciones surgidas durante el embarazo y parto.

Para la realización de este, se llevará a cabo un examen bucal general, en el cual se registrará el estado de sus dientes y encías. Además de que se recogerán muestras de saliva, líquido crevicular del surco gingival, y muestras de ADN al frotar un hisopo en sus carrillos. Esta investigación será de gran utilidad para aportar mayor evidencia sobre el grado de relación de la Enfermedad Periodontal y los resultados adversos que ocurren durante el embarazo y las complicaciones del parto. Se ha estudiado que la presencia de Enfermedad Periodontal durante el embarazo favorece la colonización bacteriana de la placenta y que los mediadores inflamatorios provocados por esta patología inciden en el desarrollo del bebé y características del embarazo y parto. Por lo que nos permitirá reportar datos para determinar si en madres con periodontitis hay una menor o mayor incidencia de riesgos, que en las sanas, así como determinar si la Enfermedad Periodontal en la gestante, se relaciona en mayor o menor medida con el bajo peso al nacer del bebé (<2500 g), nacimiento prematuro (<37 semanas), restricción del crecimiento (peso para la edad gestacional), preeclampsia, aborto espontáneo, entre otros.

El equipo de investigación combina conocimiento y experiencia en odontología, enfermería y medicina de la Universidad de Granada, con una larga trayectoria vinculada a la investigación en embarazadas. Proporcionando una base sólida para describir correctamente y estudiar el tema en cuestión. Usted tiene derecho a conocer el procedimiento al que va a ser sometido, y las complicaciones más frecuentes que ocurren. Este documento intenta explicarle todas estas cuestiones, léalo atentamente y consulte todas las dudas que se le planteen.

Le recordamos que por imperativo legal, tendrá que firmar, usted o su representante legal, el consentimiento informado para que pueda realizarse dicho procedimiento. A propósito declara haber sido informada y haber comprendido acabadamente el objeto del estudio que es: Conocer el papel de



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

la salud oral en general y de la Enfermedad Periodontal en particular en las posibles complicaciones surgidas durante el embarazo y parto. Entiendo perfectamente que, durante y a continuación del procedimiento previsto, pueden surgir condiciones que, según el criterio del profesional requiera un plan de tratamiento. También apruebo cualquier modificación en diseño, materiales o mantenimiento, si se considera que es para mí beneficio.

Riesgos, molestias y efectos adversos

Entiendo que mis encías pueden sangrar, inflamarse, o infectarse localmente, experimentar una molestia posterior al examen bucal. Esto puede hacer que mis dientes se vuelvan más sensibles al calor o al frío y afectar el aspecto estético con la aparición de espacios entre los dientes lo cual puede generar atrapamiento de comida, aumentar la movilidad de los dientes y generar un aspecto de diente largo. Si los problemas perduran durante más de unos pocos días me comunicaré con el odontólogo. Entiendo que mantener mi boca abierta durante el examen bucal puede hacer que mi mandíbula quede endurecida y adolorida temporalmente, y tal vez me sea difícil abrir bien la boca durante varios días. Mediante mi firma más abajo, doy fe de que he recibido información adecuada sobre el estudio propuesto, de que entiendo dicha información, y de que todas mis preguntas han sido contestadas satisfactoriamente. Y que soy libre de abandonar el estudio cuando lo desee, sin explicar el motivo de mi decisión.

Por tanto, otorgo mi consentimiento a la realización del “Estudio sobre Enfermedad Periodontal para prevenir resultados adversos del parto en embarazadas (estudio PERIOEM).

Nombre y Apellidos:

Nombre y Apellidos:

Firma del paciente:

Firma del profesional

Lugar y Fecha:



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Anexo III. Aprobación Comité Local de Ética de Granada



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

DOÑA CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO, EN CALIDAD DE SECRETARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMEDICA DE LA PROVINCIA DE GRANADA (CEIM/CEI GRANADA)

C E R T I F I C A:

Que este Comité ha evaluado favorablemente el Proyecto titulado:
“La Enfermedad Periodontal como posible factor de riesgo de complicaciones durante el embarazo y parto”. PERIOEM Study” Código BECOME/2018 siendo la Investigadora Principal la Dra. Dña. M^a José Aguilar Cordero de la Universidad de Granada y considera que:

La capacidad de la investigadora y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Lo que firmo en Granada a veintisiete de julio de dos mil dieciocho.



Fdo.: Cristina Lucia Dávila Fajardo



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Anexo IV. Cartilla maternal del Sistema Andaluz de Salud (SAS).





Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Anexo V. Documento de recogida de información de la embarazada.

 Universidad de Granada Facultad de Odontología 	
Documento de recogida de información de la embarazada.	
Código de registro.	Fecha de registro:
Nombre y apellidos: _____ Fecha de nacimiento: _____	
Número de DNI: _____	Número de teléfono: _____
Email: _____	Edad: _____
Empleo (si o no): _____	Nivel de estudios: _____
Antecedentes familiares madre: _____	
Antecedentes familiares padre: _____	
Antecedentes personales: _____	
Alergias: _____	Edad de la 1 ^{ra} menarquia: _____ FPP por ecografía: _____
Talla de la madre: _____	Peso pregestacional: _____
Consumo de Tabaco. (si o no): _____	Consumo de Alcohol. (si o no): _____
Otras drogas. (si o no): _____	
Exposición pasiva al tabaco: <input type="checkbox"/> Casa. <input type="checkbox"/> Trabajo. <input type="checkbox"/> Esposo. <input type="checkbox"/> Ninguna.	
Hijos previos al embarazo (#): _____	Abortos (#): _____
Hijo número 1. Evolución del embarazo: _____	
Hijo número 1. Tipo de parto: _____	
Hijo número 1. Peso _____	Hijo número 1. Sexo: _____
Hijo número 2. Evolución del embarazo: _____	
Hijo número 2. Tipo de parto: _____	
Hijo número 2. Peso: _____	Hijo número 2. Sexo: _____
Hijo número 3. Evolución del embarazo: _____	
Hijo número 3. Tipo de parto: _____	
Hijo número 3. Peso: _____	Hijo número 3. Sexo: _____



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Anexo VI. Exploración de la cavidad oral:



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Anexo VII. Díptico sobre salud oral y embarazo.

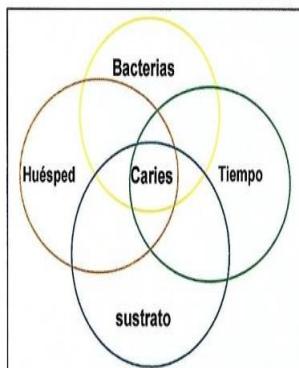
4. SALUD BUCODENTAL DEL RECIÉN NACIDO Y LACTANTE

- La erupción de los dientes de leche suele empezar a los seis meses de edad aca-bando aproximadamente a los dos años y medio, aunque es completamente nor-mal que a un niño con 9-12 meses todavía no le haya salido ningún diente.
 - Las láminas dentales están en el bebé antes de nacer, por ello pueden algunos bebés tener dientes congénitos. La dentición del bebé se forma tras las 6 prime-ras semanas de embarazo.
 - Una vez erupcionado los primeros dientes se puede utilizar cepillo dental adecua-do a su edad.
 - Las bacterias se transmiten por la saliva, mediante besos, cucharas, probar el biberón y el chupete. La primera bacteria que llega a la super-ficie del diente del niño,



FACTORES ASOCIADOS A LA CARIOSIDAD DENTAL:

- Bacterias cariógenas
 - Huésped susceptible
 - Tiempo desde el inicio
 - Dieta o Sustrato



BIBLIOGRAFÍA



Salud Oral y Embarazo



Directora de Proyecto:
Dra. María José Aguilar Cordero

e-mail: cts367@ugr.es
e-mail: mariajoseaguilarugr@gmail.com



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

1. SALUD BUCODENTAL DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo se produce un cambio en la composición de la saliva y puede predisponer a la erosión y a la caries dental.

La **xerostomía** (sequedad bucal) es una alteración frecuente durante el embarazo producido por los cambios hormonales. La **gingivitis** puede aparecer en cualquier mes de la gestación y es frecuente que desaparezca después del parto. Se debe a la acumulación de placa bacteriana que, junto con los cambios vasculares y hormonales, exageran la respuesta inflamatoria. Puede causar movilidad dental en su etapa de **periodontitis**.

En la zona donde se produce la gingivitis puede aparecer el "**tumor del embarazo**" o "**granuloma del embarazo**" que es una alteración benigna que desaparece después del parto.

2. RECOMENDACIONES BUCODENTALES EN EL EMBARAZO

- Es recomendable que la visita al odontólogo no se posponga durante la gestación. La terapia antiséptica y el tratamiento con fluoruro son importantes para la prevención de las lesiones cariosas.
- A veces es necesario un control radiológico y es una técnica segura durante el embarazo siempre que se protege debidamente el abdomen y el cuello.
- Los blanqueamientos dentales durante el embarazo no están recomendables, ya que contienen peróxido de hidrógeno que favorece la liberación de mercurio de las piezas dentales con amalgamas.
- Siempre indicar al odontólogo que estas embarazada.
- La mayoría de los analgésicos y antibióticos pueden usarse durante el embarazo.
- El óxido nitroso no representa ningún riesgo para la salud de la embarazada ni su bebé.



3. CALCIO DURANTE LA GESTACIÓN

- El calcio durante el embarazo es muy importante para ti y para tu bebé.
- Ayuda en el desarrollo del hueso, corazón, nervios y músculos, y para que la coagulación sea normal.
- Para la gestante el calcio es necesario para regular la tensión arterial y disminuir el riesgo de preeclampsia. Los niveles de calcio deben de ser suficientes para que el bebé no los adquiere de los depósitos óseos de la madre.





Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Anexo VIII. Guía de comprobación de estudios de cohorte: declaración STROBE.

La siguiente guía de comprobación se realizó tomando como base el artículo:

Gil-Montoya, J.A., Rivero Blanco, T., - Leon-Rios, X. M Exposito-Ruiz, I Pérez-Castillo, M J Aguilar-Cordero. **Oral and general health conditions involved in periodontal status during pregnancy: a prospective cohort study.** Arch Gynecol Obstet. 2022. Dec 13. doi: 10.1007/s00404-022-06843-3. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36512113

 STROBE Statement			
“Oral and general health conditions involved in periodontal status during pregnancy: a prospective cohort study”			
	Item No	Recommendation	Reported on page No
Título y resumen	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual	1
		(b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado	1
Introducción			
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica.	1-2
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada	2
Métodos			
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio	2
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos	2
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento	2-3
		(b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición	-
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos	3
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida	3
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo	3
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral	2
Variables	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si	3-4



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

cuantitativas		procede, explique qué grupos se definieron y por qué.	
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión	3-4
		(b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones	3-4
		(c) Explique el tratamiento de los datos ausentes.	3-4
		(d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento.	-
		(e) Describa los análisis de sensibilidad	4
Resultados			
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados	4
		(b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase	2
		(c) Considere el uso de un diagrama de flujo	-
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión	4-5
		(b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés	-
		(c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)	-
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo	4-5
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante	4-5
		incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos	5
		(c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante	5
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)	5
Discusión			
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio	6
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo	7
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes	7
Generalidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (valididad externa)	-
Otra información			
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo	8

Publicación



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Publicación que avala la tesis doctoral.

Title: Oral and general health conditions involved in periodontal status during pregnancy: a prospective cohort study.

Authors.

JA GIL-MONTOYA^{1*†}; T RIVERO-BLANCO^{1*}; X LEON-RIOS²; M EXPOSITO-RUIZ³; I PEREZ- CASTILLO⁴; MJ AGUILAR-CORDERO⁴.

1. School of Dentistry. University of Granada (Spain). Institute of Biomedical Research of Granada, Granada, Spain.
2. School of Dentistry. University of Granada (Spain) and School of Dentistry Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Perú.
3. Faculty of Health Sciences, University of Granada, Granada, Spain.
4. Department of Nursing. Faculty of Health Sciences, University of Granada, Granada, Spain. Andalusian Plan for Research Development and Innovation, CTS 367, University of Granada, Spain.

*These two authors contributed equally to this work.

†Corresponding author. Dr José Antonio Gil Montoya. Granada School of Dentistry, University of Granada, Spain. c/ Paseo de Cartuja s/n, 18071 Granada, España. Phone number: +34-958243796 E-mail: jagil@ugr.es. ORCID: 0000-0002-8691-5003

Acknowledgements

We thank the participants for their collaboration in the present study as this made the research possible. We also thank the gynaecologists and midwives of the “Virgen de las Nieves” hospital complex in Granada for their support to this project. This paper forms part of the doctoral thesis of T.R.B. which is being conducted as part of the Clinical Medicine and Public Health Doctoral Program at the University of Granada, Spain. The study was partially funded by the Spanish Ministry of Science, Innovation, and Universities (Project FIS-ISCIII, P117/02305), and co-founded by FEDER.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Conflict of interest statement.

The authors have no conflict of interest to declare that are relevant to the content of this article.

Funding.

The study was partially funded by the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities (Project FIS-ISCIII, P117/02305), and co-founded by FEDER.

Introduction

Women undergo physiological changes during pregnancy, which have an impact on the structure of the oral cavity due to increased levels of estrogen and progesterone(1). Gingivitis and periodontitis are the most prevalent oral disorders(2), but other conditions can arise, namely, dental caries, tooth erosion, xerostomia (subjective dry mouth symptoms), and benign tumors such as epulis fissuratum(3). There is a wide consensus that oral health should be an integral part of preventive health care for pregnant women and their newborns(4). It is important to advise about the various changes that occur to the gums and teeth during pregnancy and reinforce good oral health habits to keep the gingiva and teeth healthy, particularly in higher-risk pregnancies(5).

Periodontal disease (PD) is a common chronic inflammatory condition that is infectious. When the inflammation is confined to the soft tissue, this condition is called gingivitis, however, when the affected area extends to the connective tissue and the bone surrounding the tooth, the condition is referred to as periodontitis(6). Gingival inflammation during pregnancy usually originates between the third and eighth months of gestation and abates during the last month of pregnancy, often disappearing after delivery(3). It is plaque-induced(2) and characterized by gingival erythema, edema, hyperplasia, and increased bleeding(3). Although the mechanisms responsible for increased gingival inflammation in pregnant women are not fully understood, perturbations in neutrophil function, alterations in cellular and humoral immunity, hormone-induced changes in cellular physiology, and local effects on microbial ecology all play important roles in the overall process(7). On the other hand, periodontitis is a chronic multifactorial inflammatory disease associated with dysbiotic plaque biofilms and characterized by progressive destruction of the tooth-supporting tissues(8). So far, it is unclear whether a pregnancy is related to a higher risk of periodontitis, which is a more severe state of periodontal disease, or only related to gingivitis or other clinical periodontal parameters(9). During this period,

123

Doctoranda: Dña. Tania Rivero Blanco

Directores: Prof. Dr. José Antonio Gil Montoya, Prof. Dra. María José Aguilar Cordero
Granada, 2025



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

other systemic conditions such as obesity(10;11) and diabetes mellitus(12;13), are also associated with alterations in periodontal tissues, as well as pregnancy itself.

According to scientific literature, bacteria plaque control during pregnancy and more complex periodontal treatments such as scaling and root planning, can contribute to decreased gingival inflammation(14), improved quality of life during pregnancy(15), and reduce the prevalence of adverse pregnancy outcomes in women with PD(16). Also, early interventions in healthy and high-risk pregnant women can play a key role in the preservation of adequate periodontal health throughout pregnancy(17). For these reasons, identifying groups of women at high risk of developing gingival and periodontal conditions during pregnancy (women with obesity and/or diabetes mellitus or women with periodontal diseases before pregnancy), is necessary to improve the efficiency of these dental interventions and directing the attention of the caregivers and health professionals responsible for these patients towards the implementation of early preventive measures. In light of the scientific literature, the present study aims to identify women at higher risk of developing PD (gingivitis and periodontitis) during late pregnancy and evaluate how PD evolves during this period.

Methods

The present prospective cohort study was nested within a wider follow-up research program on pregnant women, although oral examinations and measurements were entirely independent with regard to both design and execution. The study was approved by the “Granada Local Ethics Committee, Spain”, reference number 72-2015/27-07-2018, and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all the study participants. The manuscript is reported following the STROBE checklist.

Sample and setting

Women were recruited through the obstetrics and gynecology service of the University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, in Spain. Specifically, this medical center dealt with 2,956 deliveries in 2019. For the present research, pregnant women were recruited during 2018-2019 and follow-up between 10-12 and 30-32 weeks pregnant. Women were approached during their first routine prenatal check-ups and invited to participate in the study. Those showing interest were provided with further



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

information. The sample size calculated for the initial study was 147 women. For the aim of this study (to create two multivariate models that would allow us to predict the presence of periodontitis and gingivitis in the third trimester of pregnancy), considering a minimum of 10 cases per independent variable is generally recommended, with a sample size of 147 women we could include up to 4 predictive variables in the periodontitis model ($P=0.28$) and 6 in the gingivitis model ($P=0.43$). These variables were calculated using the Peduzzi formula(18) [$n=10*k/P$], where K is the number of independent variables to be calculated, P is the smallest of the proportions of negative or positive cases in the population and n is the number of relevant cases.

Pregnant women were selected in line with the following inclusion criteria: 1) aged older than 16 years, 2) at 10-12 weeks pregnant as assessed by ultrasonography, and 3) provide signed informed consent. Women with physical disabilities that could compromise study participation were excluded, as were those carrying multiple fetuses. Women with less than six teeth or who had been treated for periodontal disease in the six months prior to the research being undertaken were also excluded from study participation. Women with previous diagnoses of gingivitis or periodontitis were included in the study to perform a realistic analysis in a routine clinical setting. Of the 230 women who attended consultation during the study period, 24 declined participation due to a lack of interest. Of the 206 women who finally signed informed consent, 147 participants completed the follow-up period and were therefore considered for analysis. Reasons for study drop-out were that women had incomplete clinical records ($n=29$), had received periodontal treatment during the first or third trimesters of gestation ($n=9$), had been referred to the fetal assessment unit ($n=6$), or did not attend the second evaluation during the third trimester of gestation for undisclosed reasons ($n=15$).

Oral assessment

Two experienced dentists previously trained in the evaluation of periodontal disease collected all data related to oral health throughout the study (80% inter-rater reliability for the assessment of clinical attachment loss and plaque index). Oral examinations were conducted at obstetrics and gynecology services under artificial light and using disposable mirrors, University of North Carolina periodontal probes and in line with WHO guidelines(19). Data were collected regarding oral hygiene habits, namely tooth brushing (frequency of daily brushing), mouthwash use (regular or not regular), flossing



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

(never, regularly, or only during pregnancy), and the DMFT index (sum of the number of decayed, missing and filling teeth). Bleeding on probing (BOP) was used to evaluate non-plaque-dependent active gingivitis (each tooth is probed and then scored as 0 or 1 depending on the absence or presence of bleeding) and the Silness and Löe plaque index(20) was used to assess oral hygiene. With regards to this last index, possible final scores range between 0 and 3 and are calculated by summing the scores obtained for each tooth and then dividing this outcome by the number of examined teeth. Finally, to evaluate the presence of periodontitis since their first visit, periodontal attachment loss and pocket depth were assessed for each tooth apart from the third molar. Cases of periodontitis were defined in accordance with Tonetti M.S *et al*(21). Hence, periodontitis was diagnosed as a clinical attachment loss (CAL) (vestibular-palatine) of ≥ 3 mm and a pocket depth of > 3 mm in two or more teeth. Accordingly, gingivitis was defined as gingival inflammation along with bleeding on probing in 10% of the explored sites in the absence of pockets > 3 mm(21).

General assessment.

Participant sociodemographic data were obtained from questionnaires. Data included the following variables: age, educational level (elementary school, high school/vocational training, higher education or above), employment status (employed/unemployed), smoking (regular smoker-at least one cigarette in the last month-/never smokes), history of previous pregnancy outcomes, medical history, and drug prescription. During 24 weeks of pregnancy, all participants underwent O'Sullivan's test to diagnose pregnancy hyperglycemia. Cases of pregnancy hyperglycemia were further examined using the glucose challenge test to diagnose cases of gestational diabetes mellitus.

Body mass index (BMI) was calculated to identify cases of obesity and overweight. This was done by dividing weight in kilograms by height squared in meters. The present study followed guidelines based on World Health Organization criteria. In this way, participants were categorized according to three groups: normal weight ($BMI \geq 18.5$ to ≤ 24.9 kg/m 2), overweight ($BMI \geq 25$ to ≤ 29.9 kg/m 2), and obese ($BMI \geq 30$ kg/m 2). Weight and height data were collected from medical records at the beginning of the study.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Follow-up of participants

All participants underwent an oral evaluation during the first hospital appointment. Information regarding oral hygiene habits and possible pregnancy-related oral health conditions was provided to participants. The public healthcare system in Spain provides pregnant women with a close follow-up which consists of three routine prenatal check-ups at relevant obstetrics and gynecology services during 12, 24, and 32 weeks of pregnancy. Participants were examined a second time during their last routine prenatal hospital appointment and their resulting periodontal status was recorded. Changes in the number of teeth were also registered, alongside the presence of any caries. Women who had undergone dental treatment such as tartrectomy or periodontal treatment between the first and second examinations were excluded from analyses.

Statistical analysis

The normality of continuous variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Qualitative variables were described as absolute frequencies and percentages, whilst numerical variables were described as means and standard deviations or medians and interquartile ranges based on whether data met assumptions of normality. Bivariate analyses were performed to compare differences between participants' sociodemographic characteristics and oral health status during the first and third trimesters of gestation. Qualitative variables were analyzed using the McNemar test while numerical variables were analyzed using the Student t-test for paired samples (paired t-test) or the Wilcoxon test depending on the normality of the variables. Obesity has been dichotomized in obese ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) vs. non-obese ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$).

Variables associated with a p-value <0.10 following bivariate analysis were included in the multivariate analysis, in which oral health status during the third trimester of gestation was considered as the dependent variable. Variable selection was conducted using a backward stepwise selection process. Variables were retained if they were associated with a p-value >0.10 at each step and the addition of each variable to the model was evaluated at each step to consider whether corresponding likelihood ratio test outcomes were significant. In the final statistical model, adjusted odds ratios and their 95% confidence intervals were calculated. All analyses were conducted using the software IBM SPSS Statistics v.19.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Results

A total of 147 pregnant women completed the follow-up. Participant baseline characteristics (10-12 weeks pregnant) are presented in table 1. The mean age of participants was 32.0 ± 4.4 years old. With regards to employment status, 98 (66.7%) women were in paid employment and 127 (86.3%) had an educational level corresponding to the completion of high school studies or higher. A total of 13 (8.8%) women were regular smokers, whilst 29 (19.7%) were obese based on BMI recorded at their first prenatal appointment.

Data related to the progress of periodontal disease throughout pregnancy are presented in table 2. Based on pre-specified definitions, periodontitis prevalence increased from 25 (17.0%) during the first trimester of gestation to 42 (28.6%) in the third trimester, whilst the observed prevalence of gingivitis increased from 54 (36.7%) to 63 (42.9%) between trimesters ($p < 0.0001$ in both cases). In addition, indices pertaining to periodontal clinical variables (CAL, BOP, and Plaque index) also significantly worsened between the two gestational periods.

Associations between studied variables and the presence of periodontitis and gingivitis at both study periods are presented in table 3. Obesity (32% vs 17.2%; $p = 0.082$), gestational diabetes mellitus (28% vs 9%; $p = 0.016$) and higher plaque indices (1.94 vs 0.75; $p < 0.001$) were more prevalent in the first trimester amongst women with periodontitis relative to healthy women. These variables were also associated with periodontitis during the third trimester of gestation. However, no significant differences in age, working status, or smoking habits were observed (Table 3). Working status and presence of bacteria plaques during the first trimester of gestation were the variables found to contribute most to gingivitis. In this sense, unemployed women had a lower prevalence of gingivitis compared to employed women (22.2 % vs 39.8%; $p = 0.022$). Along the same line, women with worse plaque index in the first trimester of gestation suffered more frequently from gingivitis than women with better plaque index (1.39 vs 0.70; $p < 0.001$). With regards to the third trimester of gestation, gingivitis was more prevalent amongst women who regularly smoked than those who did not smoke (13.1% vs 3.3%; $p = 0.032$) (Table 3). Gingivitis and periodontitis were closely associated. In accordance with this, significant associations were found in relation to the prevalence of both conditions during the first and third trimesters of gestation.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

As shown in the multivariate analysis (table 4), the most effective variable for predicting periodontitis in the third trimester of gestation was obesity (OR 2.834; 95% CI 0.919-8.74), oral hygiene (assessed in the first trimester of gestation using the plaque index) (OR 4.031; 95% CI 2.12-7.65) and the presence of periodontitis during early pregnancy (OR 15.104; 95% CI 3.60-63.36). On the other hand, the variable that most effectively predicted the presence of gingivitis in late pregnancy was suffering from gingivitis in the first trimester of gestation (OR 3.642; 95% CI 1.783-7.441). The overall accuracy of the final model was 91.2% and 65.1% for periodontitis and gingivitis, respectively.

Discussion

In the present study, it was observed that the gingival and periodontal status of pregnant women aged 32 years on average deteriorated significantly between the first and third trimester of gestation. Oral hygiene in the first trimester assessed by plaque index was related to periodontitis in the third trimester but not with gingivitis, which proves the role of pregnancy in the development of non-dental plaque biofilm-induced gingival diseases. Moreover, in the multivariate model, obesity, poor oral hygiene, and periodontitis during the first trimester, explain the worsening of periodontitis that is observed towards the end of pregnancy. However, gingivitis is only explained by the gingival inflammation present since the beginning of the follow-up period.

There is extensive evidence that pregnancy and the corresponding increase in sex steroid hormone levels influence gingivitis(1-3;9), and is not always directly associated with bacteria plaque (8). Pregnancy and other conditions like genetic/developmental disorders, specific bacterial and viral infections, some inflammatory and immune conditions, etc., are included in the non-dental plaque biofilm-induced gingival diseases(8). In accordance with this, the present research observed that the increased prevalence of gingivitis during the third trimester was not associated with the plaque index. Instead, it was related only to the presence of gingivitis during first trimester of gestation as indicated in the adjusted model. Although gingivitis in pregnant women is not always caused by dental plaque biofilm, the severity of the clinical manifestations often depends on plaque accumulation and subsequent gingival inflammation. For this reason, all healthcare providers must understand these interrelationships, inform patients of such conditions, and make appropriate referrals (5).



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

There is no consensus on the progression of periodontitis throughout pregnancy. As described in the literature, women presenting periodontitis before pregnancy have an approximately 15-fold increased risk of worsening their oral health status towards the end of gestation(22). However, some authors claim that these findings of increased clinical attachment loss and probe depth (basic periodontal clinical variables), were the result of incorrect measurements of the inflamed gingiva caused by gingivitis, as well as reduced resistance to probe penetration(9). In addition, the scientific community in the field of dentistry has tried to reach a consensus in terms of standardizing periodontitis assessments and case definitions (23) to reduce the high variability in prevalence results observed in different studies. In the present study, the percentage of women suffering periodontitis based on most recent diagnostic criteria(21) was higher during late pregnancy (28.6% in third trimester and 17% in first trimester). In any case, although the mechanisms responsible for the increased gingival inflammation and periodontitis observed during pregnancy are not fully understood, the mechanism underlying pregnancy-related deterioration in periodontal status seems to be microbiological. In this sense, pregnancy influences the composition of the oral microbiome, increasing periodontal pathogen counts (*Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, amongst others) and, in this way, promoting the onset of periodontitis(24). Furthermore, it is clear that perturbations in neutrophil function, modifications in cellular and humoral immunity, hormone-induced changes in cellular physiology, and local effects on microbial ecology, altogether, play important roles in the overall process(7).

Analysis of the possible general and local conditions that influence periodontitis and gingivitis showed that obesity was one of the variables with the greatest impact on worsening the disease, but not the only one. Obese women had a 2.8-fold increased risk of developing periodontitis during late pregnancy compared to overweight and normal-weight women (95% CI=0.91-8.74). In the present study, when adjusted by the rest of the variables, we observed that presenting periodontitis from the onset of pregnancy, having worse oral hygiene, and being obese, clearly explained the worsening of periodontal status at the end of pregnancy. Several studies have observed the impact of obesity on periodontitis, with this impact being attributed to several bioactive substances known as adipocytokines, which are secreted from adipose tissue and may directly injure periodontal tissue(25). Also, it has been observed that this adipose tissue in overweight patients secretes typical proinflammatory mediators such as



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and C-reactive protein(11). The inflammatory mediators render the host more susceptible to inflammation in general(26) and, consequently, lead to the destruction of the periodontal tissues in face of the same amount of plaque accumulation(27). Andrade *et al*(28), observed that there is a significantly higher level of red complex pathogens, namely, *P.gingivalis* and *T.forsythia*, in the subgingival biofilm of women who are overweight or obese compared to normal weight. It would be of interest to determine whether the same occurs in young obese pregnant women.

It would seem reasonable believing that obesity and pregnancy may have a synergic effect on the appearance and progression of periodontal disease, although there is a scarcity of studies focused on this additive effect. Vogt *et al*(29), observed that obese pregnant women had a 1.38-fold increased risk of developing periodontitis, whilst the observed OR was 4.06 in a study conducted by Lee *et al*(30). Differences between the present outcomes and those reported by these aforementioned studies could be again attributed to the definition of periodontal disease employed(30). In our study, we have analyzed the presence of local and general conditions simultaneously and found in the multivariate analysis that oral hygiene (assessed by the observation of bacterial plaque), the presence of periodontitis, and obesity from the onset of pregnancy is associated with the worsening of periodontitis. For this reason, in our opinion, early odontological intervention is essential to prevent a worsening of periodontal status during pregnancy, especially in obese women.

Finally, the role played by gestational diabetes mellitus on the progress of periodontal disease throughout pregnancy was analyzed. Although the non-adjusted model showed that periodontitis diagnosed during the first visit to the hospital was associated with gestation diabetes mellitus (diagnosed during 24 weeks pregnant) in the study cohort, this association was non-significant in the multivariate model. The lack of statistical significance may be attributed to the close correlation that exists between obesity and gestational diabetes mellitus, in combination with the low number of pregnant women included in the study cohort with pre-gestational diabetes mellitus or gestational diabetes mellitus. While there is broad evidence regarding the bidirectional association between periodontal disease and diabetes in the general population and pregnant women(31;32), the exact mechanism behind this association remains unclear(33). The systemic proinflammatory status caused by periodontitis could be linked to physiopathological processes that are inherent to gestational



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

diabetes mellitus(34). Probably, the combined effect of systemic disorders, such as obesity and gestational diabetes mellitus, and the consequent systemic proinflammatory status, alongside increased oxidative stress is associated with the exacerbation of periodontal disease observed in some studies alongside increased oxidative stress, are associated with the exacerbation of periodontal disease observed in some studies (35). In a recent population-based clinical study, the authors established a connection between periodontitis in pregnant women and gestational diabetes mellitus(13). The results showed that the incidence of gestational diabetes mellitus in the patients with untreated periodontitis was significantly higher than in the non-periodontitis participants (11.21% vs. 4.79%) and that untreated periodontitis might be a potential risk factor for the occurrence of gestational diabetes mellitus ($OR=2.543$, 95% CI=1.612–4.012). These results, as it happens with ours although without being conclusive, highlight the importance of preventing periodontitis before and during pregnancy. There is broad evidence regarding the lack of oral healthcare during pregnancy and its potential negative implications for both the mother and the newborn(36; 37). Furthermore, it has been hypothesized that once the inflammatory cascade is activated during pregnancy, interventions targeting this pathway may be ineffective at reducing preterm birth rates(38). For these reasons, women's healthcare providers must engage their patients in oral health interventions and provide advice promoting the prevention of this pathology (39). Institutions such as the American College of Obstetricians and Gynecologists recommend that all healthcare providers assess oral health at the first prenatal visit with the main purpose of checking periodontal and gingival conditions(5). In addition to prenatal routine check-ups in southern Spain, where the present study was conducted, public oral health programs are available for pregnant women. These provide them with free dental cleaning and counselling regarding oral hygiene and non-cariogenic diets. However, although most health professionals are aware of the importance of oral health, they do not usually address it as part of prenatal care (40). In addition, health science study plans in Spain usually lack theoretical and practical oral health competencies. Both academic and health institutions should ensure that oral health is present in the routine care of pregnant women with the aim of preventing the adverse pregnancy and maternal outcomes shown in the present research and other studies.

Several limitations must be acknowledged in relation to this study. Sample size limitations may have meant that some relevant results (i.e., associations with gestational diabetes mellitus) were not



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

statistically significant. Participants lost to follow-up were correctly identified but their periodontal and gingival status during late pregnancy was unknown. This may have led to an underestimation of outcomes. Overlap in the pathophysiology of the different conditions analyzed (periodontitis, pregnancy, obesity, and gestational diabetes mellitus), along with their complex interactions, might limit the interpretation of present findings.

Conclusions

Despite the limitations of the present study, findings support the hypothesis that pregnancy influences the exacerbation of periodontitis and gingivitis throughout this period, with obesity and oral hygiene during early pregnancy being the most important risk factors for the progression of these oral health conditions. It is important for non-dental professionals involved in the care of pregnant women to know and identify these risk groups to refer them to a dentist and/or implement early preventive measures to ensure adequate oral health in pregnant women.

Acknowledgements

We thank the participants for their collaboration in the present study as this made the research possible. We also thank the gynaecologists and midwives of the “Virgen de las Nieves” hospital complex in Granada for their support to this project. This paper forms part of the doctoral thesis of T.R.B. which is being conducted as part of the Clinical Medicine and Public Health Doctoral Program at the University of Granada, Spain. The study was partially funded by the Spanish Ministry of Science, Innovation, and Universities (Project FIS-ISCIII, P117/02305), and co-founded by FEDER.



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

References

1. Figueiredo CSD, Rosalem CGC, Cantanhede ALC et al. (2017) Systemic alterations and their oral manifestations in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 43, 16-22
2. Raju K, Berens L (2021) Periodontology and pregnancy: An overview of biomedical and epidemiological evidence. *Periodontol 2000* 87, 132-142.10.1111/prd.12394
3. Steinberg BJ, Hilton IV, Iida H et al. (2013) Oral health and dental care during pregnancy. *Dent Clin North Am* 57, 195-210.10.1016/j.cden.2013.01.002
4. Petersen PE (2009) Global policy for improvement of oral health in the 21st century - implications to oral health research of World Health Assembly 2007, World Health Organization. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 37, 1-8.10.1111/j.1600-0528.2008.00448.x
5. (2013) Committee Opinion No. 569: oral health care during pregnancy and through the lifespan. *Obstet Gynecol* 122, 417-422.10.1097/01.Aog.0000433007.16843.10
6. Kinane DF (2001) Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000* 25, 8-20.DOI 10.1034/j.1600-0757.2001.22250102.x
7. Armitage GC (2013) Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease. *Periodontol 2000* 61, 160-176.10.1111/j.1600-0757.2011.00396.x
8. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N et al. (2018) Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology* 89, S173-S182.10.1002/Jper.17-0721
9. Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE et al. (2013) Change of periodontal disease status during and after pregnancy. *J Periodontol* 84, 725-731.10.1902/jop.2012.120235
10. Pataro AL, Costa FO, Cortelli SC et al. (2012) Association between severity of body mass index and periodontal condition in women. *Clin Oral Investig* 16, 727-734.10.1007/s00784-011-0554-7
11. Foratori-Junior GA, da Silva BM, da Silva Pinto AC et al. (2020) Systemic and periodontal conditions of overweight/obese patients during pregnancy and after delivery: a prospective cohort. *Clin Oral Investig* 24, 157-165.10.1007/s00784-019-02932-x
12. Graziani F, Gennai S, Solini A et al. (2018) A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol* 45, 167-187.10.1111/jcpe.12837
13. Liu F, Sui W, Zhou ZF et al. (2022) Development of gestational diabetes mellitus in women with periodontitis in early pregnancy: A population-based clinical study. *J Clin Periodontol* 49, 164-176.10.1111/jcpe.13578
14. Liu P, Wen W, Yu KF et al. (2020) Effectiveness of a family-centered behavioral and educational counselling approach to improve periodontal health of pregnant women: a randomized controlled trial. *BMC Oral Health* 20, 284.10.1186/s12903-020-01265-6
15. Musskopf ML, Milanesi FC, Rocha JMD et al. (2018) Oral health related quality of life among pregnant women: a randomized controlled trial. *Braz Oral Res* 32, e002.10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0002
16. Mahapatra A, Nayak R, Satpathy A et al. (2021) Maternal periodontal status, oral inflammatory load, and systemic inflammation are associated with low infant birth weight. *J Periodontol* 92, 1107-1116.10.1002/jper.20-0266



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

17. Erchick DJ, Agrawal NK, Khatry SK et al. (2020) Adherence to and acceptability of three alcohol-free, antiseptic oral rinses: A community-based pilot randomized controlled trial among pregnant women in rural Nepal. *Community Dent Oral Epidemiol* 48, 501-512.10.1111/cdoe.12562
18. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. (1996) A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 49, 1373-1379.Doi 10.1016/S0895-4356(96)00236-3
19. (WHO) WHO (2013) Oral Health Surveys: basic methods-5th edition.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241548649> 2022)
20. Silness J LH (1964) Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 22, 14
21. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS (2018) Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition (vol 89, pg S159, 2018). *Journal of Periodontology* 89, 1475-1475.10.1002/jper.10239
22. Moss KL, Beck JD, Offenbacher S (2005) Clinical risk factors associated with incidence and progression of periodontal conditions in pregnant women. *Journal of Clinical Periodontology* 32, 492-498.10.1111/j.1600-051X.2005.00703.x
23. Conceicao SD, Gomes IS, Coelho JMF et al. (2021) Accuracy study of the clinical diagnosis of periodontitis in pregnant females. *Journal of Periodontology* 92, 1243-1251
24. Saadaoui M, Singh P, Al Khodor S (2021) Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship. *J Reprod Immunol* 145, 103293.10.1016/j.jri.2021.103293
25. Saito T, Shimazaki Y (2007) Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontology* 2000 43, 254-266.DOI 10.1111/j.1600-0757.2006.00186.x
26. Zimmermann GS, Bastos MF, Dias Gonçalves TE et al. (2013) Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *J Periodontol* 84, 624-633.10.1902/jop.2012.120254
27. Genco RJ, Borgnakke WS (2013) Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000 62, 59-94.10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x
28. de Andrade DR, Silva PA, Colombo APV et al. (2021) Subgingival microbiota in overweight and obese young adults with no destructive periodontal disease. *J Periodontol* 92, 1410-1419.10.1002/jper.20-0187
29. Vogt M, Sallum AW, Cecatti JG et al. (2012) Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reproductive Health* 9.Artn 3 10.1186/1742-4755-9-3
30. Lee HJ, Jun JK, Lee SM et al. (2014) Association Between Obesity and Periodontitis in Pregnant Females. *Journal of Periodontology* 85, E224-E231
31. Glurich I, Acharya A (2019) Updates from the Evidence Base Examining Association between Periodontal Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Current Status and Clinical Relevance. *Current Diabetes Reports* 19.ARTN 121 10.1007/s11892-019-1228-0
32. Abariga SA, Whitcomb BW (2016) Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 16, 344.10.1186/s12884-016-1145-z



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

33. Chaparro A, Realini O, Hernández M et al. (2021) Early pregnancy levels of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinases-8 and -9 are associated with the severity of periodontitis and the development of gestational diabetes mellitus. *J Periodontol* 92, 205-215.10.1002/jper.19-0743
34. Hajishengallis G (2015) Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol* 15, 30-44.10.1038/nri3785
35. Zambon M, Mandò C, Lissoni A et al. (2018) Inflammatory and Oxidative Responses in Pregnancies With Obesity and Periodontal Disease. *Reprod Sci* 25, 1474-1484.10.1177/1933719117749758
36. Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M et al. (2020) Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontol 2000* 83, 154-174.10.1111/prd.12294
37. Jajoo NS, Shelke AU, Bajaj RS et al. (2020) Association of periodontitis with pre term low birth weight - A review. *Placenta* 95, 62-68.10.1016/j.placenta.2020.03.006
38. Goldenberg RL, Culhane JF (2006) Preterm birth and periodontal disease. *New England Journal of Medicine* 355, 1925-1927.DOI 10.1056/NEJM068210
39. Hartnett E, Haber J, Krainovich-Miller B et al. (2016) Oral Health in Pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 45, 565-573.10.1016/j.jogn.2016.04.005
40. Hashim R, Akbar M (2014) Gynecologists' knowledge and attitudes regarding oral health and periodontal disease leading to adverse pregnancy outcomes. *J Int Soc Prev Community Dent* 4, S166-172.10.4103/2231-0762.149028



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Statements and Declarations

Funding.

The study was partially funded by the Spanish Ministry of Science, Innovation, and Universities (Project FIS-ISCIII, P117/02305), and co-founded by FEDER.

Competing interests

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose

Author contributions

All authors contributed to the study conception and design, specially José Antonio Gil Montoya and María José Aguilar Cordero. Material preparation and data collection were performed by Tania Rivero Blanco and Ximena Leon Rios; statistical analysis were performed by Manuela Expósito Ruiz and Iñigo Pérez Castillo. The first draft of the manuscript was written by José Antonio Gil Montoya and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the “Granada Local Ethics Committee, Spain”, reference number 72-2015/27-07-2018, and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Consent to participate

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Tables.

Table 1. Baseline study sample descriptive characteristics (n = 147)

Variables	n (%)
Age (mean (SD))	32.05 (4.4)
Active workers	98 (66.7)
Educational level:	
Elementary school	20 (13.6)
High school or above	127 (86.3)
Regular smokers	13 (8.8)
Body mass index at baseline (mean (SD))	25.5 (5.1)
Obesity diagnostic:	
Underweight or normal weight	81 (55.1)
Overweight	37 (25.2)
Obesity	29 (19.7)
Diagnosed with diabetic or gestational diabetes	18 (12.2)

Table 2. Evolution of periodontal disease between two gestational periods.

Variables	First trimester n (%)	Third trimester n (%)	p-value
Periodontitis	25 (17.0)	42 (28.6)	p<0.001 ^a
Gingivitis	54 (36.7)	63 (42.9)	p<0.001 ^a
Plaque index ^c (mean, SD)	0.95 (0.89)	1.99 (0.62)	p<0.001 ^b
CAL (mean, SD)	0.09 (0.41)	1.75 (1.31)	p<0.001 ^a
Pocket depth (mean, SD)	1.04 (1.11)	2.25 (0.97)	p<0.001 ^a

^a McNemar test for paired samples

^b Student t-test for paired samples

^c Used to assess oral hygiene

CAL: Clinical attachment loss



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Table 3. Frequency of periodontitis and gingivitis according to participant characteristics

Variable	Periodontitis					
	First trimester			Third trimester		
	No periodontitis	Periodontitis	p-value	No periodontitis	Periodontitis	p-value
Age (mean; SD)	31.9 (4.4)	32.3 (4.6)	0.738	31.9 (4.3)	32.2 (4.7)	0.694
Unemployed (n, %)	41 (33.6)	8 (32.4)	0.538	36 (34.3)	13 (31.0)	0.427
Smoker (n, %)	10 (8.2)	3 (12.0)	0.385	7 (6.7)	6 (14.3)	0.127
Obesity ^a (n, %)	21 (17.2)	8 (32.0)	0.082	15 (14.3)	14 (33.3)	0.010
Diabetes/ GD (n, %)	11 (9.0)	7 (28.0)	0.016	10 (9.5)	8 (19.0)	0.097
Plaque Index ^b 1T	0.75 (0.76)	1.94 (0.84)	p<0.001	0.63 (0.73)	1.76 (0.74)	p<0.001
Periodontitis 1T	-	-	-	3 (2.9)	22 (52.4)	p<0.001
Gingivitis 1T	54 (68.4)	0	p<0.001	34 (32.4)	20 (47.6)	0.062
Gingivitis						
Variable	Gingivitis			Gingivitis		
	No gingivitis	Gingivitis	p value	No gingivitis	Gingivitis	p value
Age (mean; SD)	31.6 (0.4)	32.7 (4.9)	0.332	31.8 (4.4)	32.2 (4.5)	0.576
Unemployed (n, %)	37 (39.8)	12 (22.2)	0.022	18 (28.6)	31 (36.9)	0.189
Smoker (n, %)	10 (10.8)	3 (5.6)	0.225	2 (3.2)	11 (13.1)	0.032
Obesity ^a (n, %)	17 (18.3)	12 (22.2)	0.354	9 (14.3)	20 (23.8)	0.109
Diabetes/ GD (n, %)	14 (15.1)	4 (7.4)	0.134	5 (7.9)	13 (15.5)	0.129
Plaque Index ^b 1T	0.70 (0.91)	1.39 (0.65)	p<0.001	0.86 (0.81)	1.02 (0.94)	0.302
Periodontitis 1T	25 (26.9)	0	p<0.001	22 (26.2)	3 (4.8)	p<0.001
Gingivitis 1T	-	-	-	20 (23.8)	34 (54.0)	p<0.001

^aObese vs non-obese

^b Used to assess oral hygiene

GD: Gestational diabetes

1T: First trimester



Tesis Doctoral:

La Enfermedad Periodontal en embarazadas: Análisis de posibles factores de riesgos asociados a los eventos adversos del embarazo.

Table 4. Multivariate analysis of periodontitis and gingivitis in the third trimester of pregnancy

Variables	Crude OR (95% CI)	P value	Adjusted OR (95% CI)	p value
Periodontitis				
Obesity	3.0 (1.29-6.96)	0.011	2.83 (0.91-8.74)	0.070
Plaque Index ^a in first trimester	5.57 (3.14-9.87)	<0.001	4.03 (2.12-7.65)	<0.001
Periodontitis in first trimester	37.4 (10.21-136-95)	<0.001	15.10 (3.60-63.36)	<0.001
Gingivitis in first trimester	1.89 (0.91-3.94)	0.086		
Gestational diabetes	2.23 (0.81-6.13)	0.118		
Tabaco	0.42 (0.13-1.36)	0.151		
Age	1.01 (0.93-1.10)	0.681		
Unemployed	0.85 (0.39-1.85)	0.699		
Gingivitis				
Gingivitis in first trimester	3.75 (1.85-7.59)	<0.001	3.642 (1.783-7.441)	<0.001
Periodontitis in first trimester	0.14 (0.04-0.49)	0.002		
Obesity	0.53 (0.22-1.26)	0.533		
Tabaco	0.21 (0.04-1.02)	0.053		
Unemployed	1.46 (0.72-2.95)	0.290		
Gestational diabetes	0.47 (0.15-1.39)	0.175		

^a Used to assess oral hygiene

