



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA

Relación entre enfermedad periodontal en la embarazada con parto prematuro y bajo peso del recién nacido.
Una revisión sistemática y metaanálisis.

TESIS

Que para obtener el título de:
CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA

Santillán Granados Jackeline Andrea

DIRECTORA: Mtra. Cecilia Mecalco Herrera

ASESORA: Dra. Martha Asunción Sánchez Rodríguez

ASESOR: C.D. Esp. Juan Carlos Maldonado García

SINODAL: C.D. Elizabeth Pérez Madrigal

SINODAL: C.D Esp. Janet del Carmen Becerril Hernández



CDMX

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTO

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la UNAM, por la formación recibida.

A la Mtra. Cecilia Mecalco Herrera, por brindarme la oportunidad de ingresar a este programa, por su calidez dirigiéndome a cada paso y al tiempo dedicado a este trabajo.

A la Dra. Martha Sánchez Rodríguez, por enseñar y supervisar esta metodología, guiando cada paso del proceso.

Al C.D Esp. Juan Carlos Maldonado, por brindar el conocimiento propio de su campo, asesorando y compartiendo su experiencia.

Al Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez, por hacer posible el programa de titulación, brindándonos la guía, conocimiento y asesoría, así como su pasión por la investigación.

Agradezco la asesoría metodológica de Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE203421.

Este trabajo fue realizado como becaria de PAPIME.

DEDICATORIA

A mis padres, gracias por brindarme la oportunidad de tener una educación, haciendo todo lo posible para tener lo necesario durante la carrera, dándome apoyo y confiando en mis habilidades, así como guiándome con el ejemplo de que todo es posible con esfuerzo, dedicación y amor.

A mis hermanas, trazaron el camino enseñándome que se puede lograr y conseguir por lo que te esfuerzas, siendo fuente de conocimiento y experiencia, ayudándome en momentos de duda y siendo un apoyo a cada paso.

A Andrés, desde el inicio confiaste en mi incluso mas que yo, me impulsaste a subir este escalón, y sigues siendo mi apoyo para perseguir más metas.

A mi Darío, llegaste al final de este camino, pero me impulsaste a concluir a querer ser un ejemplo para ti, mi dedicación, esfuerzo y amor, siempre estarán destinados a ti.

Es fácil dudar de uno mismo, pero no hay nada mas valioso que demostrarnos de lo que somos capaces.

ÍNDICE

1. Resumen	6
Abstract	7
2. Introducción	8
3. Marco teórico	10
3.1 Periodonto	
3.1.1 Odontogénesis	10
3.1.2 Tejidos periodontales de protección (encía)	12
3.1.2.1 Encía	12
Fisiología	
Características clínicas	
Estructura histológica y componentes celulares	
3.1.3 Tejidos periodontales de inserción (Ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar)	17
3.1.3.1 Ligamento periodontal	17
Fisiología	
Componentes estructurales	
3.1.3.2 Cemento radicular	19
Fisiología	
Clasificación estructural	
Componentes celulares	
3.1.3.3 Hueso alveolar	20
Estructura anatómica	
Componentes celulares	
3.2 Enfermedad periodontal y efectos adversos en el embarazo	21
3.2.1 Enfermedad periodontal	21
3.2.2 Prevalencia de periodontitis	22
3.2.3 Factores predisponentes para periodontitis	22
3.2.4 Etiología de la periodontitis	23
Microorganismos patógenos	
3.2.5 Respuesta inmune en tejido periodontal	25
3.2.6 Patogénesis de la periodontitis	26
3.2.7 Efectos adversos en el embarazo	34
3.2.7.1 Parto prematuro	34
Fisiología del parto	
Participación de prostaglandinas en el parto	
3.2.7.2 Bajo peso al nacer	38
Crecimiento intrauterino y periodontitis	
3.2.8 Cambios hormonales en el periodonto	40
3.2.9 Microbioma placentario y bacterias patógenas orales	41
3.2.10 Relación entre periodontitis y efectos adversos en el embarazo	42
Mecanismos de periodontitis para efectos adversos en el embarazo	

3.2.11 Características clínicas para periodontitis	43
3.2.12 Clasificación de enfermedad periodontal	44
3.2.13 Tratamiento periodontal	45
Atención odontológica durante el embarazo	
3.3 Declaración PRISMA	48
3.4 Revisión sistemática y metaanálisis	52
3.4.1 Tipos de revisión sistemática	53
3.4.2 Etapas de una revisión sistemática	53
Definición de la pregunta de interés	
Criterios de inclusión y exclusión	
Búsqueda de información	
Selección de estudios	
Extracción de datos	
Análisis de resultados	
Interpretación de resultados	
3.5 Revisiones sistemáticas sobre la relación de EP y efectos adversos en el embarazo	62
4. Planteamiento del problema	65
5. Objetivo	66
6. Material y método	66
6.1 Estrategia de búsqueda	67
6.2 Criterios de inclusión y exclusión	67
6.3 Selección de los estudios	68
6.4 Extracción de datos	69
6.5 Evaluación de la calidad	69
7. Resultados	69
7.1 Búsqueda de la literatura	69
7.2 Parto pretérmino	77
7.3 Bajo peso al nacer	77
7.4 Prematuro de bajo peso al nacer	77
7.5 Peso al nacer	78
7.6 Semanas de gestación	78
8. Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo	78
9. Discusión	83
10. Conclusión	86
11. Referencias	87
12. Anexos	97

1. RESUMEN

La enfermedad periodontal (EP) es un factor de riesgo para presentar efectos adversos en el embarazo, principalmente parto prematuro, bajo peso al nacer y prematuros de bajo peso al nacer. La asociación se centra en una diseminación hematógena de los patógenos orales propios de la EP (*Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*) y/o de células proinflamatorias que pueden atravesar la barrera placentaria y comenzar el trabajo de parto. **Objetivo:** Examinar la evidencia existente hasta septiembre del 2021, sobre la relación entre la enfermedad periodontal en la embarazada y el parto prematuro y/o bajo peso del recién nacido. **Material y métodos:** La revisión sistemática y metaanálisis se realizó por dos investigadores independientes, utilizando la escala Newcastle-Ottawa para la evaluación de la calidad de estudios primarios y empleando el software RevMan 5.4.1 para el análisis cuantitativo. La estrategia de búsqueda se realizó en bases de datos electrónicas internacionales (PubMed, ScienceDirect, Scopus, Web of Science) regionales (LILAC'S, SciELO) y en la literatura gris (GoogleScholar, TesiUNAM), adecuando la estrategia de búsqueda a cada base. Se incluyeron estudios de casos y controles, transversales y de cohorte, con resultados cuantitativos entre las variables. Finalmente 18 estudios fueron seleccionados para el análisis cualitativo (revisión sistemática) y 9 para su análisis cuantitativo (metaanálisis). **Resultados:** La revisión de 18 artículos demostró una asociación positiva ente enfermedad periodontal y efectos adversos en el embarazo. El metaanálisis reportó la asociación significativa entre EP y parto prematuro con RM 2.12 [IC95% 1.63-2.76], con bajo peso al nacer RM 1.56 [IC95% 1.09-2.23], con prematuros de bajo peso al nacer RM 4.68 [IC95% 2.40-9.15]. **Conclusión:** La enfermedad periodontal es considerada un factor de riesgo para parto pretermino, bajo peso al nacer y prematuros con bajo peso al nacer.

Palabras clave: Embarazada, enfermedad periodontal, periodontitis, parto prematuro, recién nacido con bajo peso, efectos adversos en el embarazo.

ABSTRACT

Periodontal disease (PD) is a risk factor for adverse effects in pregnancy, mainly preterm delivery, low birth weight and low birth weight preterm infants. The association focuses on a hematogenous spread of oral pathogens typical of PD (*Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*) and/or proinflammatory cells that can cross the placental barrier and start labor. **Objective:** To examine the existing evidence until September 2021, on the relationship between periodontal disease in pregnant women and premature birth and/or low birth weight of the newborn. **Material and methods:** The systematic review and meta-analysis was carried out by two independent researchers, using the Newcastle-Ottawa scale to assess the quality of primary studies and using RevMan 5.4.1 software for quantitative analysis. The search strategy was carried out in international electronic databases (PubMed, ScienceDirect, Scopus, Web of Science), regional databases (LILAC'S, SciELO) and gray literature (GoogleScholar, TesiUNAM), adapting the search strategy to each database. Case-control, cross-sectional and cohort studies were included, with quantitative results between the variables. Finally, 18 studies were selected for qualitative analysis (systematic review) and 9 for quantitative analysis (meta-analysis). **Results:** The review of 18 articles showed a positive association between periodontal disease and adverse effects in pregnancy. The meta-analysis reported a significant association between PE and preterm birth with OR 2.12 [95% CI 1.63-2.76], with low birth weight OR 1.56 [95% CI 1.09-2.23], with low birth weight preterm infants OR 4.68 [95% CI 2.40-9.15]. **Conclusion:** Periodontal disease is considered a risk factor for preterm delivery, low birth weight and preterm infants with low birth weight.

Keywords: Pregnant, periodontal disease, periodontitis, premature birth, low birth weight newborn, adverse effects in pregnancy.

2. INTRODUCCIÓN

El parto prematuro, el bajo peso al nacimiento o la restricción del crecimiento fetal durante la gestación son complicaciones del embarazo que pueden conllevar severas consecuencias. Con frecuencia, los niños nacidos bajo estas circunstancias arrastran secuelas de diversa gravedad, pudiendo incluso acontecer la muerte durante los primeros meses de vida.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que hasta 2017 a nivel mundial nacen 15 millones de niños prematuros por año.

La enfermedad periodontal (EP) es una patología inflamatoria de origen multifactorial asociada a infecciones bacterianas de las estructuras de soporte de los dientes, que provocan inflamación y destrucción del periodonto. Existe evidencia, de que este tipo de infección se asocia con enfermedad cardíaca, diabetes mellitus, infección respiratoria y resultados adversos del embarazo.

Durante el embarazo, el aumento del nivel de progesterona y estrógeno en el plasma, puede afectar la estructura periodontal a través de la interferencia en la composición del microbioma y el sistema inmunológico materno, facilitando así la producción de mediadores proinflamatorios, lo que favorece que 1 de cada 5 embarazadas en América Latina, presenten enfermedad periodontal.

La EP facilita la entrada al torrente sanguíneo de patógenos orales propios de la enfermedad como *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum* capaces de atravesar la barrera placentaria y provocar infección uterina, que conlleva a una respuesta inflamatoria. La integridad estructural de la placenta es vital para el intercambio normal de nutrientes entre la madre y el feto, por lo que el daño tisular a la placenta puede contribuir al retraso del crecimiento fetal, con posible bajo peso al nacer. La migración de células proinflamatorias de EP que logran llegar a tejidos uterinos bloquea la función quiescente de la progesterona promoviendo la contracción del miometrio y el ablandamiento cervical iniciando de esta manera

un parto prematuro. Otras investigaciones realizadas, reportan el aumento en la producción de citoquinas inflamatorias asociadas a EP, directamente relacionadas con la contracción uterina que da lugar a parto prematuro y bajo peso al nacimiento

El objetivo principal de esta revisión sistemática es examinar la evidencia existente hasta agosto del 2021, sobre la relación entre la enfermedad periodontal en la embarazada y el parto prematuro y/o bajo peso del recién nacido, a partir de publicaciones originales que contengan datos de estudios epidemiológicos de casos y controles, transversales y de cohorte.

Con los resultados que se obtengan en este estudio, se espera contribuir en el fortalecimiento de los programas que permitan promover y mantener la salud bucal en la mujer embarazada, tanto a nivel individual como colectivo, promover el tratamiento oportuno y prevención de la EP y en consecuencia disminuir los efectos adversos durante el embarazo.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 PERIODONTO

El periodonto (peri= alrededor, odontos= diente) es la unidad biológica y funcional que constituyen el órgano de sostén y protección del diente, se encarga de fijarlo al tejido óseo, resistir las fuerzas de la masticación y mantener la integridad de la superficie de la cavidad bucal.^{1,2,3} El periodonto también denominado aparato de inserción o tejido de sostén se divide en:

- a. Periodonto de protección: constituido por la encía con su unión dentogingival.
- b. Periodonto de inserción: constituido por cemento radicular, ligamento periodontal y hueso alveolar. ^{1,3} (FIGURA 1)

3.1.1 Odontogénesis

Los tejidos periodontales tienen su origen en la fase embrionaria de formación dental. Durante la etapa de casquete se desarrolla la lámina dental (epitelio externo) que dará origen a la dentina y pulpa, y el folículo dental (epitelio interno) originando los tejidos periodontales. Estos epitelios proliferan generando una capa doble de células llamada vaina radicular epitelial de Hertwig. ¹

Las células ectomesenquimáticas (CE) de la papila dental se diferencian en odontoblastos, iniciando la formación de dentina radicular, al mismo tiempo las células interiores de la vaina de Hertwig segregan proteínas provenientes de la amelogenina (proteína del esmalte dental). En el periodo final de esta formación la vaina de Hertwig se fenestra permitiendo que las CE del folículo dental entren en contacto con las proteínas del esmalte y se diferencian en cementoblasto comenzando la formación del cementoide (matriz orgánica del cemento).¹

Los tejidos faltantes (encía, ligamento periodontal y hueso alveolar) provienen del ectomesénquima del folículo dental que rodea al cemento, algunas de estas células se diferencian en fibroblastos periodontales formando encía y fibras del ligamento periodontal, y otras en osteoblastos que dan lugar al hueso alveolar.¹

La encía es una membrana mucosa epitelio-conectiva con un doble origen embriológico, por un lado, el tejido epitelial deriva del ectodermo o estomodeo; por otro lado, el tejido conectivo se origina del ectomesénquima.³ Mientras que ligamento periodontal, cemento alveolar y hueso alveolar comparten su origen embriológico, a partir de la capa celular interna del saco dentario.³

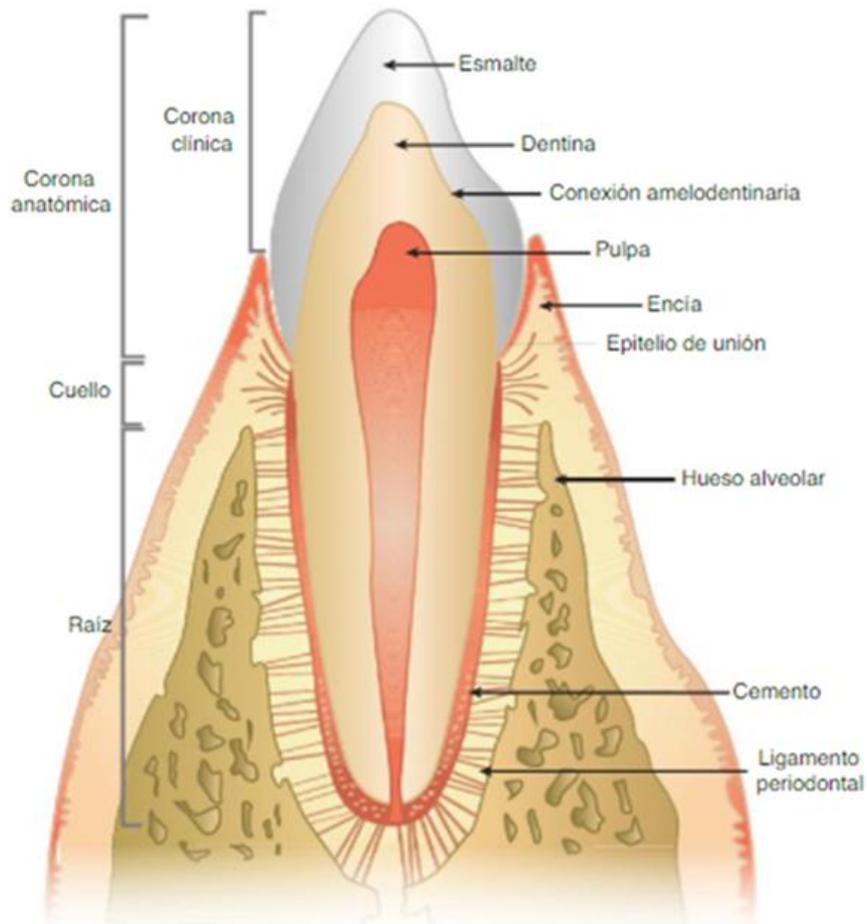


Figura 1. Esquema de estructuras del periodonto. Fuente: De Ferraris MEG.2019

Los componentes del tejido periodontal poseen características únicas que le brindan su función, estructura y composición de tal forma, que cada uno actúa de manera diferente pero sinérgica entre sí.

3.1.2 Tejidos periodontales de protección (encía)

3.1.2.1 Encía

La encía es la mucosa masticatoria y de revestimiento que recubre los procesos y rebordes alveolares, rodeando la parte cervical de los dientes y adhiriéndose a través de la unión dentogingival.^{1,2,3,4}

Fisiología

La encía es la barrera biológica que separa la luz de la cavidad bucal de los tejidos conjuntivos subyacentes, debido a su epitelio queratinizado poco inervado muy estable e impermeable a productos y derivados bacterianos.³

La presencia de líquido crevicular que fluye en el surco gingival participa en el mantenimiento de la estructura del epitelio de unión y en la defensa antimicrobiana del periodonto.^{1,3,4}

Características clínicas

La encía recubre la apófisis alveolar, rodeando los órganos dentarios por su porción cervical. Está compuesta por una capa epitelial y un tejido conjuntivo subyacente (lámina propia). En sentido coronario, termina en el margen gingival libre con contorno festoneado. En apical, se continúa con la mucosa alveolar (mucosa de revestimiento), laxa delimitada por una línea demarcatoria denominada unión o línea mucogingival.¹ La línea mucogingival representa la unión entre la encía insertada y la mucosa alveolar, marca la diferencia entre queratinización y translucidez de las mucosas.

Se clasifica según su ubicación en tres zonas:^{2,4} (FIGURA 2)

1. Encía libre (EL). Es el tejido marginal no adherido al diente localizado en las zonas vestibular y lingual o palatina de los dientes, se extiende desde el borde gingival en sentido apical hasta el surco gingival libre que se halla a la altura correspondiente a la unión amelocementaria.^{1,2} El margen gingival libre suele ser redondeado, de modo que forma una pequeña invaginación

o surco entre el diente y la encía. Color rosa coral, superficie opaca y consistencia firme. ¹

→ Surco gingival: se considera saludable cuando tiene una profundidad que va de 0.5 a 3 mm, cualquier profundidad mayor a 3 mm se considera patológica y puede presentar un aumento de volumen.^{2,4,5}

→ Líquido crevicular: trasudado que se filtra del subepitelio hacia el surco gingival. Proviene del plexo sanguíneo del corion gingival y contiene una mezcla de proteínas séricas, componentes como factores de complemento, prostaglandinas, citocinas, células epiteliales descamadas, neutrófilos y endotoxinas. Participa en el mantenimiento de la estructura del epitelio de unión y en la defensa antimicrobiana del periodonto.^{2,4,5}

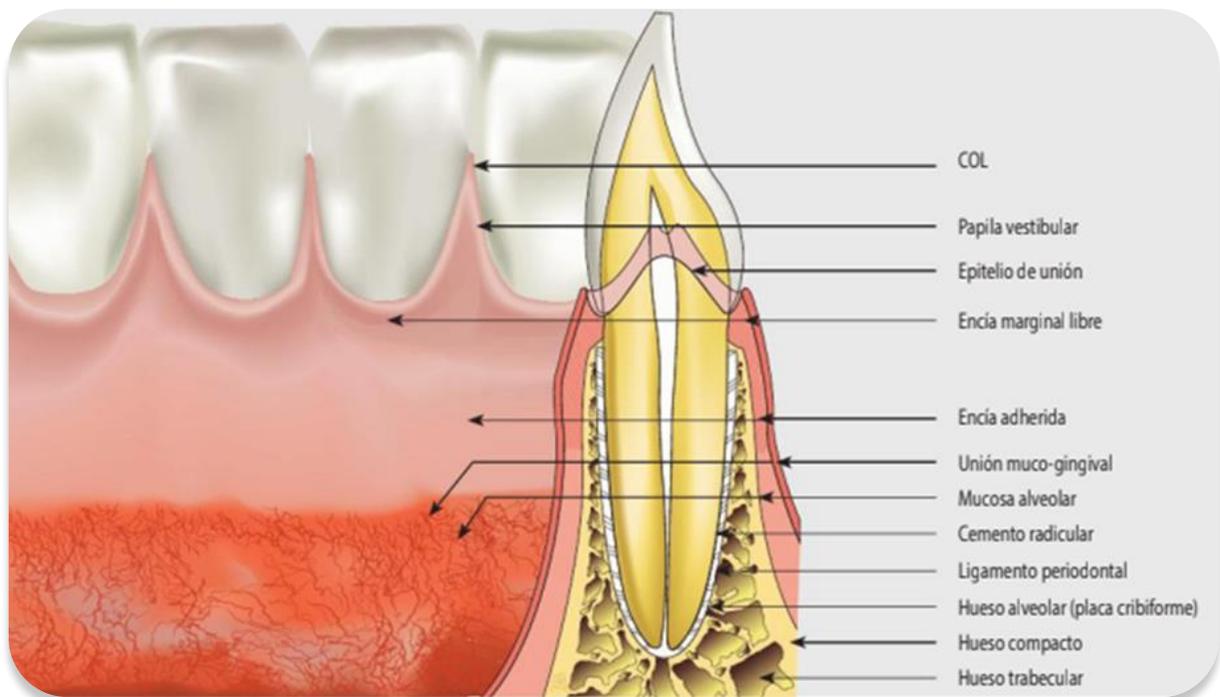


Figura 2. Esquema de las estructuras clínicas de la encía. Fuente: Casillas APV, et al. 2016.

2. Encía interdental (EI) o papila interdental. Está determinada por el punto de contacto, la dimensión de la superficie dental y la trayectoria de la unión amelocementaria. En los sectores anteriores, la papila interdental es piramidal, mientras que, en molares son más aplanadas en sentido vestibulo-lingual. En la región molar y premolar la papila se adapta a la superficie de contacto interdental formando una concavidad denominada col y a su vez una papila vestibular y una lingual o palatina.^{1,2}
3. Encía adherida o insertada (EA). En sentido apical está delimitada por la unión mucogingival, desde donde se continua la mucosa alveolar. Es de textura firme, color rosa coral, puede presentar punteado de aspecto de cascara de naranja. Adherida firmemente al hueso alveolar subyacente y al cemento por fibras de tejido conjuntivo. La mucosa alveolar es más oscura y de localización apical a la unión mucogingival con unión más laxa al hueso.¹

Estructura histológica y componentes celulares

El epitelio se diferencia como, epitelio gingival, lámina basal y lámina propia o tejido conectivo.²(FIGURA 3)

Epitelio gingival

- Oral externo. Se extiende de la parte coronal de la encía marginal hasta la línea mucogingival. Ortoqueratinizado o paraqueratinizado (completamente o casi queratinizado). Las células epiteliales gingivales resisten la agresión patógena actuando como primera línea de defensa, su principal función es proteger a la encía del daño mecánico durante la masticación. Se diferencian 4 estratos celulares:²
1. Capa basal. Células cilíndricas o cuboidales que están en contacto con la lámina basal separando el epitelio del tejido conectivo.²
 2. Capa Espinosa.
 - a) Melanocitos, queratocitos, células inflamatorias.

- b) Células de Merkel: responsables de la percepción de la sensación en la encía.
 - c) Células de Langerhans: son parte del sistema reticuloendotelial, responsables de presentar y procesar antígenos, iniciando la respuesta inmunológica temprana.
3. Capa granular. Células aplanadas y granulares que acumulan queratina.
 4. Capa queratinizada. Células aplanadas conocido como estrato corneo.²
- Del surco. Cubre la superficie lateral del surco gingival, epitelio escamoso estratificado no queratinizado. En presencia de inflamación severa, el epitelio es susceptible a perforaciones que permiten la penetración de sustancias patógenas al tejido conectivo, provocando sangrado dentro del surco.²
- De unión. Se encuentra en el fondo del surco uniendo la encía al diente, permite la salida de líquido crevicular y de leucocitos polimorfonucleares de tejido conectivo que junto a las células plasmáticas y al fluido tisular representan la defensa ante la agresión microbiana.²

Lámina basal

- Lámina densa. Capa granular o filamentosa, donde se encuentran fibras de colágena.
- Lámina lúcida. Contiene glucoproteínas.²

Tejido conectivo

1. Fibras gingivales
 - a) Principales. Grandes y densas que brindan soporte y se adhieren, según su origen e inserción se diferencian en: dentogingivales, circulares, alveologingivales, dentoperiosticas y transeptales.
 - b) Secundarias. Patrón laxo y delgado en red reticular. Se diferencian en: transgingivales, interpapilares, semicirculares e intergingivales.²

2. Células

- a) Fibroblastos. Responsables de la adaptación de los tejidos por su capacidad de síntesis, reabsorción y degradación de colágeno. En conjunto con la sustancia fundamental liberan prostaglandinas.
- b) Mastocitos. Produce sustancia vasoconstrictora que afecta y controla el flujo de sangre a través del tejido.
- c) Neutrófilos. Son leucocitos polimorfonucleares que actúan como primera línea de defensa en enfermedad periodontal.
- d) Macrófagos. Fagocitos, con capacidad de quimiotaxis.
- e) Linfocitos. Respuesta inmune.
- f) Células plasmáticas. Inmunoglobulinas predominantes en lesión gingival e inflamatoria.
- g) Células inflamatorias.²

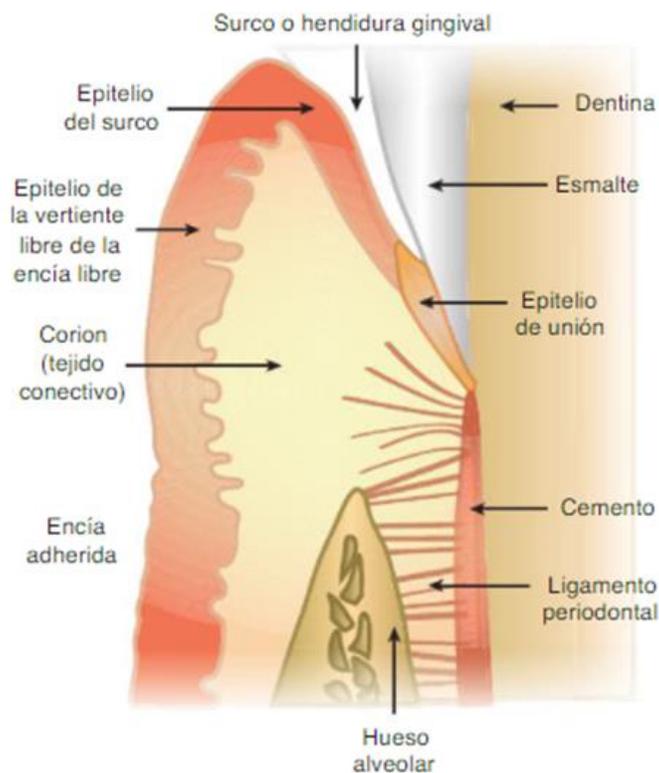


Figura 3. Esquema de la estructura histológica en la encía. Fuente: De Ferraris.2019.

3. Sustancia fundamental. (Matriz extracelular) Red de polisacáridos, proteínas fibrosas y proteínas de adhesión que proveen estructura a los tejidos y participa en funciones bioquímicas.^{2,4}

3.1.3 Tejidos periodontales de inserción (Ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar)

3.1.3.1 Ligamento periodontal

Tejido conectivo fibroso ubicado en el espacio periodontal, localizado entre la porción radicular del diente y la porción compacta del hueso alveolar.^{1,3} El ligamento se continua con la lámina propia de la encía y se delimita por haces de fibras colágenas que conectan la cresta ósea con la raíz.¹

Fisiología

Sus funciones principales son la inserción del diente en su alveolo, soportar y resistir las fuerzas de masticación y actúa como receptor sensorial propioceptivo que interviene en el control posicional de la mandíbula y la oclusión.^{3,4}

La presencia de un ligamento permite que las fuerzas ejercidas durante la función masticatoria y otros contactos dentarios se distribuyan sobre la apófisis alveolar y sean absorbidas por vía del hueso alveolar.¹

Componentes estructurales

Células

- a) Formadoras. Fibroblastos, célula productora de componentes del tejido conectivo como colágena, proteoglicanos y elastina, que permite el recambio constante en el tejido. También se incluyen osteoblastos y cementoblastos.
- b) Resortivas. Osteoclastos y cementoclastos.
- c) Defensivas. Mastocitos y macrófagos que desempeñan una función de desintoxicación y protección del huésped por su capacidad fagocítica.
- d) Epiteliales de Malassez.

- e) Madres ectomesenquimáticas. Tiene la capacidad de diferenciarse en fibroblasto, osteoblasto o cementoblasto.³

Fibras

El diente está unido al hueso mediante haces de fibras colágenas, reticulares, elásticas y oxitalánicas que se clasifican según su disposición en: ^{1,3}

- a) Fibras crestalveolares. Se extiende de la cresta alveolar a la unión cemento-adamantina. Su función es evitar los movimientos de extrusión, durante la enfermedad periodontal desaparecen.
- b) Fibras horizontales. Se extiende de cemento a hueso en ángulo recto. Su función es resistir las fuerzas laterales y horizontales al diente.
- c) Fibras oblicuas. Descienden desde el hueso hacia el cemento. Soportan las fuerzas masticatorias y evitan movimiento de intrusión. Son las fibras que aplican mayor fuerza para mantener al diente en su alveolo.
- d) Fibras apicales. Se insertan desde el cemento apical hacia el fondo del alveolo. Evitan movimientos de lateralidad, extrusión y amortiguan los de intrusión.³ (FIGURA 4)

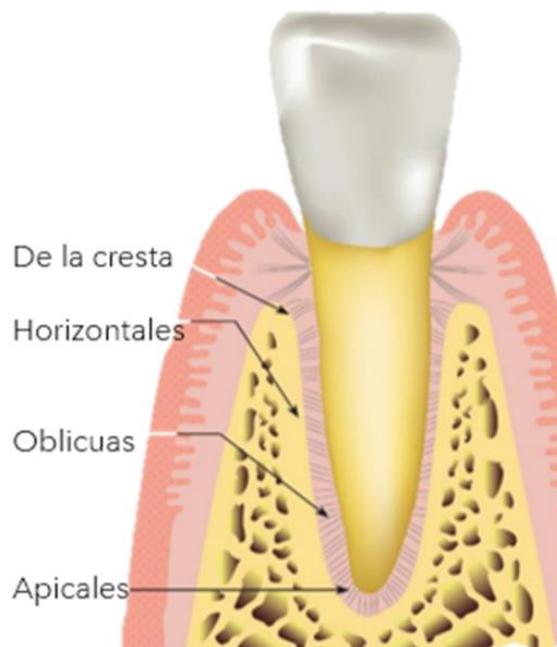


Figura 4. Fibras del ligamento periodontal. Fuente: Casillas APV.2016

Sustancia fundamental

Se distribuye junto al hueso alveolar, provee el mantenimiento y la función normal del tejido conectivo, y permite el transporte de metabolitos y nutrientes debido a la gran presencia de glucosaminoglicanos.²

3.1.3.2 *Cemento radicular*

Es un tejido mineralizado especializado que recubre las superficies radiculares, no contiene vasos sanguíneos ni linfáticos, carece de inervación, no experimenta remodelación ni resorción fisiológica. Su contenido mineral es principalmente hidroxiapatita y fibras de colágena.^{1,2}

Fisiología

Debido a su estructura y ubicación el cemento radicular posee distintas funciones como:

- Retención por anclaje de las fibras del ligamento periodontal a la raíz dental.
- Transmite las fuerzas oclusales durante la masticación.
- Se adapta a la posición del diente durante el movimiento dental, ya que permite la reorientación de las fibras periodontales.
- Contribuye en el proceso de reparación cuando se daña la superficie radicular.^{1,2}

Clasificación estructural

1. Cemento acelular afibrilar. Se encuentra cervical al esmalte.
2. Cemento acelular con fibras extrínsecas. En la parte coronal y media de la raíz, contiene principalmente fibras de Sharpey.
3. Cemento acelular mixto estratificado. En el tercio apical y en furca, contiene fibras extrínsecas e intrínsecas y cementoblastos.
4. Cemento celular con fibras intrínsecas. Se encuentra en resorción y contiene fibras intrínsecas y cementocitos (cementoblastos atrapados en la matriz cementaria).¹

Componentes celulares

Células

a) Cementoblastos. Integrante estructural de la cementogénesis.

b) Cementocitos. Cementoblastos mineralizados.²

Matriz extracelular

Su principal componente es el fosfato de calcio presente en cristales de hidroxiapatita y oligoelementos.²

3.1.3.3 Hueso alveolar

La apófisis alveolar forma parte de los maxilares, correspondiente a los alveolos dentarios.^{1,2} Junto con el cemento radicular y el ligamento periodontal, el hueso alveolar constituye el aparato de inserción del diente.¹(FIGURA 5)

Estructura anatómica

En el alveolo dental se pueden distinguir dos tipos de rebordes alveolares:

a) Tablas alveolares libres. Presentan una cara alveolar o cortical y una libre o cortical perióstica, constituidas por hueso compacto. En el centro ubicamos el trabeculado óseo, formado por hueso esponjoso. En la cresta alveolar se fusionan ambas corticales.

b) Tabiques alveolares. Se encargan de separar los alveolos en dos, se denomina hueso interdentario cuando separa alveolos de dos dientes o tabique interradicular cuando separa un mismo alveolo en divertículos.^{2,3}

Componentes celulares

La parte orgánica está constituida en 95% por un componente fibrilar (predominante de colágena) y su componente inorgánico principalmente por hidroxiapatita. El hueso alveolar está formado por osteonas y en su superficie externa presenta células como: ⁴

→ Osteoblastos: células participantes de la formación ósea, secretan la matriz osteoide (fibras de colágena y sustancia fundamental), produce fosfatasa

alcalina que contribuye a la posterior mineralización. Presentan receptores para hormonas sexuales, glucocorticoides, prostaglandinas, citocinas e interleucinas.

- Osteocitos: Se forman durante la maduración y mineralización osteoide, son responsables de mantener los minerales dentro del hueso.
- Osteoclastos: su función es la resorción ósea, son células móviles que migran en la superficie ósea.³

Una vez explicados los componentes individuales del tejido periodontal, continuaremos con la patología propia de esta estructura.

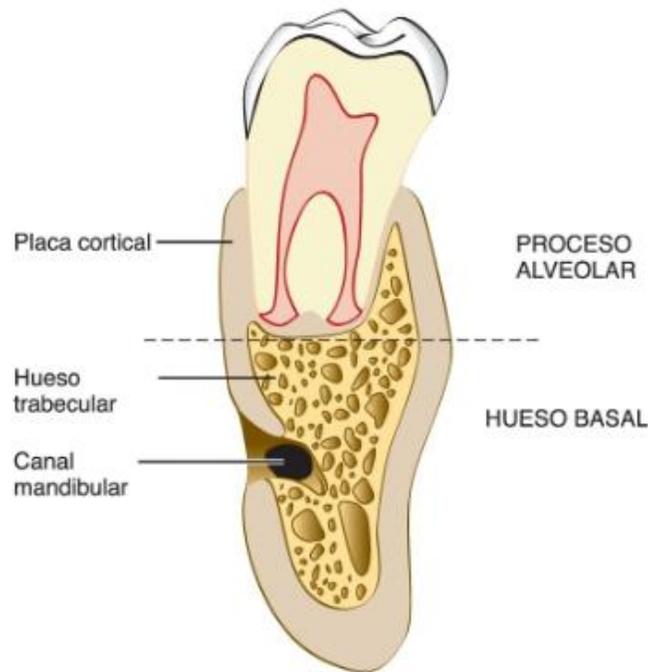


Figura 5. Representación del hueso alveolar. Fuente: Newman MG, et al.2014

3.2 ENFERMEDAD PERIODONTAL Y EFECTOS ADVERSOS EN EL EMBARAZO

3.2.1 Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal (EP) es una patología inflamatoria crónica de etiología multifactorial asociada a disbiosis bacteriana que destruye los tejidos de soporte del diente (encía, ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular), provocando la pérdida de inserción y la destrucción del hueso alveolar.^{6,7,8,9}

La EP comienza con gingivitis, una inflamación localizada de la encía por bacterias del biofilm, cuando ésta progresa a la pérdida de encía, hueso alveolar y ligamento periodontal creando bolsas periodontales, es denominada periodontitis y puede conducir a la pérdida de órganos dentales.¹⁰ En esta revisión nos referiremos a la periodontitis como patología de interés.

3.2.2 Prevalencia de periodontitis

La periodontitis es la segunda patología oral más común en la población adulta, siendo de las principales causas de pérdida dental. En la paciente gestante se reporta una prevalencia del 30% al 80% más frecuente al segundo trimestre del embarazo.^{7,11,12} En América Latina, se estima que 1 de cada 5 mujeres padecen la patología durante el embarazo.⁷ Esto se debe a la alteración en los niveles hormonales de progesterona y estrógeno propios del embarazo, que promueven el crecimiento excesivo de microorganismos patógenos responsables de la inflamación gingival y a su vez el aumento de la prevalencia, incidencia y severidad de la periodontitis.^{7,13}

3.2.3 Factores predisponentes para periodontitis

Son características propias del individuo que incrementan la probabilidad de padecer una patología. Estos a su vez se clasifican en:

- Factores modificables: son extrínsecos, por ejemplo, factores de estilo de vida como tabaquismo, la higiene bucal, la alimentación, etc.
- Factores no modificables: intrínsecos al paciente, por ejemplo, las características genéticas, la susceptibilidad a patógenos, niveles hormonales, cambios vasculares, características salivales, etc.^{7,13,14}

Escudero-Castaño et al., determinan que el proceso destructivo de la enfermedad periodontal puede acelerarse o ralentizarse en función a los factores de riesgo que cataloga como:

- Verdaderos factores de riesgo: factor ambiental, de comportamiento o biológico. Ej.: tabaquismo y diabetes mellitus.

- Indicadores de riesgo: factor potencial, causal o biológico que demuestra asociación a EP. Ej.: estrés, osteoporosis, obesidad, higiene, embarazo.
- Determinantes de riesgo: factor de susceptibilidad. Ej.: edad, sexo, raza.
- Predictores de riesgo: factor biológico indicativo de enfermedad. Ej.: sangrado al sondaje.¹⁵

3.2.4 Etiología de la periodontitis

La periodontitis está asociada al biofilm dental, se consideraba que el aumento de la cantidad de microorganismos de la microbiota autóctona derivaba en la aparición de la enfermedad. Sin embargo, se ha desarrollado el concepto de especificidad microbiana en las distintas formas de enfermedad periodontal y su evolución clínica, basado en los microorganismos presentes en el biofilm.¹⁶

Los colonizadores primarios establecen interacciones moleculares específicas originando un mecanismo de adhesión bacteriana, que posteriormente modificara la condición del medio para favorecer la colonización de bacterias secundarias.¹⁶

La microbiota normal está formada por bacterias grampositivas (*Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Actinomyces naeslundii* y *Rothia dentocariosa*)⁵

La etiología de la periodontitis se basa en dos posibles hipótesis:

- Infección endógena: originadas por microorganismos autóctonos del periodonto sano, que produce una infección oportunista o sobrecrecimiento bacteriano.
- Infección exógena: caracterizada por bacterias rara vez presentes en periodonto sano como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*.^{16,17}

Microorganismos patógenos

Los microorganismos patógenos propios de la enfermedad periodontal son los presentes en el biofilm y se diferencian en:

→ Biofilm supragingival. La formación del biofilm se realiza en dos etapas, la adherencia bacteriana a la superficie dental y en segundo lugar a la multiplicación, congregación y maduración de microorganismos.

La colonización inicial se origina por *Actinomices*, *Streptococcus sp*, *S. gordonii*, *S. intermedius*, presentes en la microbiota normal, posteriormente generan una sucesión autogénica (cambio sincrónico entre el ambiente los microorganismos) que permite la agregación de especies como *E. corrodens*, *C. gingivalis*, *C. sputigena*, *C. ochracea*, *C. concisus*, *A. actinomycetemcomitans*, iniciando una tercera fila de colonizadores presentes en etapas avanzadas de periodontitis, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *M. micros*, *F. nucleatum*, *F. polymorphum*, *F. periodonticum* y finalmente los colonizadores tardíos, *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *T. denticola*.

→ Biofilm subgingival. Presenta una superficie de adherencia dentaria y una epitelial, los microorganismos aumentan en cantidad y diversidad debido a los cambios inflamatorios que brindan un nuevo ambiente ecológico protegido por el biofilm supragingival. Entre los microorganismos patógenos se encuentra *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga sputigena*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema vincetti*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*.^{16,15} Para favorecer su nutrición *Porphyromonas gingivalis* invade las células y se multiplica produciendo toxinas y enzimas líticas (colagenasa destruye el colágeno, hialuronidasa que hidroliza el ácido hialurónico, lecitinasa destruye la membrana celular, y elastasa destruye fibras elásticas) que permiten la invasión continua y la entrada de nuevos microorganismos.⁵

De estas especies, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia* son indicadores de periodontitis severa. La primera posee la facultad de producir Citotoxina E con la función de provocar la apoptosis de células endoteliales, epiteliales, osteoblastos y linfocitos T.¹⁸

Los principales microorganismos presentes en la periodontitis son *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*, estas últimas, capaces de atravesar la barrera placentaria causando infecciones y resultados adversos en el embarazo (APO) como parto prematuro, preeclampsia y muerte fetal. A su vez, *Porphyromonas gingivalis* tiene la capacidad de interactuar con microorganismos benignos y convertirlos en patógenos activos que intervienen en la disbiosis microbiana, activando una respuesta inmune en el huésped que podría derivar en APO.^{7,19,20}

3.2.5 Respuesta inmune en el tejido periodontal

La inflamación es la respuesta natural del organismo ante una lesión, un proceso activo de inflamación-reparación en el que actúa una fase catabólica o destructiva y una anabólica o de síntesis con el predominio de citocinas antiinflamatorias para lograr la resolución.^{21,22,23} Si no hay cese la inflamación se perpetua pasando el proceso de agudo a crónico.²²

La microbiota juega un papel fundamental en la inducción y función del sistema inmune del huésped, iniciando la respuesta protectora ante patógenos.²⁴ La inflamación aguda activa la inmunidad innata del periodonto ante los agentes patógenos del surco gingival, implicando el reconocimiento de agentes microbianos por las células de defensa y la posterior producción de mediadores inflamatorios expresada por leucocitos y células residentes cuando los microorganismos liberan su factor de virulencia (Lipopolisacáridos LPS, peptidoglicano y lipopéptidos) y entra en contacto con las células del epitelio de unión (defensinas y citocinas proinflamatorias)^{22,25,26,27} Las citocinas de la inmunidad innata son producidas por células epiteliales y fibroblastos gingivales, estos péptidos antimicrobianos permiten la eliminación bacteriana y promueven

la producción de interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que expresan proteínas de adhesión celular y a su vez producen IL-8 con actividad quimiotáctica para polimorfonucleares (PMN).^{25,27,28} Los fibroblastos gingivales son células inmunorreguladoras que contribuyen a la homeostasis del tejido periodontal tras su unión con LPS, debido a su capacidad duradera de producir citocinas inflamatorias (IL-6,IL-8,IL-10 e IL-34) y enzimas (metaloproteinasas MMP-1,MMP-2,MMP-3) que eventualmente participan en la descomposición de los tejidos.^{27,29,30,31}

Se inicia la liberación de altas concentraciones de citocinas, quimiocinas, prostaglandinas, tromboxanos (TX) y la activación de metaloproteinasas, provocando inflamación periodontal.^{25,26} En un estado de salud sano la inflamación tiene un ciclo de resolución reprogramado lo que permite la delimitación del daño, eliminación del agente patógeno, reparación de tejidos y restablecimiento fisiológico.²²

Si la inflamación no tiene una resolución se establece una respuesta inflamatoria crónica que agrava la destrucción de tejidos.²⁶ La inmunidad adaptativa comienza con el reconocimiento de agentes patógenos por las células presentadoras de antígeno que activan linfocitos específicos.²⁷ Respuesta mediada por los linfocitos B y T que se diferencian en Th1(secretores de citocinas proinflamatorias), Th2 (secretores de citocinas antiinflamatorias) y Th17 encargados de regular el proceso inflamatorio.^{22,25,27,28} Por lo tanto, aumentan el proceso inflamatorio con la producción de interferón gamma (INF- γ , citocina activadora de fagocitos), promoviendo la expresión de TNF- α , IL-1 β e IL-2, aumentando la actividad macrófaga y estimulando linfocitos B a expresar inmunoglobulinas G y A (IgG e IgA).^{22,25,27,28}

3.2.6 Patogénesis de la periodontitis

Los principales mediadores de inflamación crónica en la periodontitis son las citocinas proinflamatorias como la IL-1, TNF- α y IFN- γ aunado a interleucinas IL-6,

IL-8, prostaglandina E2 (PGE2), que aparecen en niveles elevados ante procesos patológicos.³²

La patogénesis de la EP planteada en 1976 por Page y Schroeder es dividida en cuatro etapas: lesión inicial, lesión temprana, lesión establecida y lesión avanzada. Detallando los cambios que se realizan en el periodonto a partir de un estado inflamatorio no compatible con el organismo, pues hay un mayor acúmulo de biofilm que ocasiona un aumento en la respuesta inflamatoria del hospedero, en la cual los polimorfonucleares intervienen en el daño a nivel periodontal, así como los cambios histológicos a nivel del tejido conectivo y hueso, resultantes de la activación de mecanismos destructores.³³

Kornman y Page en 1997 proponen cuatro etapas de patogénesis:

→ Etapa 1: Reto bacteriano, respuesta vascular y epitelial.

La barrera de defensa proporcionada por el epitelio gingival, saliva y líquido crevicular, inicia la respuesta ante una infección microbiana mediada por PMN, anticuerpos altamente específicos, neutralizantes y opsonizantes.^{25,26,33} Las células epiteliales producen péptidos antimicrobianos (defensinas) y citocinas (IL-1, IL-6, TNF- α) ante la presencia de patógenos captados por receptores toll.²⁶

El aumento de IL-4, IL-10, el factor transformador de crecimiento alfa (TGF- α), IL-1 antagonista y el inhibidor de metaloproteinasa mantienen un periodonto sano.^{32,33}

→ Etapa 2: Respuesta inflamatoria aguda, señales tempranas.

En la fase aguda la respuesta inmune inicia en el tejido conectivo donde los macrófagos activan las citocinas que sintetizan prostaglandinas y quimiocinas. Se degranulan células cebadas en respuesta al antígeno, liberando histamina que induce la vasodilatación y junto a citocinas y PGE2 activan las células endoteliales que se expresan en selectinas y cadherinas, permitiendo la llegada de PMN al tejido conectivo.²⁶ Las células epiteliales, macrófagos, células cebadas y PMN, liberan IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α e histamina que inducen la liberación de proteína C reactiva (CRP) encargada de la opsonización bacteriana, al igual, amplifican el

proceso inflamatorio y activan MMPs responsables de la degradación del tejido conectivo de encía y ligamento periodontal.^{26,27,34} Los polimorfonucleares forman una barrera entre biofilm y tejido gingival, aun viable y con capacidad fagocítica, capaz de eliminar y neutralizar el agente nocivo produciendo moléculas antiinflamatorias y reguladoras (IL-10, PGE2, lipoxinas y resolvinas) que logran una resolución. El fracaso comienza una inflamación crónica y el inicio de la inmunidad adaptativa.^{26,33}

→ Etapa 3: Respuesta inmune local y sistémica.

En la etapa inicial las células de Langerhans captan antígenos mediante receptores de reconocimiento (PRRs), migran a la lámina propia y presentan el antígeno a los linfocitos T, en esta etapa, proliferan y liberan la respuesta inmunitaria celular T inmunorreguladora (Th1, Th2, Th17). Los linfocitos Th1 y Th17 (produce IL-6, IL-1B, IL-17 y TNF- α) promueven el desarrollo de citocinas proinflamatorias y la osteoclastogénesis, mientras la Th2 produce citocinas antiinflamatorias que regulan el proceso (IL-6, IL-10, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 disminuyen el proceso inflamatorio, controlan el proceso dañino e intervienen en la reparación tisular).^{22,25,26,27}

La inflamación activa los macrófagos que secretan citoquinas ente ellas, IFN- γ , TNF- α , factores de crecimiento, IL-1, IL-6, IL-10, IL-15, MMPs y PGE2.³³

→ Etapa 4: Regulación y resolución.³³

La entrada de bacterias al tejido gingival inicia el infiltrado de linfocitos T, B y células plasmáticas. El biofilm subgingival inhibe los componentes de respuesta de los polimorfonucleares y de las células endoteliales, haciendo menos efectiva la producción de anticuerpos. En esta fase destructiva, se disminuye el paso de PMN y los macrófagos producen gran cantidad de MMPs, PGE2, TNF- α e IL-1, productores de destrucción ósea y permiten también la migración apical y lateral del epitelio formando la bolsa periodontal y su extensión al ligamento periodontal. Con la estimulación de TNF- α el cual recluta células polimorfonucleares que liberan enzimas lisosomales responsables de la degradación del tejido gingival.

En respuesta, más linfocitos y macrófagos invaden el tejido, estos últimos forman preosteoclastos que madurarán convirtiéndose en responsables de la reabsorción ósea.^{23,33,35,36} Los linfocitos T y B, participan en la producción del activador del receptor de factor nuclear $\kappa\beta$ ligado o factor de inducción de osteoclastos (RANKL) una citocina que se expresa en osteocitos, linfocitos T y B, que al unirse a preosteoclastos activa la resorción ósea.^{26,37}

La vía reguladora esta mediada por citocinas antiinflamatorias capaces de controlar o atenuar el desarrollo de la periodontitis, a través, de IL-10 que se expresa en tejidos inflamados y reduce la transcripción de Th1 y citocinas inflamatorias, capaz de inhibir la MMP de manera no específica, a su vez, estimula la producción de osteoprotegerina (OPG) que inhibe la resorción ósea. Al mismo tiempo, la citocina Th2 expresa IL-4 supresora y antiinflamatoria que inhibe la transcripción Th1. Logrando así la inmunorregulación de la inflamación y a su vez la resorción ósea.²⁷

→ Resorción ósea.

El hueso se remodela continuamente durante el crecimiento y desarrollo óseo, debido a la osteoclastogénesis, proceso en el que participan osteoclastos (células encargadas de la degradación/resorción) y osteoblastos (células formadoras de hueso/síntesis). Por tanto, la remodelación ósea está estrictamente regulada por un equilibrio entre la reabsorción y formación ósea.^{23,38,39,40}

La resorción es la expresión de inflamación en un tejido mineralizado ante un proceso inflamatorio crónico (mediada por osteoclasto que se generan cerca del sitio de reabsorción)^{21,25,41,42}

La producción de citocinas proinflamatorias y prostaglandinas avanzan por el tejido conectivo del epitelio de unión iniciando su diseminación hasta la unión de tejido conectivo y hueso alveolar, provocando la destrucción del tejido. (Cuadro 1) Los monocitos (Mo), macrófagos (MØ) y fibroblastos (FCF) gingivales son estimulados por las citocinas aumentando la producción de IL-1 β y TNF- α , a su vez, los Mo y MØ expresan MMP, enzimas que degradan fibras de colágeno.^{21,25,41}

La PGE₂ se activa frente a lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas, actuando sobre el metabolismo óseo al expresar TNF- α , IL-1 β , regulación de linfocitos T, B y M ϕ .⁴¹ Al igual, las citocinas IL-1 e IL-6 en el osteoblasto (OB) expresan PGE₂ que actúa sobre el mismo, activando la producción de RANKL, inhibiendo los OB y diferenciándose en osteoclastos (OC), así como la activación de MMP.⁴¹ El osteoblasto secreta RANKL (citocina de la familia de TNF- α) que se unirá a RANK expresada por osteoclastos (precursores y diferenciados). (Figura 6) La unión RANKL-RANK induce diferenciación, activación y supervivencia de osteoclastos.^{23,27,37,39,42,43}

Paralelamente, cerca de la cresta ósea los linfocitos B, T y OB comienzan una producción local de RANKL, IL-1 β y TNF- α mediadores determinantes la activación de osteoclástica (OC) estimulando la pérdida ósea.^{4,25,26}

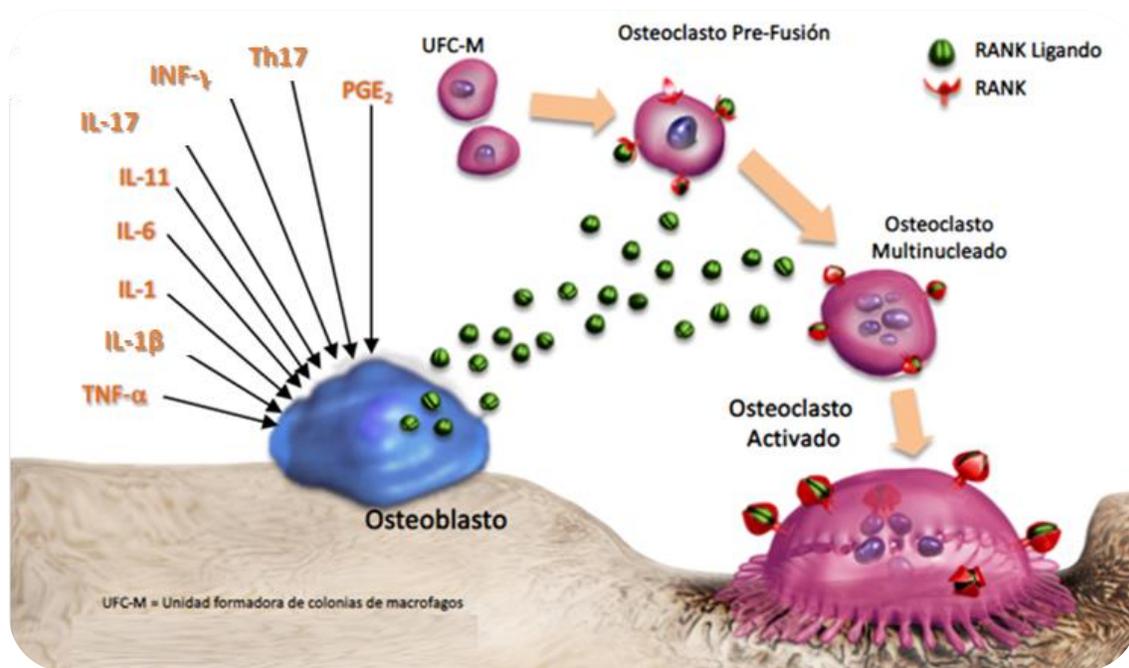


Figura 6. Activación del osteoclasto por unión RANKL-RANK. Fuente: Adaptado de Boyle WJ, et al. Nature.2003

Los preosteoclastos poseen un receptor RANK que al unirse con RANKL (RANK-RANKL) aumenta su supervivencia retrasando la apoptosis y permitiendo la actividad cíclica continua que resulta en mayor resorción ósea. La unión RANKL-

RANK provoca en los osteoclastos la expresión y activación, en precursores de osteoclastos y osteoclastos secreta collagenasas, fosfatasa resistente (TARP) y catepsina k (Ctsk), enzimas responsables de la degradación de matriz de colágeno y minerales óseos.^{21,23,26,31,37,38,39,40,43}

La respuesta reguladora se expresa en el osteoblasto al secretar osteoprotegerina (OPG, receptor de la familia de TNF- α) que se une a RANKL, bloqueando la unión con RANK, impidiendo la activación de los precursores de osteoclastos. (Figura 7)

23,27,37,40,42,43

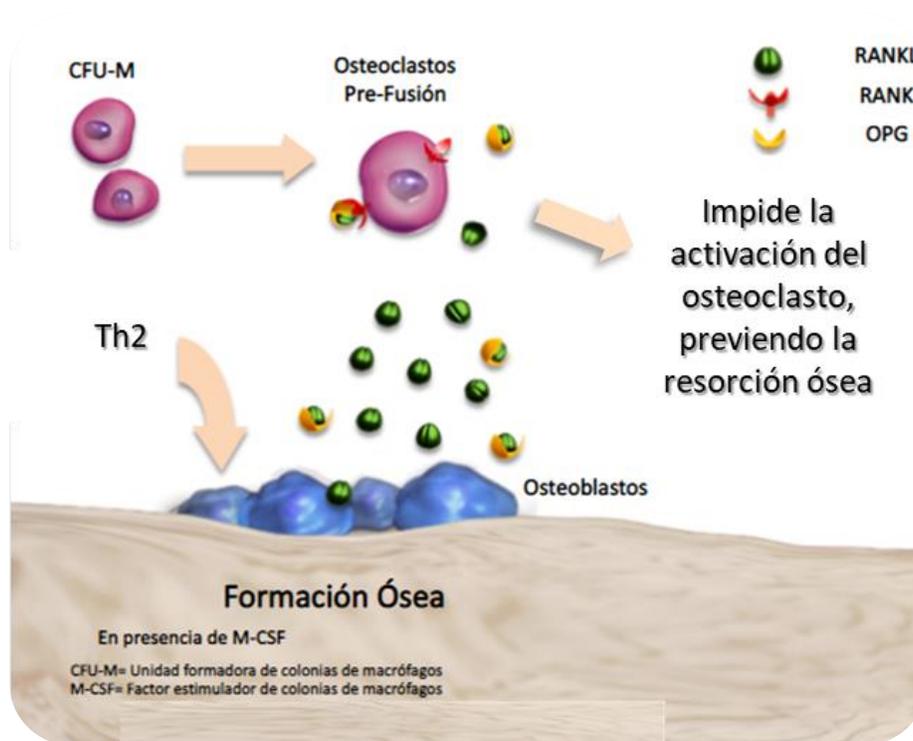


Figura 7. Regulación del sistema RANKL-RANK por acción de OPG. Fuente: Adaptado de Boyle WJ, et al. *Natura*.2003

Los OB segregan osteoprotegerina que tiene la capacidad de unirse a RANKL (RANKL-OPG) inhibiendo la diferenciación, maduración y activación osteoclásticas, aumentando la apoptosis y disminuyendo la resorción. Esta unión determina el grado de resorción y la síntesis ósea. La resorción ósea alveolar que comienza con el aplanamiento de la cresta alveolar (pérdida ósea horizontal),

conforme existe un avance más severo de la lesión se expande apicalmente (pérdida ósea vertical), también se provoca la degradación de las fibras del ligamento periodontal por la activación de las MMPs y la formación de tejido de granulación.^{21,26} Durante la respuesta inflamatoria las citocinas pueden inducir la osteoclastogénesis aumentando la expresión del ligando para el factor $\text{NF}\kappa\beta$ (RANKL) proveniente de los osteoblastos, que al unirse a su receptor RANK en monocitos y osteoclastos induce su diferenciación y activación, a la vez que disminuyen la expresión de osteoprotegerina (OPG), que es ligando señuelo de RANK. De esta forma se promueve la resorción ósea.^{26,40,42}

La osteoclastogénesis se activa a través de dos mecanismos:

1. Formación indirecta o por tejidos periodontales. Liberación de citocinas proinflamatorias por las células en el sitio de infección, actúan sobre los osteoblastos y linfocitos Th1 induciendo el RANKL.^{4,41}
2. Formación directa o bacteriana. Los patógenos gramnegativos (*P. gingivalis* principalmente) producen como factor de virulencia lipopolisacáridos y peptidoglicano, que inducen liberación de citocinas (IL-1, IL-6) a partir de su unión con fibroblastos y osteoblastos, generan mayor producción de prostaglandinas y actúan sobre los osteoclastos para inducir la expresión RANKL.^{4,41,44}

El osteoclasto forma la lámina ósea, expresando receptores de adhesión para osteopontina (puente de unión) y reabsorbiendo los tejidos mineralizados subyacentes.²¹

La acción de los microorganismos patógenos y los mediadores químicos de la periodontitis, serán los principales interventores en la alteración del proceso natural del embarazo, que puede derivar en algún efecto adverso en el mismo. A continuación, se establecerá la base y proceso para esta relación.

Cuadro 1. Células inflamatorias participes en la resorción ósea. Fuente: Propia del autor basado en: Pérez DM,2013. Garlet GP, 2010. Kiviranta R. 2005. Naurishi K. 2018. ^{27,41,43,31}

Células inflamatorias y su papel en la resorción ósea.		
Grupo celular	Tipo	Acción
Citocinas proinflamatorias Activa proteínas participes de la destrucción de tejidos.	IL-1 β	Activación de RANKL/OPG. Incrementa la producción de TNF- α . Altera la quimiotaxis y fagocitosis de neutrófilos. Aumenta producción de MMP-1
	TNF- α	Estimula la producción de quimiocinas IL-6 y PGE2, responsables de la degradación de matriz extracelular, resorción ósea e inhibición de la síntesis de colágeno.
	IL-6	Reguladora de PGE2 Proliferación y diferenciación de linfocitos β y macrófagos. Maduración de osteoclastos. Estimula la expresión de MMPs.
	INF- γ	Maduración de linfocitos B. Secreta inmunoglobulinas.
	IL-17	Cronicidad de la inflamación. Activa fibroblastos y osteoclastos para la destrucción de tejidos. Inductor de RANKL
Citocinas antiinflamatorias Promueve la resolución de la inflamación.	IL-10	Reduce la respuesta de Th1 y aumenta la de Th2. Suprime actividades macrófagas y contrarresta MMPs. Limita la respuesta RANKL.
	IL-4	Inhibe la diferenciación de Th1 y Th17, evitando TNF- α , IL-1 β , MMPs y RANKL.
Quimiocinas	Proteínas ligadas a la heparina	Activan osteoclastos y osteoblastos que contribuyen a la remodelación ósea.
Prostaglandinas	PGE2	Promueve la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular, estimulante de la resorción ósea por la proliferación de osteoclastos.
MMPs	Colagenasas Gelatinasas Estromelisininas Matrilisininas	Se relacionan al proceso fisiológico de remodelación y cicatrización de tejidos. En periodontitis, degradan colágeno, contribuyendo a la destrucción del tejido.
RANKL, RANK, OPG		En la respuesta inflamatoria las citocinas inducen la osteoclastogénesis aumentando la expresión de RANKL (osteoblastos), que al unirse a su receptor RANK (monocitos y osteoclastos) induce la diferenciación y activación osteoclástica, al tiempo que, disminuye la expresión de OPG. Promoviendo la resorción ósea.

3.2.7 Efectos adversos en el embarazo

Los resultados adversos en el embarazo como parto prematuro, bajo peso al nacer y preeclampsia son la principal causa de muerte neonatal (0-28 días), los bebés que sobreviven tienen más probabilidades de desarrollar a largo plazo condiciones como anomalías cardíacas, respiratorias, parálisis cerebral, retraso mental, ceguera, sordera, problemas de aprendizaje, de comportamiento y de motricidad mental.^{45,46}

La respuesta inmune durante el embarazo limita la función de los neutrófilos aumentando la susceptibilidad a la inflamación. Los factores de crecimiento producen activos como citocinas, quimiocinas que indirectamente producen mayor inflamación.⁴⁵

3.2.7.1 Parto prematuro

En 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó que a nivel mundial nacen cada año 15 millones de niños prematuros. La prematuridad es la primera causa de muerte neonatal. En México, hay 7 nacimientos prematuros promedio por cada 100.⁴⁷

La OMS define el parto prematuro como los nacimientos antes de las 37 semanas completas de gestación o menos de 259 días a partir de la primera fecha del último período menstrual (FUM) de una mujer.^{48,49}

El parto prematuro se clasifica:

- Parto prematuro tardío: 34 semanas y 0 días hasta 36 semanas y 6 días
- Parto moderadamente prematuro: 32 semanas y 0 días hasta 33 semanas y 6 días
- Partos muy prematuros: 28 semanas y 0 días hasta 31 semanas y 6 días
- Partos extremadamente prematuros: menor a 28 semanas.⁵⁰

Fisiología del parto

El trabajo de parto es el incremento de la actividad miometrial-uterina, en frecuencia, duración e intensidad que da por resultado la contracción y dilatación del cérvix uterino, acompañado de fenómenos y esfuerzos voluntarios de expulsión, lo que da lugar a la salida de los productos de la concepción.⁵¹ Es iniciado por la remoción de los efectos inhibitorios del embarazo sobre el miometrio. Durante el embarazo el útero es mantenido en reposo funcional por la acción de varias sustancias inhibitoras, principalmente progesterona, prostaciclina, relaxina y óxido nítrico.^{51,52,53}

El papel de la progesterona en la regulación del parto interviene en la inactividad uterina inhibiendo los movimientos que inducen al parto. Dicho esto, el estrógeno promueve el movimiento uterino, sin embargo, puede aumentar la capacidad de respuesta de la progesterona durante los primeros meses de gestación. Al final del embarazo, el estrógeno ayuda a los procesos que median la actividad uterina y la maduración cervical. Y la eliminación de la progesterona, precede de manera directa a la progresión del parto.⁵¹

Útero

Las paredes musculares uterinas (endometrio) son transformadas por las hormonas propias del embarazo denominándolo decidua. Compuesta de células del estroma y células inmunes maternas, la decidua sirve para mantener el embarazo a través de funciones inmunorreguladoras únicas que suprimen las señales inflamatorias durante la gestación.⁵¹

Al final del embarazo, se produce la activación decidual, induciendo señales inflamatorias y retirando la inmunosupresión activa, lo que contribuye al comienzo del parto.⁵¹

Placenta

La placenta proporciona el intercambio de nutrientes y desechos entre la madre y el feto, es, además, una fuente de hormonas esteroideas, factores de crecimiento y mediadores encargados de mantener el embarazo.⁵¹

Corión

El corión es una capa de tejido protector que proporciona aceptación inmunológica. También está enriquecido con enzimas que inactivan la uterotonina, que son agentes que estimulan las contracciones. Las enzimas inactivantes incluyen la prostaglandina deshidrogenasa, la oxitocinasa y la encefalinasa.⁵¹

Las membranas fetales, amnios, corion y decidua adyacente, forman un importante tejido alrededor del feto que sirve como un escudo fisiológico, inmunológico y metabólico para proteger contra el comienzo prematuro del parto.⁵¹

El trabajo de parto se divide en cuatro fases fisiológicas:

- FASE 0. Embarazo. Durante la gestación el útero es mantenido en reposo funcional por la acción de sustancias inhibitorias, principalmente la progesterona.
- FASE 1. Activación. Ocurre al final del embarazo y en respuesta a uterotropinas, hormonas encargadas de la activación miometrial (cortisol, prostaglandinas, estrógenos) esta etapa es caracterizada por el reblandecimiento del cérvix uterino.
- FASE 2. Activa o de estimulación. El útero es muy sensible a la acción de las uterotoninas (prostaglandinas y oxitocina).
- FASE 3. Involución. Este periodo representa el regreso al estado previo del embarazo y se caracteriza por involución uterina, eyección láctea y restauración de la fertilidad.^{49,51}

Participación de prostaglandinas en el parto

Las prostaglandinas son moléculas de lípidos con variadas acciones similares a las hormonas. En el parto, juegan un papel prominente en la contractilidad, relajación e inflamación del miometrio. Las prostaglandinas interactúan con una familia de ocho receptores acoplados a proteína G diferentes, varios de los cuales se expresan en el miometrio y el cuello uterino.⁵¹

Los cambios fisiológicos que involucran vías inflamatorias ocurren en los órganos reproductivos antes del parto, incluso en partos a término se pueden detectar signos clínicos de infección. Cambios hormonales hacia el final del embarazo induce la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, IL-1 β) en el tejido, que a su vez inicia la producción de prostaglandinas en el miometrio, que conduce a la contracción del útero.^{51,53}

Durante el embarazo, el transporte de prostaglandinas del amnios a los tejidos maternos está limitado por la expresión de las enzimas inactivantes, la prostaglandina deshidrogenasa (PGDH) en el corion.⁵¹ La expresión de esta enzima se regula de manera positiva durante el embarazo en el útero y el cuello uterino, lo que proporciona la capacidad de inactivar con rapidez las prostaglandinas.^{51,52}

Durante el parto, los niveles de PGDH disminuyen, y las prostaglandinas derivadas del amnios pueden influir en la rotura de la membrana y la contractilidad uterina. La activación decidual involucra el metabolismo de la progesterona local y concentraciones más altas de receptores de prostaglandinas, mejorando así las acciones de la prostaglandina uterina y la producción de citocinas.^{51,52,53}

Por tanto, las respuestas miométricas a las prostaglandinas provienen del equilibrio entre la síntesis de prostaglandinas frente al metabolismo. Es posible que las prostaglandinas contribuyan a la relajación del miometrio en una etapa del embarazo y a las contracciones del miometrio después del inicio del parto.^{51,52}

En consecuencia, se plantea la hipótesis de que las prostaglandinas regulan los eventos que conducen al parto. Es probable que el amnios sea la principal fuente de prostaglandinas de líquido amniótico, y tenga un papel fundamental en la activación del parto.^{51,52}

En la actualidad se emplean diferentes medios de inducción artificial del trabajo de parto, que provienen de derivados de las moléculas o de las condiciones fisiológicas observadas en el parto. Se deben mencionar en primer lugar los derivados de la oxitocina y las prostaglandinas como la PGE2 (misoprostol, dinoprostona, prostaglandina intravenosa).⁵²

3.2.7.2 Bajo peso al nacer

El bajo peso al nacer es un problema de salud pública en todo el mundo, entre las consecuencias se presenta la morbilidad fetal y neonatal, las deficiencias en el desarrollo cognitivo y el aumento del riesgo de enfermedades crónicas en etapas posteriores. La Organización Mundial de la Salud (OMS) registra una prevalencia de 10.8% de los recién nacido en América Latina.^{54,55,56}

Clasificación de bajo peso al nacer:

- Bajo peso al nacer: menor a 2500 gr.
- Muy bajo peso al nacer: menor a 1500 gr.
- Extremadamente bajo peso al nacer: menor a 1000 gr.^{55,56,57}

Crecimiento intrauterino y periodontitis

El crecimiento intrauterino es determinado por el aporte de oxígeno y nutrientes al feto en gestación, siendo un fenómeno continuo de crecimiento físico y consumo energético. Después de las 12 semanas, el crecimiento es constante alcanzando el 50% de la talla a la mitad del tiempo de gestación, es entonces cuando se acelera el aumento de peso. El desequilibrio entre el aporte y los requerimientos casi siempre ocurre a partir del tercer trimestre, cuando las necesidades fetales son mayores.⁵⁶

La capacidad de los patógenos periodontales y de sus factores de virulencia para difundirse e inducir tanto a nivel local como sistémico la respuesta inflamatoria en el huésped, conduce a la hipótesis de que la periodontitis puede tener consecuencias más allá de los tejidos periodontales. Los mediadores proinflamatorios, endotoxinas y sustancias bacterianas pueden afectar a la unidad fetoplacentaria, a través de la circulación sanguínea.^{58,59}

Collins et al., sugieren que los incrementos en PGE2 y TNF- α , observados en la periodontitis, parecen determinar la magnitud de la respuesta del crecimiento fetal.⁶⁰

El normal intercambio de micronutrientes entre la madre y el feto se efectúa por transferencia placentaria, principalmente en las últimas semanas de gestación. La integridad estructural de la placenta es vital para el ciclo normal de crecimiento, por lo que el daño tisular a la placenta puede contribuir al retraso del crecimiento fetal con posible bajo peso al nacer.^{56,59}

El desarrollo del sistema inmune se inicia alrededor de la sexta semana de gestación y su maduración ocurre dentro del útero. Los tejidos linfoides (timo, bazo y ganglios linfáticos) se afectan de manera más grave cuando el bajo peso es secundario a desnutrición materna. Siendo éstos los sitios de producción de linfocitos T, el producto con BPN tendrá menos linfocitos T al nacimiento e incluso durante los años futuros, a diferencia de los prematuros que nacen con similar deficiencia, pero que rápidamente alcanzan la normalidad. Esta inmunidad celular afectada, propia de los productos con BPN, les confiere especial predisposición a las infecciones.⁵⁶

La combinación de los mediadores de la inflamación junto con el aumento de la concentración hormonal puede llegar a constituir un factor de riesgo para la integridad de la unidad fetoplacentaria.⁵⁹

En 1996, Offenbacher et al., proporcionan evidencia inicial de que la enfermedad periodontal en mujeres gestantes es un factor de riesgo significativo para prematuros de bajo peso al nacer.⁶¹

3.2.8 Cambios hormonales en el periodonto

Los cambios hormonales se generan cuando el lóbulo anterior de la hipófisis secreta la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) que generan la maduración del óvulo y regulan la producción de estrógenos y progesterona.³²

Como se ha mencionada la periodontitis es una inflamación inducida por biofilm, sin embargo, se ve agravada por el aumento en los niveles de hormonas sexuales durante el embarazo. Se ha sugerido que el estrógeno y la progesterona pueden aumentar la proporción de microbioma en el periodonto principalmente de *P. intermedia*.⁴⁵

Estos cambios aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos facilitando la entrada de agentes patógenos orales (*P. gingivales*, *F. nucleatum*) y mediadores de la inflamación al torrente sanguíneo, provocando la posible diseminación sistémica y produciendo inflamación e infección de la placenta.^{7,19}

La acción celular de las hormonas sexuales femeninas se explica en 2 teorías:

→ Altera la efectividad de la barrera epitelial a la invasión bacteriana.

La alteración de los niveles hormonales puede provocar la pérdida de la homeostasis del periodonto facilitando la entrada a microorganismos. La encía posee receptores para progesterona y estrógenos, los altos niveles de estas hormonas modulan la respuesta inflamatoria ante agresiones bacterianas.

→ Afecta la reparación de colágeno, limitando la capacidad de remodelación del ligamento periodontal.^{32,45}

Los principales efectos de la relación estrógeno-progesterona sobre el periodonto son:

- Disminución de la queratinización y aumento del glucógeno epitelial que reducen la eficacia de la barrera epitelial
- En la vascularización gingival potencializan el aumento de edema, eritema, exudado y hemorragia.
- Proliferación celular en sangre
- Incrementa la fagocitosis de polimorfonucleares (PMN)
- Inhibe la quimiotaxis de PMN
- Inhibe las citocinas proinflamatorias
- Estimula la proliferación de fibroblastos en encía.^{13,32,62}

El cambio en los niveles de estrógeno altera la respuesta inflamatoria del huésped frente a infecciones bacterianas, modificando las manifestaciones clínicas de la periodontitis.¹³ Los cambios hormonales no pueden desarrollar periodontitis en ausencia de microorganismos patógenos, sin embargo, al estar presente la enfermedad, el embarazo puede mantener y exacerbar el proceso patológico.⁴⁶

3.2.9 Microbioma placentario y bacterias patógenas orales

La placenta tiene un microbioma único que está especialmente relacionado con el microbioma oral. Las bacterias orales no tienen circulación sistémica constante, sin embargo, actividades diarias como cepillado dental, uso de hilo dental o tratamientos como raspado y alisado radicular podrían provocar bacteriemia. Así, la unidad fetoplacentaria queda expuesta a bacterias orales que pueden trasladarse a la placenta. Swati y col. informaron que patógenos orales como *P. gingivalis* fueron detectados en el tejido coriónico de embarazadas de alto riesgo. Katz y col. Identificaron antígenos *P. gingivalis* en tejidos placentarios sin riesgo.¹⁹

3.2.10 Relación entre periodontitis y efectos adversos en el embarazo

Estudios epidemiológicos sugieren que la enfermedad periodontal gestacional está asociada a riesgos adversos en el embarazo, incluyendo el parto pretérmino, la restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacer y preeclampsia.¹⁹

La periodontitis desencadena una respuesta inflamatoria local, generando un infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares, monocitos, linfocitos B y linfocitos T, liberación de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) y prostaglandina E2, que al entrar al torrente sanguíneo pueden alcanzar el útero y atravesar la barrera placentaria fetal.⁶³

El trabajo de parto está controlado por señales inflamatorias, a medida que avanza el embarazo la PGE2, TNF- α e IL-1 aumenta a niveles críticos, induciendo la ruptura del saco amniótico, seguida del comienzo de las contracciones uterinas y el parto. Este proceso se autorregula hasta el noveno mes, pero puede ser modificado por estímulos externos como la periodontitis cuya respuesta inflamatoria podría inducir la labor de parto.⁶³ La inflamación dentro de los tejidos gestantes (miometrio, cuello uterino, decidua y membranas fetales) debida a una infección intraamniótica es un detonante clave para el parto, ya que se opone a la acción relajante de la progesterona.^{49,53}

Mecanismos de periodontitis para efectos adversos en el embarazo

La periodontitis es una fuente potencial de infección e inflamación sistémica que puede afectar negativamente la unidad fetoplacentaria (miometrio, membranas fetales, líquido amniótico, placenta) y propiciar algún efecto adverso en el embarazo.⁴⁵

La periodontitis se asocia a APO por medio de dos vías biológicas:

→ Mecanismo directo

Translocación de patógenos periodontales a la unidad fetoplacentaria. A través de la diseminación hematogena o a través del tracto genitourinario. Las especies bacterianas más relacionadas a resultados adversos en el embarazo son

Fusobacterium nucleatum, *Campylobacter rectus*, *Porphyromonas gingivalis* y *Bergeyella sp.* La bacteriemia se define como el tránsito, intermitente o continuo de bacterias viables en el torrente sanguíneo. En periodontitis la microbiota patógena subgingival se localiza en íntimo contacto con el epitelio ulcerado de las bolsas periodontales, lo que hace posible la translocación de bacterias patógenas al torrente sanguíneo.

La ruta más probable para diseminación de la bacteriemia dental es la transmisión hematológica para llegar a la unidad fetoplacentaria y causar una infección intrauterina aguda.^{19,45,49,53,61,64,65}

→ Mecanismo indirecto

Al final del embarazo se presentan cambios hormonales normales que inducen la liberación de citocinas (IL-6, IL-8, IL-1) proinflamatorias que inicia la producción de PG en el miometrio, provocando las contracciones uterinas. El efecto de mediadores inflamatorios locales producidos en tejido periodontal que afecta directamente en la unidad fetoplacentaria o circulan al hígado y aumenta la inflamación sistémica que impactará la unidad fetoplacentaria.^{19,45,49,53,64}

En 2012, se concluye que la evidencia más sólida proviene del mecanismo directo, con la diseminación hematológica de microorganismos que en respuesta generarán una inflamación inmune en la unidad fetoplacentaria.^{19,49,53}

Es por ello, que durante el embarazo es de suma importancia el diagnóstico de periodontitis en mujeres embarazadas, para prevenir cualquier tipo de efecto adverso.

3.2.11 Características clínicas para periodontitis

Las características clínicas tempranas de gingivitis incluyen cambio de color, textura e hinchazón de la encía marginal, sangrado al sondaje y pseudobolsas. Ante la presencia de periodontitis los signos incluyen pérdida de inserción, profundidad de sondaje mayor a 3 mm, recesión de la encía marginal, pérdida ósea horizontal o vertical, movilidad dental y pérdida de órganos dentarios.^{10,66}

Según la clasificación de 2018 por la Academia Americana de Periodontología y la Federación Europea de Periodontología, la etapa inicial de periodontitis debe determinarse con la evaluación del sondeo periodontal y pérdida de inserción (CAL). Los estadios o etapas se determinan según la gravedad y el alcance de la enfermedad, mientras que la calificación indica el grado de progresión, la capacidad de respuesta a la terapia convencional y el potencial impacto al estado sistémico.⁶⁷

- Salud periodontal: periodonto intacto, encía clínicamente sana, ausencia de pérdida ósea, periodonto reducido, pacientes que padecieron periodontitis y actualmente no está activa. Diferenciando la gingivitis en presencia de sangrado gingival.
- Periodontitis: Pérdida de inserción ≥ 3 mm en dos o más dientes no adyacentes, pérdida ósea radiográfica, presencia de bolsas periodontales y sangrado gingival.³⁴

La clasificación de 2018 considera también la severidad, complejidad de manejo, tipo de pérdida de inserción, profundidad al sondeo, involucración de furca, movilidad dental, número de dientes perdidos, extensión, progresión y factores de riesgo.⁹

3.2.12 Clasificación de enfermedad periodontal

La clasificación de las enfermedades y condiciones periodontales de la Academia Americana de Periodoncia (AAP) de 1999, comprende ocho categorías, que se basan principalmente en las características fisiológicas del paciente y la etiología de la enfermedad, clasificando en grados de severidad en base al nivel de pérdida de inserción.⁸

La Academia Americana de Periodontología y la Federación Europea de Periodontología publicaron en 2018 la nueva Clasificación de la enfermedad periodontal y periimplantar. Destacando la recategorización de la periodontitis, un

apartado para la salud periodontal y trastornos gingivales, otro para manifestación periodontal de enfermedades sistémicas, y uno para las enfermedades y condiciones periimplantaria.^{9,34,67}

Dentro de la periodontitis, considera cuatro estadios de gravedad basándose en la pérdida de inserción, radiográfica y dental, así como, cuatro estadios de complejidad contemplando la profundidad de sondaje y el tipo de pérdida ósea, al igual, extensión, distribución, y tres grados de evolución de la enfermedad y factores modificantes.^{9,34,67}

3.2.14 Tratamiento periodontal

El tratamiento periodontal tiene como objetivo detener el avance de la enfermedad y establecer la funcionalidad, evaluando el compromiso sistémico del paciente, para lograrlo se ha dividido en 4 fases de atención:^{68,69,70}

→ Fase I: Higiénica o terapia básica.

Procedimientos dirigidos a eliminar la etiología microbiana y los factores que contribuyen a su desarrollo. Incluye, además de higiene bucal, el raspado y alisado radicular:^{68,69,70,71}

- Eliminación de cálculo supra y subgingival.
- Obturación de lesiones cariosas.
- Restauración de obturaciones defectuosas, desbordantes o mal adaptadas.
- Tratamiento a áreas de impactación.
- Trauma oclusal.
- Extracción de OD con mal pronóstico.
- Uso de agentes microbianos.
- Remoción de prótesis inadecuadas.^{70,71}

En caso de tener éxito, la fase I puede solucionar el problema periodontal del paciente o prepararlo para la fase II.⁷⁰

→ Fase II: Quirúrgica.

Su principal objetivo es la preservación del periodonto por la eliminación de la bolsa periodontal, al crear acceso para el desbridamiento profesional correcto de la superficie radicular infectada y establecer una morfología gingival que facilite el autocontrol del biofilm por parte de paciente, pretendiendo la mejora del pronóstico individual de cada diente.^{68,69,70}

Busca mejorar los parámetros clínicos al reducir la infección y detener la pérdida de inserción, puede ser necesario emplear el uso de antibióticos y antisépticos. Al eliminar el estímulo, el sistema inmune tiene la capacidad de regularse progresivamente y permitir la cicatrización.²⁵

→ Fase restaurativa o correctiva.

Si la higiene es buena, desapareció la inflamación y se restablece un surco normal, se coloca al paciente en un sistema de control periodontal permanente, y se inicia el restablecimiento de la función y la estética.^{68,71}

→ Fase de mantenimiento.

Consta de técnicas de higiene, que ayuden al mantenimiento periodontal. Los puntos que se deben revisar constantemente son:^{4,68,71}

- Presencia de placa sub o supragingival.
- Inflamación clínica.
- Hemorragias, profundidad de surco, movilidad.
- Raspado simple o raspado subgingival regular de bolsas periodontales cada 3 meses.^{4,71}

La recolonización bacteriana es inmediata y gradual, por ello, debe existir un esfuerzo constante, con guía profesional para el mantenimiento del éxito del tratamiento.⁷⁰

Atención odontológica durante el embarazo

Una infección periodontal tratada durante el embarazo reduce el riesgo de parto prematuro o bajo peso al nacer. El objetivo del tratamiento es minimizar la potencial respuesta inflamatoria exagerada al biofilm y evitar un tratamiento

quirúrgico. El periodo más adecuado para llevar a cabo cualquier abordaje dental es el segundo trimestre del embarazo. La forma básica de tratamiento implica desbridar o eliminar la placa dental y el cálculo supra y subgingival, reduciendo factores de riesgo como técnicas de higiene, cambios de dieta cariogénica, limpieza profesional cada 6 meses.^{7,72}

Una vez que el aspecto clínico y la pérdida ósea sean evidentes, el tratamiento se enfocará en controlar la inflamación, detener la progresión de la enfermedad y crear las condiciones que ayuden a la paciente a mantener una dentición sana, funcional y cómoda a largo plazo.⁷

Atención odontológica por trimestre gestacional:

1. El primer trimestre se considera el periodo más crítico de la gestación debido a la odontogénesis, por lo tanto, la atención debe limitarse a tratamiento urgente o de emergencia.
2. Segundo trimestre, menor riesgo de pérdida del embarazo y la organogénesis ha sido completada. Se debe proporcionar un tratamiento odontológico para el control de enfermedades orales y patologías urgente. Está indicado el raspado, curetaje y pulido de ser necesario.
3. Tercer trimestre, la opción más segura es retardar el tratamiento postparto, de ser necesario es mejor la atención durante la primera mitad del trimestre.

La presencia de infección aguda justificara la intervención en cualquier mes de embarazo.^{70,73}

El tratamiento periodontal durante el segundo y tercer trimestre de embarazo reducen significativamente en número y proporción los patógenos periodontales y brindan una mejora clínica de los tejidos periodontales.^{64,72,74}

En base a los temas revisados, se establece la teoría sobre relación entre periodontitis y su participación en la causalidad de efectos adversos en el embarazo, radicando en la importancia para el odontólogo general poseer el conocimiento de esta correlación, para trasladarlo a la práctica clínica y de esta

forma poder ayudar a la población en riesgo de manera oportuna, haciendo hincapié en la importancia de la prevención y el control de la enfermedad en etapas tempranas para prevenir una posible complicación durante el periodo de gestación. De la misma forma, invitar al odontólogo al estudio de la atención especializada para la mujer gestante en cada etapa, para reducir la gravedad de cualquier patología que pudiera presentarse durante este periodo dando atención de calidad.

El presente estudio se llevó acorde con la metodología internacional PRISMA, para revisiones sistemáticas, por tal motivo, se incluye un capítulo sobre fundamentos y marco conceptual de las revisiones sistemáticas y metaanálisis, con el propósito de que se contextualice la lectura con dicho enfoque, concluyendo con las revisiones sistemáticas publicadas sobre el tema para precisar el vacío del conocimiento.

3.3 DECLARACIÓN PRISMA

Ante la aparición constante y creciente de nueva información publicada sobre las ciencias biomédicas que acreditan terapias, tratamientos o relaciones patológicas que avalan su uso, nace la odontología basada en la evidencia, definida por la Asociación Dental Americana como una aproximación a la salud oral que requiere la integración juiciosa de evaluaciones sistemáticas de evidencia científica clínicamente relevante, en relación al estado e historia médica y odontológica del paciente, considerando tanto la experiencia clínica del dentista como las necesidades y preferencias del paciente. Para responder a esta necesidad la revisión sistemática (RS) tiene el fin de ser una herramienta práctica en la toma de decisiones clínicas, gracias a la compilación de información actual.⁷⁵

La declaración Quality of reporting of metaanalysis (QUOROM) de 1999, siembra el precedente para establecer las normas que mejoren la calidad metodológica de los metaanálisis (MA), incluyendo 18 ítems de comprobación estructural. QUOROM es una guía de recomendaciones para la presentación de MA con la

finalidad de que los autores proporcionen toda la información esencial para interpretar y utilizar adecuadamente los resultados de un metaanálisis.^{76,77,78}

En 2009 se publicó la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), una actualización y ampliación de QUOROM. Un extenso documento que detalla la explicación o justificación de 27 ítems propuestos, y la elaboración de cada uno. (Cuadro 2)^{77,78}

PRISMA incorpora varios aspectos conceptuales y metodológicos relacionados con la metodología de las RS. Los autores de PRISMA han adoptado las definiciones de la Colaboración Cochrane. Según esta, el MA (síntesis cuantitativa de resultados) sería solamente una parte, deseable pero no siempre posible, de un proceso más amplio conocido como revisión sistemática. Por otro lado, PRISMA tiene una aplicabilidad más amplia que su predecesor QUOROM, ya que no se limita solamente a los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, sino que también es útil para las revisiones de otro tipo de estudios.⁷⁷

Cuadro 2. Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). Fuente: Urrútia, 2010.

Número	Sección/Tema	Ítem
1	Título	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.
2	Resumen estructurado	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.
3	Fundamento	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.
4	Objetivos	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).
5	Protocolo y registro	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.

6	Criterios de admisibilidad	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.
7	Fuentes de información	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.
8	Búsqueda	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.
9	Selección de estudios	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).
10	Proceso de recopilación de datos	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.
11	Elementos de datos	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.
12	Riesgo de sesgo en estudios individuales	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.
13	Medidas de síntesis	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).
14	Síntesis de resultados	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.
15	Riesgo de sesgo en todos los estudios	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).
16	Análisis adicionales	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron preespecificados.

17	Selección de estudios	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.
18	Características del estudio	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.
19	Riesgo de sesgo dentro de los estudios	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado.
20	Resultados de estudios individuales	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un <i>forest plot</i> .
21	Síntesis de resultados	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.
22	Riesgo de sesgo en todos los estudios	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios.
23	Análisis adicional	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión).
24	Resumen de las pruebas	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).
25	Limitaciones	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).
26	Conclusiones	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.
27	Financiamiento	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.

3.4 REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Las revisiones sistemáticas (RS) son investigaciones científicas que realizan un análisis crítico de estudios originales primarios orientados a responder una pregunta científica específica, bajo un proceso protocolizado, observacional y retrospectivo.^{75,76,79,80} Constituyen una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible, incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales e identificar vacíos del conocimiento donde sea necesario realizar investigación. Son imprescindibles para la práctica de una medicina basada en la evidencia y una herramienta fundamental en la toma de decisiones médicas.⁷⁶

La RS sintetiza los resultados de investigaciones primarias con estrategias que limitan el riesgo de sesgo y el error aleatorio. Incluyendo:

- La búsqueda sistemática de todos los artículos relevantes.
- Selección mediante criterios explícitos y reproducibles de los artículos que serán incluidos.
- La descripción del diseño y la ejecución de los estudios originales, la síntesis de datos y la interpretación de los resultados.⁷⁶

La RS puede ser cualitativa cuando los resultados de los estudios originales no son compatibles estadísticamente o cuantitativa (MA), cuando usan un método estadístico para comparar los resultados de uno o más estudios. El término más fue introducido por Glass en 1976, como un análisis estadístico de una amplia serie de análisis de resultados de estudios individuales con el objeto de integrar sus hallazgos.^{76,79}

Un metaanálisis no puede realizarse sin una previa revisión sistemática. La RS debe tener un protocolo previo a su realización, ayudando a fijar los métodos adecuados que se aplicaran en la revisión, y evitando tomar decisiones en base a los resultados que generen un sesgo. El registro internacional de revisiones sistemáticas es Cochrane y PROSPERO.⁷⁶

3.4.1 Tipos de revisión sistemática

- Intervención. Evaluación de una pregunta de efectividad que involucra estudios experimentales o cuasi experimentos.
- Métodos diagnósticos. Incluye estudios de corte transversal, casos y controles, cohortes, en general estudios observacionales, para determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y/o razón de probabilidad
- Factor de riesgo o pronóstico. Responde a una pregunta de riesgo, utilizando estudios observacionales, analíticos y experimentales.
- Efectos adversos. Determina la frecuencia de los efectos adversos y compara su presencia entre ambos grupos. Incluye estudios experimentales y observacionales.
- Revisión de revisiones. Síntesis de la evidencia basada en múltiples RS.
- En red. Compara múltiples intervenciones de diferentes estudios, de manera directa e indirecta.⁸⁰

3.4.2 Etapas de una revisión sistemática

Definición de la pregunta de interés

El proceso de un RS comienza con el planteamiento de una pregunta clínica específica y estructurada en el contexto de interés.^{75,76}

La pregunta debe ser clara y precisa, orientada a outcomes clínicamente significativos para el paciente y debe estar conformada por cinco elementos esenciales:⁷⁵

- Población: determinado de la población según factores como: edad, sexo, raza o la presencia de una condición especial de interés.
- Intervención: procedimiento que se desea estudiar.
- Comparación: intervención o ausencia de esta con la que se comparará.
- Outcome: evento clínico o desenlace de la intervención.
- Tipo de estudio: ensayos clínicos aleatorizados, transversales, casos y controles, cohorte, etc.^{75,80,81}

Lo anteriormente mencionado corresponde al enfoque PICO y permite estructurar de manera correcta la pregunta y definir los conceptos con los que se realizará la búsqueda.^{75,79,82}

Criterios de inclusión y exclusión

Con una pregunta de interés delimitada, se definen los criterios de elegibilidad y el tipo de estudios incluidos establecido la relevancia de estos.^{75,76}

Se deben señalar las características de los estudios para ser incluidos o excluidos, pueden exponerse los siguientes aspectos relevantes: el tipo de diseño metodológico del estudio, el tamaño de las muestras de cada estudio, el tipo de tratamiento tanto experimental como de control, el año de publicación del estudio y sobre todo, que describa con suficiencia las características de los pacientes o las unidades de observación, así como los resultados obtenidos con las escalas y las unidades de medición que fueron utilizadas.⁷⁹

Búsqueda de información

La presencia de errores en la extracción de datos puede invalidar los resultados de la RS. Por ello, es importante conseguir la mayor cantidad de estudios primarios sobre el tema, para minimizar el riesgo de sesgo y error aleatorio al no tener una muestra representativa.⁷⁶

Secundariamente debemos decidir qué idiomas y revistas incluiremos en nuestra revisión, y posteriormente seleccionar las bases de datos que utilizaremos, ya sea bases electrónicas (MedLine, PudMed, BVS, SCOPUS, etc.), bases de datos no indexadas (AMED, BIOSIS, CINAHL), búsqueda manual en revistas, registros de estudio, con expertos en el tema o la inclusión de estudios no publicados conocidos como "literatura gris".^{75,76,80,81}

La identificación de artículos potenciales se basa en la estrategia de búsqueda clara y reproducible que debe ser incluida en la publicación con el objetivo de garantizar su reproducibilidad, debido a que cada base de datos tiene su estructura particular y utiliza criterios indexados y palabras clave. Es recomendable

emplean términos “MeSH” (Medical subject headings) un índice específico de vocabulario controlado, que reúne diferentes términos que se refieren al mismo concepto en la literatura.^{75,76,80} Y la implementación de operadores booleanos, AND para conectar palabras clave, OR para ampliar la búsqueda, y NOT para su limitación.⁸²

La búsqueda exclusiva en bases de datos electrónicas podría no ser óptima, por lo que se recomienda incluir la “literatura gris” para obtener una muestra representativa, debe ser realizada a lo menos por dos participantes independientes, de manera que sea un proceso lo más objetivo posible y se disminuya al máximo la posibilidad de sesgos.⁷⁵

Selección de estudios

La selección inicial se realiza en base a los resúmenes y títulos de la información disponible, por dos revisores independientes para aumentar la fiabilidad del proceso. Para casos en que haya discrepancias entre los dos revisores respecto a la inclusión de cierto artículo, se nombra a un tercer investigador, quien arbitrariamente tomara la decisión final.^{75,76,80}

Una vez definidos, se analizan en su totalidad y por completo los artículos seleccionados y se realiza una selección final a través de criterios de inclusión que permiten analizar críticamente los artículos y así obtener los que respondan claramente la pregunta clínica planteada anteriormente.⁷⁵

Todo el proceso de selección debe reportarse en un diagrama de flujo, que especifique los artículos identificados en cada fase, así como los eliminados y las causas.^{75,76} Con este motivo PRISMA nos brinda un diagrama de flujo detallado e informativo, que parte desde el inicio del proceso (los registros o las citas identificados en las búsquedas realizadas en cada una de las diferentes bases de datos u otras fuentes utilizadas), continúa por el número total de registros o citas únicas una vez eliminados los duplicados y termina con los estudios individuales incluidos en la síntesis cualitativa (RS) y cuantitativa (MA). También establece la

diferencia en cada etapa del proceso entre los registros o las referencias bibliográficas (resultado de estrategias de búsqueda electrónica), los artículos a texto completo (artículos para decidir con seguridad acerca de su elegibilidad o no) y los estudios individuales. (Figura 8) ^{76,77}

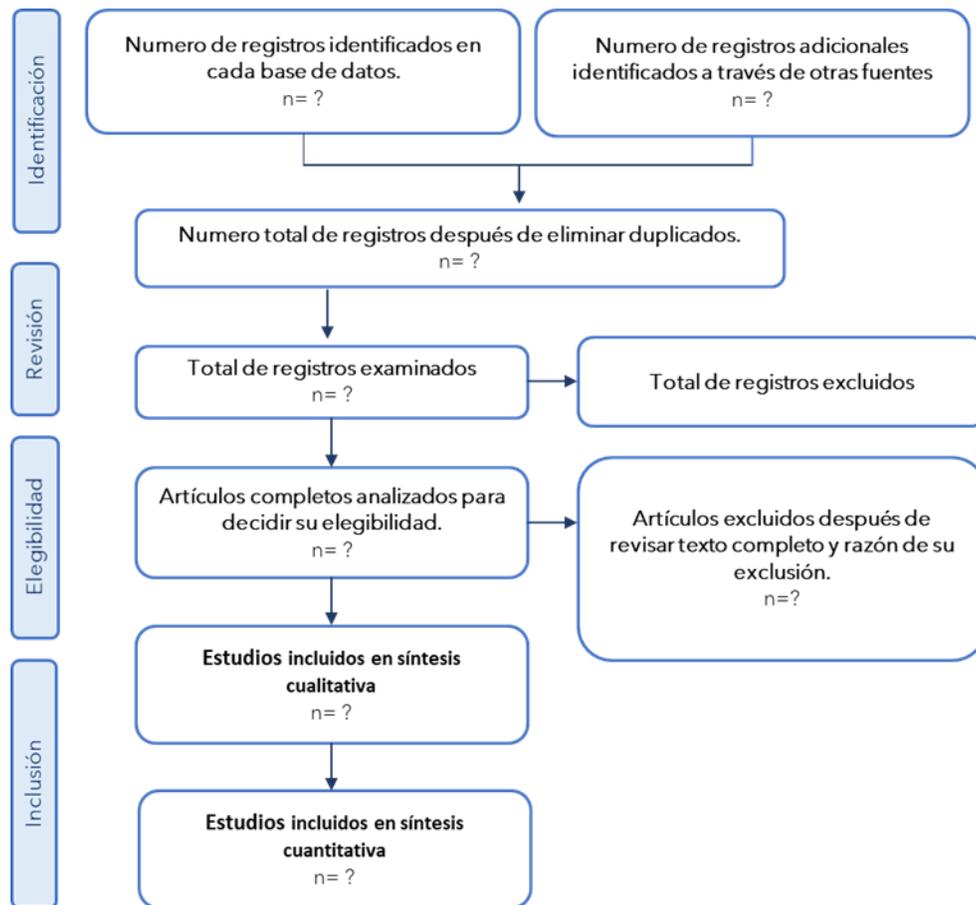


Figura 8. Ejemplo de diagrama PRISMA. Fuente: Urrútia, 2010.

Extracción de datos

La información para extraer de los estudios primarios se debe haber consensado durante la fase de diseño de estudio. Debe permitirnos aceptar o rechazar la hipótesis de dicho estudio. La extracción de datos suele incluir: ⁷⁶

- Información sobre los pacientes, intervención de interés, intervención control y diseño de estudio.
- Información sobre los resultados.

Extracción de los resultados definido por la variable de interés, puede ser:

- a. Variable dicotómica. Reportada como número de muestra o porcentaje.
- b. Variable continua. Expresado en una medida de asociación o impactos: riesgo relativo, reducción absoluta del riesgo, razón de ventaja (odds ratio) o tasa de riesgo (hazard ratio), la información de interés será registrada como media y desviación estándar.⁷⁶

Evaluación de la calidad metodológica

Es importante el registro de escalas o criterios preestablecidos para definir la validez de los estudios. La evaluación de la calidad de los estudios individuales que se incluyen en las revisiones sistemáticas es necesaria para limitar los sesgos, formarse una idea más precisa de las potenciales comparaciones y guiar la interpretación de los resultados.^{75,79} Las conclusiones de la revisión sistemática podrán ser válidas en la medida en que los estudios que la componen sean confiables.⁷⁵

Esta evaluación clasificará los estudios como alto riesgo, bajo riesgo o riesgo no claro. La calidad de los estudios no experimentales puede realizarse por diferentes métodos de evaluación: para los estudios clínicos aleatorizados la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo, para estudios observacionales Newcastle-Ottawa, ROBINS-1.^{80,81}

Análisis de resultados

La presentación resumida de los resultados de los artículos seleccionados mediante la metodología sistemática, son por sí mismos una RS cualitativa. La combinación de resultados mediante un método estadístico constituirá el MA.

El MA consiste en una media ponderada, obtenida del análisis de dos o más estudios similares, que midan la misma variable de resultado. Existen dos modelos para el análisis estadístico:

- Modelo de efectos fijos. Asume que el efecto del tratamiento es constante en todos los estudios. Solo hay una fuente de variabilidad.

→ Modelos de efectos aleatorios. Asume una distribución al azar en los resultados de los estudios. Introduce una segunda fuente de variabilidad entre estudios.⁷⁶

Existen programas estadísticos como GRADE, Stata y Review Manager (RevMan), un software estadístico creado por Cochrane para la realización de RS y MA. Permite el desarrollo de diagramas y gráficos de alta calidad.⁸⁰

Heterogeneidad

La heterogeneidad permite evaluar qué tan similares son los estudios incluidos en la RS, es decir, por diferencias en diseño empleado, en los métodos para recolectar información o en las características de la población de estudio, el efecto de la intervención es diferente entre ellos.^{76,80} Una variabilidad muy grande puede deberse a variabilidad clínica (referida a diferencias en las características de la población, en los tipos de intervenciones, en los cuidados recibidos por el grupo de comparación, o en las mediciones de los desenlaces) y/o a variabilidad metodológica (referida a las diferencias en el diseño y en la ejecución).⁸¹

La prueba de homogeneidad se puede realizar mediante la prueba de chi cuadrado. Si el resultado de esta prueba no es significativo, se interpretará como que los distintos estudios son homogéneos y por lo tanto se pueden combinar. Si, por el contrario, la prueba resulta significativa ($p < 0.01$), llega a la conclusión de que los estudios son heterogéneos y no combinables entre sí.⁷⁷

El uso del estadígrafo I^2 para cuantificar la heterogeneidad, indica el porcentaje de la variabilidad observada en el efecto de la intervención que se debe a heterogeneidad y no al azar. Considerando, 25% poca heterogeneidad, 50% moderada heterogeneidad y 75% alta heterogeneidad.^{76,80}

Análisis de sensibilidad y análisis de subgrupos

Determina si la estimación es robusta o sólida. El análisis de sensibilidad determina si la medida de resumen del efecto está influenciada por cambios en la asociación

y por las decisiones asumidas en el protocolo para las combinaciones de los datos. Cuando el intervalo de confianza es mayor y registra mayor variabilidad entre los estudios combinados, se recomienda hacer un análisis de subgrupos, dividiendo los estudios comparados en base a características similares entre ellos que faciliten su comparabilidad. Debe reducirse al mínimo el número de análisis de subgrupos porque pueden encontrarse diferencias únicamente por azar.^{76,81,83}

Presentación de resultados

Los resultados deben presentados en forma gráfica, mostrando los datos de los estudios individuales junto a su peso estadístico en relación con intervalos de confianza y al error estándar de la media.⁷⁵ Estos datos son graficados en un forest plot que relaciona los hallazgos de cada estudio con la medida de resumen obtenida, en el cual se pueden observar típicamente: (Figura 9)^{75,80,82}

- Identificador del estudio: autor, año de publicación, etc.
- Línea vertical de no efecto: el punto donde no existen diferencias entre los grupos que se están comparando.
- Estimador puntual y su intervalo de confianza al 95% de cada estudio
- Medidas de asociación utilizada y estimaciones puntuales exactas e intervalos de confianza de cada estudio en cifras.
- Test estadísticos y estadístico I^2 para evaluar la heterogeneidad.^{75,82,83}



Figura 9. Ejemplo de Forest plot. Fuente: Villasis-Keevr, 2020.

Tamaño del efecto

Indica la magnitud y dirección del efecto de una intervención, se representa de manera numérica junta a su intervalo de confianza (IC). El resultado de cada estudio se representa:⁸¹

→ Resultados dicotómicos. Solo admite dos alternativas, si o no, para su evaluación se utilizan medidas de efecto riesgo relativo (RR), razón de momios (RM) y razón de daño (HR, por sus siglas en inglés).

Su interpretación, si un RR/RM/HR es igual a 1, el riesgo de presentar el desenlace es similar en ambos grupos, indica no asociación. Si es mayor a 1, el riesgo de presentar el desenlace es mayor en el grupo A que en el grupo B. En caso de ser menor a 1, el riesgo de presentar el desenlace es menor en el grupo A que en el grupo B.^{77,81}

La RM de cada estudio se representa en el forest plot por un cuadrado (la medida resumen del tamaño del efecto) y con una línea horizontal (su intervalo de confianza es del 95%). El tamaño del cuadrado varía de acuerdo con la información en cada estudio individual y la longitud de la línea representa la incertidumbre o precisión del efecto de tratamiento de ese estudio. A una línea de mayor longitud, menor precisión el tamaño del efecto, probablemente por pequeño número de pacientes y menor poder para detectar pequeñas diferencias significativas. Si se realiza metaanálisis, la RM combinada se representa por un rombo, cuya diagonal horizontal representa su IC del 95%.^{77,81}

→ Resultados continuos: Se presenta con números, y para su evaluación se emplea diferencia de medias (DM) o diferencia de medias estandarizada (SDM). El valor de evaluación será "0", cuando el IC de una medida del efecto incluya al 0, no existirá una asociación estadísticamente significativa ente el grupo y el desenlace.⁸¹

Intervalo de confianza (IC)

Es importante preguntarse si los resultados de los estudios son similares u homogéneos y se pueden combinar entre sí.⁷⁷

Si los intervalos de confianza para los resultados de cada estudio (representados típicamente por líneas horizontales) no se superponen, esto indica que es probable que las diferencias entre los estudios sean estadísticamente significativas y no se podrán combinar porque probablemente las diferencias observadas no son explicadas por el azar.⁷⁷

Interpretación de resultados

Cada elemento del análisis estadístico de los artículos incluidos en la revisión, nos permite obtener conclusiones respecto a la información recopilada:

- El estimador global permite observar el resultado final de los estudios incorporados, favoreciendo una u otra intervención según el lado de la línea de no efecto en que se encuentre.
- Su intervalo de confianza permite establecer que tan exacto es el resultado y, por lo tanto, establece cierto grado de seguridad de dicho resultado
- El peso de cada uno de los estudios entrega la información sobre qué artículo incorporado tiene mayor valor según su tamaño.
- El test estadístico I^2 , de heterogeneidad utilizado permite observar que tan variables son los resultados de los estudios incorporados entre sí.⁷⁵

La interpretación implica una discusión que pueden ser de ayuda en la toma de decisiones, como la solidez de la evidencia, la aplicabilidad de los resultados o el balance entre los beneficios esperados y los posibles daños y costes de la intervención de interés. Con respecto a la solidez de la evidencia, un buen punto de partida o de destino para la sección de discusión de una revisión es abordar cualquier limitación metodológica importante de los estudios incluidos y de los métodos usados en la revisión que pueda afectar a las decisiones prácticas a

tomar. Además, la discusión sobre la consistencia de los hallazgos y su aplicabilidad, así como proponer recomendaciones para futuras investigaciones sobre el tema de interés.^{76,83}

3.5 REVISIONES SISTEMÁTICAS SOBRE LA RELACIÓN DE EP Y EFECTOS ADVERSOS EN EL EMBARAZO.

En la búsqueda de revisiones sistemáticas sobre el tema se registraron tres publicaciones en el que se relacionó la enfermedad periodontal con parto prematuro, prematuros de bajo peso al nacer, efectos adversos en el embarazo y la intervención del tratamiento periodontal durante el embarazo. Y una revisión de revisiones sistemáticas. (Cuadro 3)

Corbella et al.,⁸⁴ confirmaron a la enfermedad periodontal como un factor de riesgo para efectos adversos en el embarazo, al reportar RR 1.61(IC95% 1.33-1.75) para parto prematuro, 1.65(IC95%1.27-2.14) para bajo peso al nacer y 3.47(IC95% 1.34-8.80) para prematuros con bajo peso al nacer. Sin embargo, el índice de heterogeneidad mayor a 75% en las tres asociaciones indica un probable sesgo y poca confiabilidad, esto se atribuye a la definición de enfermedad periodontal utilizada por los estudios primarios.

Manrique-Corredor et al.⁸⁵ y Teshome et al.,⁸⁶ indican una asociación entre ambas variables, no obstante, no siguen una metodología adecuada para la creación de una RS y MA. Daalderop et al.,⁸⁷ en 2018 realizaron una revisión de RS en la que se acepta la relación entre la EP y los efectos adversos en el embarazo, sin embargo, las revisiones estudiadas carecen de marco metodológico y señalan la necesidad de nueva actualización en el tema.

La relación entre la enfermedad periodontal y los problemas adversos en el embarazo ha sido estudiada a través de los años en diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis, sin embargo, es necesario llevar a cabo una actualización del tema, que incluya estudios publicados en español y a la literatura gris, y con la

metodología recomendada para una RS, para tener un conocimiento más amplio y preciso en relación con la enfermedad periodontal en la embarazada.

Cuadro 3. Cuadro de revisiones sistemáticas sobre EP y efectos adversos en el embarazo.

Autor/Año	Objetivos	Palabras clave	Estrategia de búsqueda	Número de estudios analizados	Conclusiones
Manrique-Corredor EJ. et al. 2018 ⁸⁵	Evaluar la asociación entre periodontitis y parto prematuro en mujeres de edad fértil.	Infant, low birth weight, periodontal disease, periodontitis, pregnancy, premature birth	Estudios observacionales analíticos que evalúan la asociación entre periodontitis materna y parto prematuro, con o sin bajo peso al nacer.	20 metaanálisis de los cuales 16 artículos de caso y control, 4 estudios prospectivos de cohorte.	Las madres embarazadas con periodontitis duplican el riesgo de parto prematuro. Existe una falta de consenso internacional para el diagnóstico de periodontitis materna.
Teshome A. Yitayeh A. 2016 ⁸⁶	Resumir la evidencia sobre el impacto de la enfermedad periodontal en prematuros de bajo peso al nacer.	Low birth weight, periodontal disease, preterm birth, systematic review	2005 a 2015, estudios de texto completo en inglés.	10 estudios	La enfermedad periodontal puede ser uno de los posibles factores de riesgo de pretérmino bajo recién nacido con peso al nacer. Sin embargo, se deben realizar estudios más precisos con ensayo clínico aleatorizado con un período de seguimiento suficiente para confirmar la asociación.
Daalderop LA. Wieland BV. Tomsin	Evaluar si las diferencias en los resultados	periodontitis, gingivitis, maternal	No se aplicaron limitaciones con respecto a la	23 estudios	La asociación entre la enfermedad

<p>K. Reyes L. Kramer BW. Vanterpool SF. Been JV. 2018 ⁸⁷</p>	<p>adversos del embarazo que existen entre: 1) mujeres diagnosticadas con enfermedad periodontal en los 6 meses anteriores para o durante el embarazo y 2) mujeres sin enfermedad periodontal.</p>	<p>mortality, preeclampsia, preterm birth, low birth weight</p>	<p>fecha de publicación, publicación estado o idioma. La traducción fue buscada para cualquier revisión publicada en idiomas distintos al inglés.</p>		<p>periodontal y varios efectos adversos graves en el embarazo se han establecido para que comiencen investigaciones epidemiológicas y sistémicas en revisiones de esta área.</p>
<p>Corbella S. Taschieri S. Del Fabbro M. Francetti L. Ferrazzi E. 2016 ⁸⁴</p>	<p>Evaluar las enfermedades periodontales como un factor de riesgo independiente para los resultados adversos del embarazo.</p>	<p>Adverse pregnancy outcomes, meta-analysis, periodontal diseases, periodontitis, risk factor</p>	<p>Base de datos electrónica</p>	<p>22 estudios</p>	<p>Una asociación baja pero existente entre la periodontitis y los resultados adversos del embarazo.</p>

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades periodontales son infecciones bacterianas de las estructuras de soporte de los dientes, que provocan inflamación y destrucción del periodonto. Existe evidencia, de que este tipo de infección se asocia con enfermedad cardíaca, diabetes mellitus, infección respiratoria y resultados adversos del embarazo.

Durante el embarazo se generan una serie de cambios inmunológicos, hormonales y metabólicos que son esenciales para el desarrollo fetal normal y el parto exitoso. El aumento del nivel de progesterona y estrógeno en el plasma puede afectar la estructura periodontal a través de la interferencia en la composición de la microbiota y el sistema inmunológico materno, facilitando así la producción de mediadores proinflamatorios.

El parto prematuro y el bajo peso al nacer, son complicaciones del embarazo que pueden conllevar severas consecuencias. Con frecuencia, los niños nacidos bajo estas circunstancias arrastran secuelas de diversa gravedad, pudiendo incluso morir durante los primeros meses de vida. La importancia de la asociación de la enfermedad periodontal con los resultados adversos del embarazo se ha ido incrementando en los últimos años. En las revisiones sistemáticas y metaanálisis conocidas, se reconoce que las madres embarazadas con periodontitis duplican el riesgo de parto prematuro, sin embargo, afirman que existe una falta de consenso internacional para el diagnóstico de periodontitis materna. Otros estudios consideran que, hasta la fecha, no hay datos contundentes y significativos que relacionen la enfermedad periodontal y los efectos adversos del embarazo, ya que existe una baja relación entre ellos.

Si bien es cierto que existen revisiones sistemáticas sobre enfermedad periodontal y los efectos adversos en el embarazo, es necesario llevar a cabo una actualización del tema, que incluya estudios publicados en español y a la literatura gris, para

tener un conocimiento más amplio y preciso con relación a la enfermedad periodontal en la embarazada.

Pregunta de investigación

¿Es la enfermedad periodontal presente en la paciente embarazada, causal de parto prematuro y/o bajo peso del recién nacido?

Acorde al acrónimo:

P	POBLACIÓN	Embarazada
E	EXPOSICIÓN	Periodontitis, enfermedad periodontal
O	OUTCOME	Parto prematuro, bajo peso al nacer y/o efectos adversos en el embarazo.

5. OBJETIVO

Examinar la evidencia existente hasta septiembre del 2021, sobre la relación entre la enfermedad periodontal en la embarazada y el parto prematuro y/o bajo peso del recién nacido.

6. MATERIAL Y MÉTODO

La revisión sistemática se realizó con base en los lineamientos de PRISMA, por dos investigadores (CMH y JASG) de manera independiente, las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor (MASR) Las revisoras evaluaron el riesgo de sesgo o la calidad metodológica de cada uno de los estudios incluidos en la revisión utilizando la escala de Newcastle-Ottawa.

La síntesis cuantitativa de los datos se realizó mediante el software RevMan 5.4.1 para sintetizar las variables cuantitativas como RR/ RM y analizadas con el método de Mantel-Haenszel. La heterogeneidad se evaluó utilizando la prueba de I^2 .

6.1 Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda pretende identificar estudios que reporten la relación entre la enfermedad periodontal con parto prematuro y bajo peso al nacer. La búsqueda se realizó en las bases de datos: PubMed, Scopus, Science Direct, Web of Science, LILACS, SciELO, TesiUNAM y Google Scholar con la finalidad de incluir literatura gris para ampliar el panorama de información. Las palabras claves se definieron siguiendo el acrónimo PEO (Cuadro 4), adecuándose a bases nacionales e internacionales, utilizando los filtros de idioma (inglés y español), restringiendo la búsqueda a septiembre 2021 y realizando modificaciones que se adecuarán a cada base de datos. (Anexo1)

6.2 Criterios de inclusión y exclusión

Los artículos incluidos en la revisión sistemática cumplieron con los siguientes criterios:

- Tipo de estudio: casos y controles, cohorte y transversal.
- Exposición: estudios que incluyen mujeres embarazadas con enfermedad periodontal.
- Resultado: estudios que reporten cuantitativamente los casos que presentaron parto prematuro, bajo peso al nacer o parto prematuro con bajo peso al nacer.
- Medida de resultado: casos que presentan ambas variables de estudio (enfermedad periodontal y efectos adversos en el embarazo), parámetros de riesgo (RR, RM o RP).

Se excluyeron estudios que no cumplieran los criterios primarios, al igual, aquellos que no especificaron los criterios utilizados para el diagnóstico de enfermedad periodontal.

Cuadro 4. Palabras clave inglés y español acorde al acrónimo PEO.

P	Población	Embarazada	Pregnant Pregnancy
E	Exposición	Enfermedad periodontal Periodontitis	Periodontal disease Periodontitis
O	Outcome	Parto prematuro Recién nacido con bajo peso Efectos adversos en el embarazo	Preterm birth Low birthweight Adverse pregnancy outcomes

6.3 Selección de estudios

Los investigadores buscaron y seleccionaron de forma independiente los estudios en las diferentes bases de datos, siguiendo la pregunta de investigación y los criterios de inclusión establecidos.

Los resultados de la búsqueda de cada base de datos y la literatura gris se compararon entre sí a fin de evitar duplicados en los resultados. Posteriormente, fueron revisados con base en el título y resumen seleccionando los más relevantes para la revisión.

Los estudios seleccionados fueron recuperados en texto completo y revisados para comprobar que cumplieran con los criterios de inclusión. Se incluyeron a la revisión los estudios referidos en la revisión sistemática de Vamos CA, et.al. (2015) que no se identificaron durante la estrategia de búsqueda. El proceso de selección de estudios se reportó en un diagrama PRISMA, especificando cada parte de la selección.

6.4 Extracción de datos

Se realizó la extracción de datos de manera independiente en una base de datos Excel. Los datos de interés obtenidos de cada estudio incluido fueron: título, autor, año de publicación, tipo de estudio, características de la población estudiada, criterios para la evaluación de enfermedad periodontal, parto prematuro y bajo peso al nacer, muestra analizada, reporte de casos y controles, criterios de inclusión y exclusión de los participantes, los resultados de cada estudio se reportaron con media y desviación estándar, así como RM y RR ,su intervalo de confianza (95%), y su significancia estadística (valor de p).

6.5 Evaluación de la calidad

Los revisores de manera individual e independiente aplicaron la escala de Newcastle-Ottawa para la evaluación de calidad y riesgo de sesgo de cada uno de los estudios elegidos para la revisión en sus variantes de estudio: casos y controles, transversales y cohortes.

7. RESULTADOS

7.1 Búsqueda y selección de la literatura

El proceso de identificación y selección de estudios para la revisión sistemática se inició con la estrategia de búsqueda, identificando un total de 158 publicaciones relacionadas, 143 correspondiendo a la búsqueda en bases de datos nacionales e internacionales y 15 provenientes de la literatura gris. Dentro de los registros adicionales se incluyeron 7 que no fueron identificados durante la estrategia de búsqueda, sin embargo, fueron reportados en previas revisiones sistemáticas. Se procedió a realizar la eliminación de estudios duplicados, dejando un total de 143 estudios para analizar su elegibilidad en base al título y resumen, excluyendo así 91 publicaciones. Se llevó a cabo la recuperación de texto completo de 52 estudios y su posterior análisis. (Figura 10) Finalmente, 18 estudios se incluyeron en la síntesis cualitativa y de estos 9 para la cuantitativa. De los estudios incluidos: 7 corresponden a estudios de casos y control, 8 a estudios de cohorte y 3 estudio

transversal. (Cuadro 5)(Anexo 2) Este trabajo está apegado a los criterios de PRISMA. (Anexo 3)

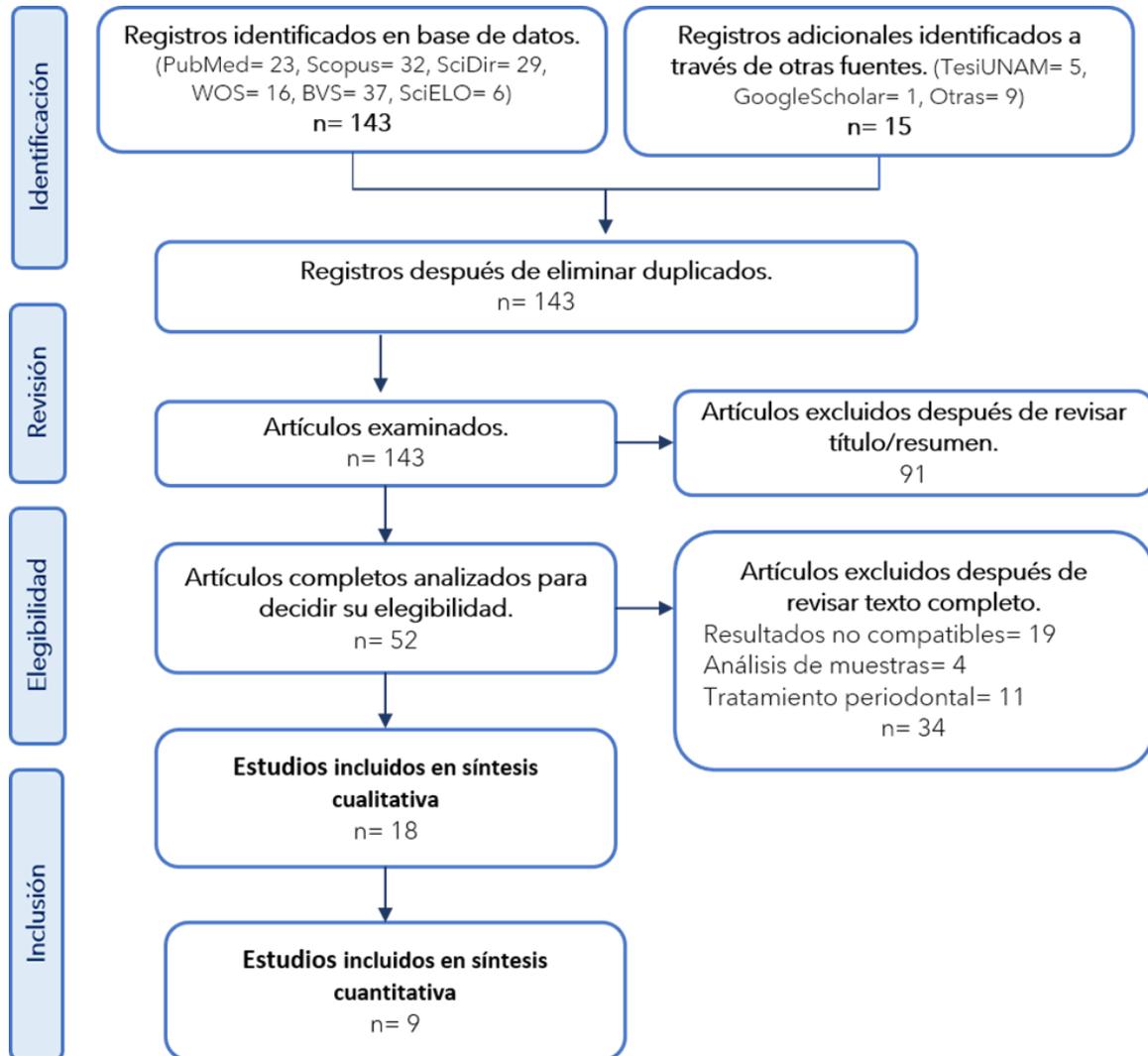


Figura 10. Diagrama PRISMA. Identificación y selección de ensayos incluidos.

Cuadro 5. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor Año	Análisis	Muestra y diseño	Criterios de selección	Clasificación	Resultados	Conclusión
Casos y controles						
López N, et al. 2002	Univariado, Multivariado.	N= 639 embarazadas. Ca: 406 embarazadas con GIN que recibieron tratamiento periodontal antes de 28 semanas de gestación. Co: 233 embarazadas con EP tratada postparto.	<i>Inclusión:</i> mujeres de 18-35 años, gestación única, antes de 21 semanas. <i>Exclusión:</i> <18 O.D. presentes, diabetes o uso de antibióticos.	PP: <37 sem BPN: <2.5 kg EP: ≥4 O.D. con PS ≥4mm y NIC ≥3mm en el mismo sitio.	RM (95%IC); valor de p PP. 3.5(1.3-9.2); <0.01 BPN. 3.5(1.06-11.4); <0.05 PBPN. 3.5(1.7-7.3); <0.01 Datos cuantitativos Ca. Edad. 27.1±4.3 años. PP. n=12; TG 27.1±4.3 sdg. BPN. n=8 PBPN. n=20 PS. 3.2±0.5 mm NIC. 1.9±0.8 mm Co. Edad. 24.1±4.6 años. PP. n=6; TG 24.1±4.6 BPN. n=4 PBPN. n=10 PS. 2.0±0.5 mm NIC. 0.8±0.6 mm	La EP se asoció tanto con el PP como con BPN.
Moliterno LFM, et.al. 2005	Multivariado.	N= 151 madres de RN de parto pretérmino. Ca: 76 mujeres con RN de <2500g y EG <37 sem. Co: 75 mujeres con RN de >2500g y EG >37 sem.	<i>Exclusión:</i> embarazo múltiple, madres ≤ 15 años, VIH (seropositivo)	PP: <37 semanas BPN: <2.5 Kg. Sano: PS < 3mm y NIC ≤ 1mm. EP: ≥ 4 sitios con PS ≥ 4mm y NIC ≥ 3 mm.	RM (95%IC); valor de p EP/PP 2.17(1.03-4.53); <0.05 EP/BPN. 3.48(1.17-10.36) Datos cuantitativos Ca. Edad. 25.6±7.3 años. TG. 33.5±2.1 sdg PN. 1,924±417 gr. PS. 1.72±0.51 Co. Edad. 24.45±5.8 TG. 39.1±1.3 sdg PN. 3,253±412 gr. PS. 1.62±0.45	La EP se considera factor de riesgo para BPN.
Peña MS, et.al. 2006	Univariado.	N= 300 mujeres con RN. Ca: 100 puérperas con parto < 37 semanas y peso < 2500g	<i>Exclusión:</i> enfermedad sistémica, tratamiento periodontal durante el embarazo, edéntulas o con <6 O.D., tratamiento	PP: <37 sem BPN: <2.5 kg EP: PS ≥ 4mm, SS, con o sin exudado y pérdida de NIC.	RM (95%IC); valor de p PBPN. 4.83(2.87-8.60); <0.01 Ca. EP. n= 62 Co.	La EP se asocia a PP y BPN.

		Co: 200 puérperas con parto a término y peso >2500g	antibiótico un mes antes del parto, agrandamiento gingival.		EP. n= 50	
Radnai M, et.al. 2006	Univariado, Multivariado.	N= 161 mujeres caucásicas. Ca: 77 madres de RN <37 sem y/o <2500g. Co: 84 madres de RN >37 sem y >2500g.	<i>Inclusión:</i> Mujeres caucásicas sistémicamente sanas. <i>Exclusión:</i> Compromiso sistémico, diabetes, asma, enfermedad cardiaca, glomerulonefritis, hipertiroidismo y embarazo múltiple	PP: <37 sem BPN: <2.5 kg EP: PS ≥ 4mm en al menos un sitio y SS en ≥ 50% de O.D.	RM (95%IC); valor de p PP 3.32(1.4-6.669) Datos cuantitativos Ca. Edad. 28.2±5.4 años. PN. 2,834.5±725.6 gr. EP. n=39 Co. Edad. 27.2±4.2 TG. 39.1±1.3 sdg PN. 3,180±621.2 gr. EP. n= 18	La EP crónica localizada en mujeres embarazadas pueden conducir a PP y BPN.
Gomes-Filho IS, et.al. 2007	Multivariado.	N= 302 puérperas. Ca: 102 madres de RN ≤37 semanas de gestación y/o ≤2500g. Co: 200 madres de RN a término y >2500g	<i>Exclusión:</i> cardiopatías, diabetes, alteraciones sistémicas que requieran tratamiento antibiótico, más de 7 días postparto.	PP: <37 sem BPN: <2.5 kg EP: (1) al menos un sitio PS ≥4mm. (2) al menos un sitio con NIC ≥3mm (3) 4 O.D. con ≥ 1 sitios con PS ≥4mm y NIC ≥3mm en el mismo sitio. (4) 4 O.D. con ≥1 sitios con PS ≥4mm y NIC ≥3mm en el mismo sitio y SS.	RM (95%IC); <0.05 ** EP2. 2.23(1.36-3.63) EP3. 2.10(1.28-3.44) EP4. 1.95(1.17-3.21)	La asociación de PP y PBPN es significativa en EP grado 2, 3 y 4.
Grandi C, et.al. 2009	Bivariado, multivariado.	N= 132 madres de RN. Ca: 53 puérperas de embarazo unígeto con <37 semanas de gestación. Co: 79 puérperas de parto a término.	<i>Inclusión:</i> madres de RN <37 semanas; RN entre 37-41 semanas. <i>Exclusión:</i> embarazo gemelar, anomalías congénitas y tratamiento antibiótico hasta 7 días previos al parto.	PP: <37 semanas. Clasificación AAP. Periodontitis crónica localizada o generalizada. NIC >1mm en >30% de sitios afectados.	RM (95%IC); valor de p PP: 1.60(0.92-2.27); p<0.05 PS: 5.14(1.5-17.6); p<0.05 Datos cuantitativos Ca. Edad. 27.3±7.5 años. PS. 39.1±1.6 mm NIC. 2.3±1.1 mm. EP. n= 25 Co. Edad. 25.3±6.8 años. PS. 3.2±1 mm. NIC. 2.1±0.8 mm.	El SS y PS fueron significativos factores de riesgo para PP.

					EP. n= 29	
Luna M, et.al. 2019	Multivariado.	N= 78 gestantes. Ca: 39 gestantes con RN con PP y BPN. Co: 39 gestantes con parto a término y RN con peso >2500g.		PP: <37 sem BPN: <2.5 kg EP: tiene o no tiene PS, NIC e IG	RM (95%IC); < 0.05 IG. 4.03(1.04-18.83) Datos cuantitativos Ca. Edad. 23.4±7.36 años. Co. Edad. 22.02±4.26	La EP puede estar asociada al PP y BPN.
Transversal						
Castaldi JL, et.al. 2005	Transversal analítico y prospectivo Multivariado.	809 mujeres de 1562 presentaron alguna de las afecciones buscadas. 274 presentaron EP grave y 535 GIN. Se registraron 149 PP y 161 RN con BPN.	<i>Inclusión:</i> Madres de RN vivos, ≥18 años con ≥18 O.D. erupcionados. <i>Exclusión:</i> Diabetes previa a la gestación.	PP: <37 sem BPN: <2.5 kg EP grave: ≥4 O.D. con NIC ≥3mm en al menos un sitio. EP o GIN: no se cumplieron criterios de EP grave, pero se observa hemorragia e inflamación en >25% de sitios	RM (95%IC) GIN/PP. 1.06(0.74-1.50) EP/PP. 1.38(0.87-2.18) GIN/BPN. 1.05(0.74-1.47) EP/BPN. 1.48(0.96-2.28)	No se encontró asociación de EP con PP y/o BPN.
Vettore M, et.al. 2008	Multivariado.	N= 542 embarazadas. GE. 149 mujeres con PP y BPN. GNE. 393 mujeres con parto a término	<i>Inclusión:</i> mujeres ≤30 años. <i>Exclusión:</i> hipertensión, uso de antibióticos, ≤15 O.D., diabetes o VIH.	PP: <37 sem BPN: <2.5 kg PS ≥ 4mm y NIC ≥ 3mm.	Datos cuantitativos (PS/NIC) BPN. 8.4±9.7 PP. 16.2±20.9 PBPN. 12.5±14.8 GNE. 16.7±17.6 TG BPN. 34.7±3.8 PP. 33.8±2.6 PBPN. 32.9±2.9 GNE. 39.6±1.8 PN BPN. 1935.5±496.3 PP. 2342.7±762 PBPN. 1825.2±528.6 GNE. 3295±44.1	La EP no fue más grave en mujeres con PBPN.
Chávez YM, et.al. 2020	Bivariado, Multivariado.	N= 323 puérperas. 123 puérperas con código 0-2. 200 puérperas con código 3 y 4.	<i>Inclusión:</i> puérperas de 17-35 años, parto único mayor de 24 semanas	PP: <37 sem EP: uso de códigos 0-4 de CPITN.	RM (95%IC); valor de p PP. 3.77(1.5-9.4); <0.05	Se encuentra asociación entre EP y PP.
Cohorte						
Alves RT, et.al. 2006	Univariado.	N= 59 madres de RN.		PP: <37 sem BPN: <2.5 kg	RM (95%IC); valor de p	La EP fue un factor asociado para PBPN

		Grupo expuesto: 19 mujeres con parto < 37 semanas y peso < 2500g Grupo no expuesto: 40 mujeres con parto a término y peso >2500g		Detección y registro periodontal. Criterios: 0: Tejidos periodontales sanos sin SS. 1: banda visible* con SS. 2: banda visible con SS, cálculo supra o subgingival y exceso en los márgenes de restauraciones. 3: banda parcialmente visible, PS 3.5-5.5 mm. 4: banda no visible, PS >5.5 mm. (*): afección de furca, recesión gingival > 3.5mm y pérdida de encía queratinizada.	PBPN. 8.9(2.22-35.65); <0.01 GE. EP. n=16 GNE. EP. n=15	
Gazolla CM, et.al. 2007	Multivariado.	N= 450 mujeres embarazadas. Grupo no expuesto: 122 embarazadas con salud periodontal. Grupo expuesto: 328 embarazadas con enfermedad periodontal.	<i>Inclusión:</i> mujeres sistémicamente sanas, de 18 a 35 años, en el primer trimestre de embarazo. <i>Exclusión:</i> mujeres >30 años y <18 años, alteraciones sistémicas (cardiopatías, hipertensión, tuberculosis, diabetes, cáncer, anemia, asma, VIH), consumo de alcohol, tabaco y/o drogas.	PP: <37 sem BPN: <2.5 kg EP: (1) ≥4 O.D. con PS de 4-5mm y NIC de 3-5mm en los mismos sitios. (2) ≥4 O.D. con PS y NIC de 5-7mm en los mismos sitios. (3) ≥4 O.D. con PS y NIC >7mm en los mismos sitios. Sano: sin pérdida de NIC.	RM (95%IC); valor de p TG. 116.7(34.27-397.2); <0.001 GNE. PBPN. n=5 GE. RM (95%IC); valor de p PBPN. n=69	La EP se relacionó significativamente con PBPN.
Agueda A, et.al. 2008	Prospectivo. Bivariado.	N= 1296 mujeres. PP= 31 BPN= 28 PBPN=43	<i>Inclusión:</i> mujeres de 18-40 años, gestación de 20-24 semanas y ≥18 O.D presentes. <i>Exclusión;</i> gestación múltiple, diabetes, alcoholismo, abuso de drogas, VIH, uso de antibióticos	PP: <37 sem BPN: <2.5 kg EP: ≥4 O.D. con ≥1 sitios con PS ≥4mm y NIC ≥3mm en el mismo sitio.	RM (95%IC); valor de p PBPN. 1.77(1.08-2.88); <0.01 Datos cuantitativos Edad PP. 28±5.2 años BPN. 29.6±5.1 años	Existe una modesta asociación entre EP y PP.

			indicado para el procedimiento, <18 O.D. presentes.		PBPN. 28.2±5.1 años	
Wolff FC, et.al. 2010	Observacional y descriptivo. Univariado	N= 44 embarazadas. Grupo expuesto: 21 con enfermedad periodontal moderada o severa. Grupo no expuesto: 23 con NIC ≤3mm con PS <4mm y carentes de caries macropenetrantes.	<i>Inclusión:</i> embarazadas sin patología sistémica, edad gestacional ≥24 semanas y ≤30 semanas, O.D. ≥18. <i>Exclusión:</i> <17 años y >40 años, embarazo múltiple, anomalías fetales diagnosticadas, incompatibilidad Rh, diabetes, terapia farmacológica, asma, disfunción renal o hepática, cáncer y adicciones.	PP: <37 sem BPN: <2.5 kg EP mod-sev: NIC ≥3mm con PS ≥4mm y SS positivo presente en ≥4 sitios.	RM (95%IC); valor de p PP. 6.06 (5.86-7.76); <0.05 GE PP n= 6 GNE PP n= 0	La EP moderada o severa constituye un factor de riesgo para PP, pero no para BPN.
Zermeño N, et.al. 2011	Prospectivo. Multivariado.	N= 282 embarazadas. Sanos: 234 mujeres embarazadas. EP: 48 mujeres embarazadas.	<i>Inclusión:</i> parto vaginal o abdominal, única gestación. <i>Exclusión:</i> embarazo múltiple, infección materna activa, diabetes, enfermedad materna crónica, tumoraciones.	PP: <37 sem BPN: <2.5 kg EP: PS ≥4mm en ≥4 sitios y NIC ≥3mm en los mismos sitios con SS.'	RM (95%IC); valor de p PP. 0.67(0.19-2.33); >0.05 BPN. 0.85(0.33-2.51); >0.005 Datos cuantitativos Sano Edad. 21.5±2.1 años. TG. 38.4±3.1 sdg PP n= 2 BPN n= 29 Enfermo Edad. 25.4±3.4 años. TG. 38.6±2.4 sdg PP n=1 BPN n= 6	La EP no se asoció a un mayor riesgo de resultados perinatales adversos.
Kumar A, et.al. 2013	Multivariado.	N= 340 mujeres embarazadas. 132 mujeres embarazadas con salud periodontal. 147 mujeres con diagnóstico de gingivitis. 61 mujeres con diagnóstico de EP.	<i>Inclusión:</i> embarazo único, 20-35 años, 14-20 semanas de gestación, historia menstrual definida. <i>Exclusión:</i> hipertensión crónica, diabetes, IR, enfermedad parotídea, vaginosis bacteriana, malformaciones congénitas del feto.	PP: <37 sem BPN: <2.5 kg GIN: Inflamación gingival, PS <4mm sin pérdida de NIC. EP: NIC y PS ≥4mm en uno o más sitios.	RM (95%IC); valor de p PP. 2.72(1.30-5.68); p <0.05 BPN. 3.03(1.53-5.97); p>0.05 Datos cuantitativos Sano Edad. 22.32±2.75 años. TG. 16.37±14.98 sdg PN. 2,606.25±531.77 gr. PP. n=24 BPN. n=37 Gingivitis	Hay una asociación significativa entre EP y efectos adversos en el embarazo.

					<p>Edad. 22.23±2.75 años. TG. 16.52±13.69 sdg PN. 2,643.81±512.44 gr. PP. n=25 BPN. n=54 EP Edad. 22.32±2.79 años. TG. 17.75±17.64 sdg EP. 2,350.13±457.82 gr. PP. n=23 BPN. n=33</p>	
Meqa K, et.al. 2017	Univariado.	<p>N= 187 madres de RN entre 17-35 años</p> <p>Sano= 137 EP= 50</p>	<p>Exclusión: embarazo múltiple, enfermedad sistémica asociada, infecciones genitourinarias.</p>	<p>PP: <37 sem BPN: <2.5 kg EP: PS ≥5mm en ≥ sitio con SS y NIC ≥6mm en ≥2 sitios.</p>	<p>RM (95%IC); valor de p PP. 3.4(1.6-7.3); <0.01 BPN. 3.2(1.5-6.8); <0.01 Datos cuantitativos Sano PP. n=18 BPN. n= 19 TG. 38.6±2.68 sdg EP PP. n= 17 BPN. n= 17 TG. 36.5±4.77 sdg PS BP. 2.43±0.48 PP. 2.47±0.50 NIC BP. 2.47±0.49 PP. 2.52±0.54</p>	<p>El estudio sugiere que es probable el PP en mujeres con EP.</p>
Turton M, et.al. 2017	Univariado.	<p>193 embarazadas con EP leve. 82 embarazadas con EP moderada. 45 embarazadas con EP grave.</p>	<p>Inclusión: embarazadas ≥18 años.</p> <p>Exclusión: antecedentes sistémicos, uso de corticoesteroides o antibióticos, enfermedad cardiaca, hipertensión, diabetes, asma, alteraciones sanguíneas, enfermedad renal crónica, trabajo de</p>	<p>PP: <37 sem BPN: <2.5 kg EP Ausente: PS <3mm y NIC <2mm. Leve: PS ≥3mm y NIC ≥2mm. Moderado: PS ≥5mm y NIC ≥2mm en ≥2 sitios. Grave: PS ≥5mm y NIC ≥2mm en ≥4 sitios.</p>	<p>RM (95%IC); valor de p PP. 83.1(75.9-88.8); <0.001 BPN. 96.4(90.9-99); <0.00001 PBPN. 94.3(86.2-98.4); <0.00001</p>	<p>La EP es un indicador de riesgo para resultados adversos en el embarazo.</p>

			parto inducido, embarazo múltiple, consumo de alcohol y tabaco			
PS: profundidad de sondeo, NIC: nivel de inserción clínica, CPITN: Índice de necesidad de tratamiento periodontal, GI: índice gingival, SS: sangrado al sondaje, IP: índice de placa, IHOS: índice de higiene oral simplificado, EP: enfermedad periodontal, GIN: gingivitis, PP: parto prematuro, BPN: bajo peso al nacer, PBPN: prematuro de bajo peso al nacer, TG: tiempo de gestación, PN: peso al nacer, sdg. semanas de gestación, RM: razón de momios, 95%IC: intervalo de confianza al 95%. Ca: casos, Co: control. *Banda de color de sonda periodontal. **Grado de EP.						

7.2 Parto pretérmino

Seis de los nueve estudios incluidos en el análisis cuantitativo reportaron eventos de parto pretérmino, 2 casos y controles, 2 transversales y 2 cohortes. Los resultados del metaanálisis muestran que la presencia de enfermedad periodontal es un factor de riesgo para presentar parto pretérmino. (RM= 2.12 [IC95% 1.63-2.76], $p < 0.00001$, 2625 participantes, $I^2 = 54\%$)(Figura 11)

7.3 Bajo peso al nacer

Se realizaron dos análisis para la evaluación de esta variable con base en el reporte de bajo peso al nacer. Según el número de eventos de bajo peso al nacer registrados se eligieron tres estudios de los nueve disponibles, 1 casos y control, 1 transversal y 1 cohorte. El metaanálisis reportó que la enfermedad periodontal presente durante la gestación es un factor de riesgo para presentar bajo peso del recién nacido al momento de su nacimiento. (RM= 1.56 [IC95% 1.09-2.23], $p < 0.00001$, 1948 participantes, $I^2 = 9\%$). (Figura 12) Con base al número de eventos de prematuros menores de 2.5 Kg, se eligieron dos de los nueve estudios, correspondientes a estudios de cohorte. El metaanálisis mostró una asociación entre la enfermedad periodontal y el riesgo de bajo peso al nacer. RM= 3.09 [IC95% 1.90-5.03], $p < 0.000001$, 380 participantes, $I^2 = 0\%$). (Figura 13)

7.4 Prematuro de bajo peso al nacer

Dos de los nueve estudios incluidos reportaban el número de eventos de prematuros con bajo peso al nacer, 1 estudio de cohorte y 1 estudio de casos y

control. El metaanálisis demostró que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo en mujeres gestantes para presentar recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer. (RM= 4.68, [IC95% 2.40-9.15], $p < 0.00001$, 698 participantes, $I^2= 13\%$). (Figura 14)

7.5 Peso al nacer

Cuatro de los nueve incluidos reportaban media y desviación estándar del peso del recién nacido, 2 cohortes y 2 estudios de casos y control. El metaanálisis reportó la asociación entre la enfermedad periodontal y el bajo peso al nacer. (DM= -0.74, [IC95% -0.82 a -0.65], $p < 0.00001$, 692 participantes, $I^2= 98\%$) (Figura 15)

7.6 Semanas de gestación

Tres de los nueve estudios incluidos reportaban media y desviación estándar de semanas de gestación, 2 estudios de cohorte y 1 estudio de casos y control. El metaanálisis mostró la intervención de la enfermedad periodontal en el tiempo total de gestación. (DM= -3.89, [IC95% -4.29 a -3.48], $p < 0.00001$, 531 participantes, $I^2= 97\%$) (Figura 16)

8. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

Se aplicó la herramienta Newcastle-Ottawa para evaluación de calidad y riesgo de sesgo a los 18 estudios elegidos para el análisis cualitativo. Calificando los dominios de selección, comparabilidad y exposición para estudios transversales y de casos y controles, o desenlace para estudios de cohorte. (Cuadro 6,7) De los cuales 12 estudios obtuvieron buena calidad metodológica, 2 moderada y 1 mala calidad, de igual forma, 7 estudios reportaron bajo riesgo de sesgo y 11 de ellos moderado riesgo. Fueron seleccionados 9 estudios para su análisis cuantitativo 3 casos y controles, 2 estudios transversales y 4 estudios de cohorte. Obteniendo los 9 estudios una buena calidad metodológica, un riesgo de sesgo bajo en 3 estudios y un riesgo moderado en 6.

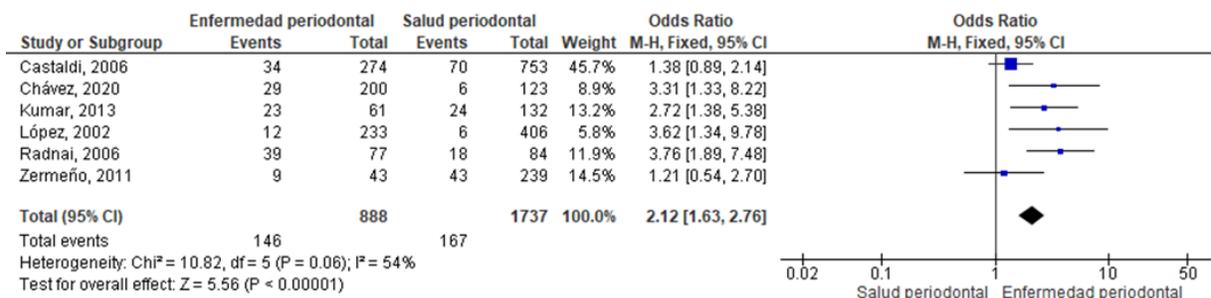


Figura 11. Riesgo de parto pretérmino en enfermedad periodontal y salud periodontal.

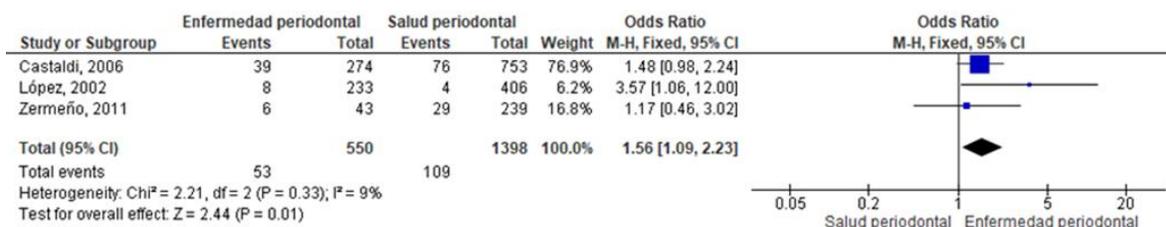


Figura 12. Riesgo de bajo peso al nacer en enfermedad periodontal y salud periodontal.

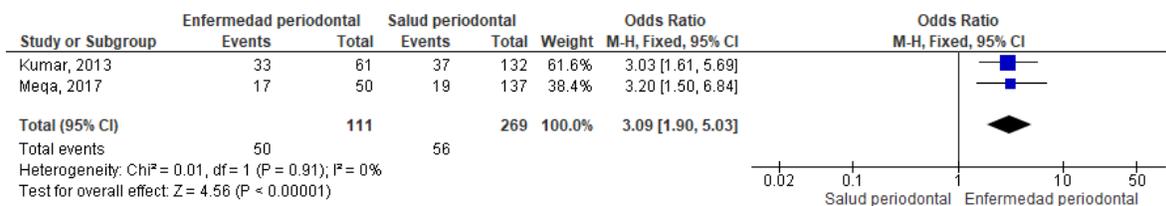


Figura 13. Riesgo a peso menor a 2.5 kg al nacer en enfermedad periodontal o salud periodontal.

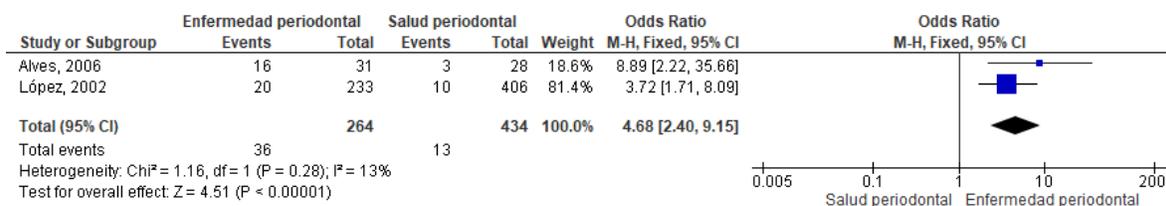


Figura 14. Riesgo de prematuros con bajo peso al nacer en enfermedad periodontal y salud periodontal.

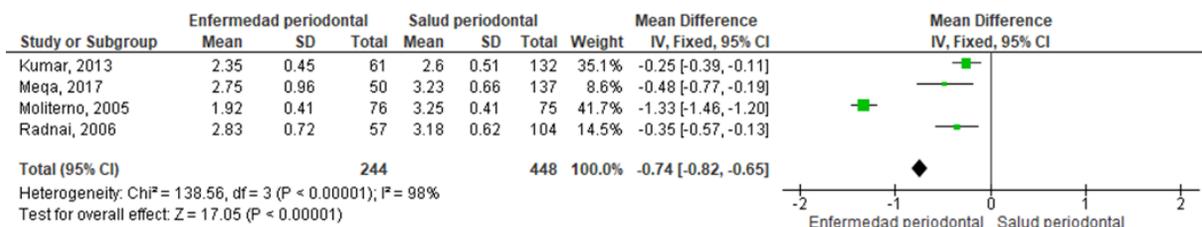


Figura 15. Efecto de la enfermedad periodontal sobre el peso al nacer.

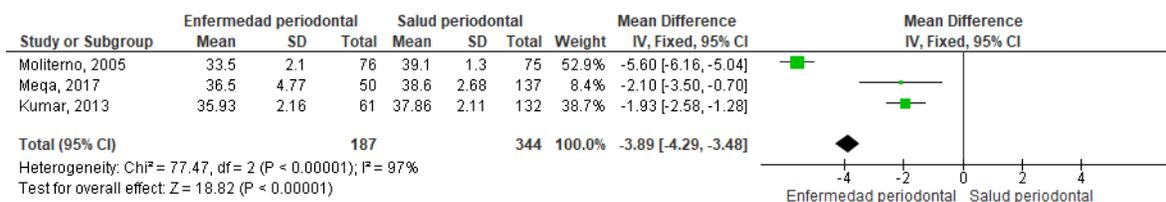


Figura 16. Efecto de la enfermedad periodontal sobre el tiempo de gestación.

Cuadro 6. Riesgo de sesgo en casos y controles, y transversales. (Herramienta Newcastle-Ottawa)

Autor/Año	Selección				Comparabilidad	Exposición		
	Definición	Representatividad de los casos	Selección de controles	Definición de controles	De casos y controles sobre el diseño	Comprobación	Método de verificación	Tasa de no respuesta
López NJ. 2002	*	*	*	*	**	*	*	
Moliterno LFM. 2005	*	*	*	*	**	*	*	
Peña MS. 2006	*	*		*	**	*		
Radnai M. 2006	*	*	*	*	**	*	*	
Gomes-Filho IS. 2007		*		*	**	*	*	
Grandi C. 2007	*	*		*	**	*	*	
Luna MC. 2019	*	*		*	**		*	
Castaldi JL. 2006	*	*		*	**	*	*	
Vettore MV. 2008	*	*	*	*	**	*	*	
Chávez YM. 2020	*	*		*	**	*	*	

Cuadro 7. Riesgo de sesgo en cohortes. (Herramienta Newcastle-Ottawa)

Autor/Año	Selección				Comparabilidad	Desenlace		
	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Comprobación de exposición	Demostración		De cohortes sobre el diseño	Evaluación del resultado	Tiempo de seguimiento
Alves RT. 2006		*	*	*	*	*		*
Gazolla CM. 2007	*	*	*	*	**	*	*	*
Agueda A. 2008	*	*	*	*	**	*	*	*
Wolff FC. 2010	*	*	*	*	*	*		*
Zermeño N. 2011		*	*	*	*	*		*
Kumar A. 2013		*	*	*	**	*		*
Meqa K. 2017		*	*	*	*	*		*
Turton M. 2017	*	*	*	*	**	*	*	*

9. DISCUSIÓN

La enfermedad periodontal como un factor de riesgo para parto pretérmino y/o bajo peso al nacer, se relacionó por primera vez por Offenbacher et al.,⁸⁸ desde entonces, se han publicado múltiples estudios transversales, de casos y controles y de cohorte, que buscan evidenciar esta asociación.

Aunque se ha reportado la asociación positiva, los resultados pueden deberse a los diferentes diseños de los estudios, la heterogeneidad o las distintas formas de medir los resultados adversos del embarazo.¹ La principal limitación es la falta de consenso sobre una definición exacta de EP, requisito indispensable para un criterio uniforme en el estudio de esta relación ya que una definición basada solo en la severidad no refleja las características importantes para la complejidad, manejo y éxito terapéutico.^{66,77} Si bien todos los estudios primarios se basan en la medición del nivel de inserción clínica (NIC) y la profundidad de sondaje (PS), no hay una clasificación definida que permita homogeneidad en los estudios para su comparación estadística, por lo que el número de estudios incluidos en el MA se redujo significativamente. Daalderop et al.,⁸⁷ muestran que las revisiones sistemáticas sobre el tema carecen de una definición detallada de EP. La evaluación de estos parámetros mostró que las madres de prematuros con bajo peso al nacer tienen mayor tendencia a presencia de placa, inflamación y pérdida del nivel de inserción (RM 2.28[IC95%1.55-5.33]).⁷⁷

Los estudios realizados parecen apoyar la teoría de que los tejidos periodontales infectados pueden actuar como reservorios de bacterias cuyos productos llegan al líquido amniótico y a los tejidos fetales a través de una diseminación hematológica, esta infección bacteriana estimula la respuesta inflamatoria y aumenta la producción de prostaglandinas en el líquido amniótico, lo cual inicia el trabajo de parto antes de término.¹

Los resultados de este metaanálisis, implicaron la selección de estudios primarios que evaluaran la enfermedad periodontal de mujeres gestantes sin ningún tratamiento odontológico, con base en el NIC >3mm y PS > 4mm referentes para

el diagnóstico periodontal según la clasificación de 1999 ⁸, para evitar un sesgo al emplear distintas evaluaciones periodontales, usando una variable nominal.

El MA aceptó la asociación de EP y parto pretérmino. En este sentido, Manrique et al.,⁸⁵ (RM 2.01 [IC95% 1.71-2.36]) concluyeron que las madres embarazadas con periodontitis duplican el riesgo de parto prematuro; Corbella et al.,⁸⁴ (RM 1.61[IC95% 1.33-1.95]) reportaron una baja pero existente relación entre ambas variables y Wolff et al.,⁸⁹ (RM 6.06[IC95% 5.86-7.76]). Así mismo, Govindaraju et al.⁹⁰ reportaron que las madres con parto pretérmino presentaban 2mm menos de NIC que las madres con parto a término.

Mattos et al.,⁷⁹ concluyeron que la EP de las puérperas incluidas en el estudio no es un factor de riesgo para bajo peso al nacer, apoyado por Wolff et al.,⁸⁹ al no encontrar una influencia sobre los nacimientos de bajo peso, sin embargo, el resultado puede deberse al tamaño de la muestra limitado a 23 mujeres gestantes con enfermedad periodontal. El MA realizado asoció en cuanto a número de eventos registrados y recién nacidos con peso menor a 2.5kg al nacer la intervención de la periodontitis como factor de riesgo.

En el estudio de Offenbacher et al.,⁸⁸ el efecto de la EP fue de una magnitud significativa, contribuyendo a más casos de prematuros con bajo peso al nacer que el consumo de tabaco o alcohol. Las estimaciones sugieren que el 18.2% de todos los casos pueden atribuirse a la enfermedad periodontal. El MA respalda la asociación entre EP y PBPN; secundado por Vargas et al.,⁷⁷ que aseguran que las gestantes con pérdida de inserción clínica mayor a 3mm tienen 3 veces mayor riesgo de dar a luz a prematuros con bajo peso al nacer (RM 2.8 [IC95% 1.55-5.33]) mientras que las gestantes con inflamación gingival moderada y severa tienen el doble de posibilidad (RM 2.14 [IC95% 1.35-3.39]). La RS de Teshome y Yitayeh⁸⁶ encontró dos de tres estudios que favorecían esta asociación; además, Gomes-Filho et al.,⁹¹ encontraron que existe consistencia en la relación de EP y PBPN y el número de sitios con pérdida de inserción clínica.

Gazolla et al.,⁹² evaluaron la incidencia de partos prematuros en mujeres que reciben tratamiento periodontal reportando menor riesgo (RM 1.91 [IC95% 0.69-5.21]) en comparación a las que no reciben tratamiento (RM 87.45 [IC95% 29.57-258.5]). El MA Bi et al.,⁹³ demostraron que el tratamiento periodontal redujo significativamente el riesgo de parto pretérmino (RR 0.78 [IC95% 0.62-2.98]) y de bajo peso al nacer (RR 0.76 [IC95% 0.56-1.03]).

La principal limitante de este trabajo fue el número de estudios incluidos en el MA debido a la elección de la definición de enfermedad periodontal. Otras limitantes fueron que la búsqueda se realizó solo en idioma español e inglés, y el protocolo del estudio no fue registrado en PROSPERO.

Finalmente, es importante resaltar que el papel del odontólogo en la salud bucal de la mujer gestante es de gran relevancia en reducir el riesgo de presentar alguno de estos efectos, por lo que es importante un seguimiento periodontal durante el embarazo para limitar la progresión de la enfermedad y promover la gestación normal.

Por ello, se establece la teoría sobre la participación de la periodontitis en la causalidad de resultados adversos en el embarazo, indicando la importancia para el odontólogo general de poseer el conocimiento de esta correlación, trasladándolo a la práctica clínica de tal forma que brinde atención de manera oportuna a la población de riesgo, haciendo hincapié en el valor de la prevención y el control de la periodontitis en etapas tempranas, para prevenir posibles complicaciones durante el periodo de gestación o parto.

De la misma forma, se invita al profesional a brindar atención especializada para la mujer gestante en cada etapa de desarrollo, recordando que el tratamiento odontológico durante este proceso biológico es posible bajo cuidados específicos, de tal manera, que se reduzca la gravedad de cualquier patología que pudiera presentarse durante el desarrollo y que implique un posible riesgo para la madre y el bebé.

10. CONCLUSIÓN

La realización de revisión sistemática y metaanálisis concluyó, una asociación significativa entre la enfermedad periodontal y los efectos adversos en el embarazo, factor de riesgo para parto prematuro (RM=2.12 [IC95% 1.63-2.76]), bajo peso al nacer (RM= 1.56 [IC95% 1.09-2.23]) y prematuros de bajo peso al nacer (RM= 4.68 [IC95% 2.40-9.15]).

11. REFERENCIAS

1. Lang NP, Lindhe J. Periodontología clínica e implantología odontológica. 6ª ed. Buenos Aires: Médica panamericana; 2017. p. 3-40.
2. Casillas APV, Ocampo BRY, Arrieta CAM. Periodontología e implantología. 2ª ed. México, D.F.: Médica panamericana; 2016. p. 4-24.
3. De Ferraris MEG, Muñoz AC. Histología, embriología e ingeniería tisular. 4ª ed. Ciudad de México: Médica panamericana; 2019. p. 247-292.
4. Eley BM, Soory M, Manson JD. Periodoncia. 6ª ed. España: Elsevier; 2012. p. 1-19.
5. Páez FG, Farias RF. El surco gingival aspectos clínicos y anatomofisiomicrobiológicos. *Odous científica*. 2006; 7(2): 16-26.
6. Romero FFP, Hernández LJ. Enfermedad periodontal: enfoque epidemiológico para su análisis como problema de salud pública. *Rev. Salud Pública*. 2018; 20 (2):258-264. doi.:10.15446/rsap.V20n2.64654.
7. Cuya-García R, Chávez-Raymi A, Flores-Culqui S, Párraga-Navarro M, Quinto-Benalcazar R, Tafur-Vásquez O. Enfermedad periodontal asociada al embarazo. *Rev Cient Odontol*. 2019; 7(1):132-39. doi.: 10.21142/2523-2754-0701-2019-132-139.
8. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *AustrDental J*. 2009; 54 (1). doi.: 10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x.
9. Chávez AAS, Gutiérrez ACR, Rodríguez VM. Clasificación de enfermedades periodontales. *Rev Mex Periodontol*. 2018; 9(1-2): 24-27.
10. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Natural Rev*. 2017; 3: 17038. doi.: 10.1038/nrdp.2017.38.
11. Vidale Dona, MA. Enfermedad periodontal como factor de riesgo para partos pretérmino y niños con bajo peso al nacer: valoración del nivel de conocimiento en médicos tratante y madres afectadas por este fenómeno en Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora De Quito. [Tesis de licenciatura]. Quito: Odontología, Universidad Central del Ecuador; 2014.

12. Freg MDPS, Rios AP, Basto EH, Ortega MAF. Frecuencia de caries y enfermedad periodontal en embarazadas. *Rev Fac Med UNAM*. 1998; 41(4): 141-44.
13. Pazmino VFC, Assem NZ, Pellizzer EP, De Almeida JM, Theodoro LH. Influencia del estrógeno en la enfermedad periodontal. Revisión de literatura. *Av Periodon Implantol*. 2015; 27(2): 75-78. doi.: 10.4321/S1699-65852015000200004.
14. González MC, Hernández MC, Boch MM, Castellanos CMM, Garrido LM, Fernández CC. Efectos fisiopatológicos del tabaquismo como factor de riesgo en la enfermedad periodontal. *Rev Finlay*. 2016; 6(2): 134-149.
15. Escudero-Castaño N, Perea-García MA, Bascones- Martínez A. Revisión de la periodontitis crónica: Evolución y su aplicación clínica. *Av Periodont Implantol*. 2008; 20(1): 27-37.
16. Negroni M. Microbiología estomatológica. Fundamentos y guía práctica. 2ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2014. p. 275-285.
17. Liébana J, Castillo AM, Álvarez M. Enfermedades periodontales: consideraciones microbiológicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004; 9: 75-91.
18. Ledesma F, Acuña MJ, Cuzziol FR, Juárez RP. Mediadores bioquímicos involucrados en la fisiopatología y diagnóstico de la enfermedad periodontal. *Acta Odontol Colomb*. 2013; 3(1). 165-172.
19. Komine-Aizawa S, Aizawa S, Hayakawa S. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet. Gynecol. Res*. 2018: 1-8.
20. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 1994; 5: 66-77. doi.: 10.1111/j.1600-0757.1994.tb00019.x.
21. Del Nero-Viera G. La resorción como proceso inflamatorio. Aproximación a la patogenia de las resorciones dentaria y periodontal. *RCOE*. 2005; 10(5-6): 545-556.

22. González-Costa M, González AAP. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la medicina en el siglo XXI. *Rev Habana Cienc Méd.* 2019; 181(1): 30-44.
23. Boyle WJ, Simonett WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003; 423(6937): 337-342. doi: 10.1038/nature01658.
24. Quintana SMC, Sjostrom PD, Socarrás DA, Baldeón GMM. Microbiota de los ecosistemas de la cavidad bucal. *Rev Cubana Estomatol.* 2017; 51(1): 84-99.
25. Botero JE. Respuesta inmune en las enfermedades del periodonto: desde salud hasta enfermedad y sus implicaciones terapéuticas. *Rev Fac Odontol Univ Antioq.* 2009; 21(1): 122-128.
26. Solis-Suárez DL, Pérez-Martínez IO, García-Hernández AL. Mecanismos inflamatorios en la destrucción periodontal. *Rev Odontol Mex.* 2019; 23(3): 159-172.
27. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: A re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res.* 2010; 89(12): 1349-1363. doi: 10.1177/0022034510376402.
28. Rojas-Espinosa O, Arce-Paredes P. Fagocitosis: mecanismos y consecuencias. Segunda parte. *Bioquímica.* 2004; 29(1): 5-10.
29. Elmanfi S, Sintim HO, Zhou J, Gürsoy M, Könönen E, Gürsoy UK. Activation of gingival fibroblast by bacterial cyclic dinucleotides and lipopolysaccharide. *Pathogens.* 2020; 9(792): 1-14. doi: 10.3390/pathogens9100792.
30. Kang W, Hu Z, Ge S. Healthy and inflamed gingival fibroblasts differ in their inflammatory response to porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide. *Inflammation.* 2016; 39(5):1842-52. doi: 10.1007/s10753-016-0421-4.
31. Naruishi K, Nagata T. Biological effects of interleukin-6 on gingival fibroblasts: cytokine regulation in periodontitis. *J Cell Physiol.* 2018; 233(9): 6393-6400. doi: 10.1002/jcp.26521.
32. Puig MAF, Reyes OR, Bacallao AR. Las hormonas sexuales femeninas y su relación con la enfermedad periodontal. *MEDISAN.* 2017; 21(1): 108-112.

33. Restrepo AI, Velasco SC, Franco L. Evolución de los modelos que explican la etiopatogénesis de la enfermedad periodontal. *Rev Estomat.* 2009; 17(2): 52-59. doi.: 10.25100/re.v17i2.5700.
34. Herrera D, Figuero E, Shapira L, Jin L, Sanz M. La nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Periodon Clin.* 2018; 4(11): 94-110.
35. Yucel-Lindberg T, Bage T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med.* 2013; 15(7). doi.: 10.1017/erm.2013.8.
36. Bascones A, Moles MAG. Mecanismos inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantares. *Av Periodon Implantol.* 2003; 15(3): 121-138.
37. Correa SM, Rengifo AC. Mecanismos moleculares implicados en la destrucción ósea en la periodontitis. Revisión de la literatura. *Rev Clin Periodon Implantol Rehabil Oral.* 2013; 6(3): 142-147.
38. Boyce BF, Xiu Y, Li J, Xing L, Yao Z. NF-KB mediator regulation of osteoclastogenesis. *Endocrinol Metab.* 2015; 30(1): 35-44. doi: 10.3803/EnM.2015.30.1.35.
39. Leibbrandt A, Penninger JM. RANK/RANKL: Regulators of immune responses and bone physiology. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1143: 123-150. doi: 10.1196/annals.1443.016.
40. Park-Min KH. Mechanism involved in normal and pathological osteoclastogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2018; 75(14): 2519-2528. doi: 10.1007/s00018-018-2817-9.
41. Pérez DM, De Lima AR. Participación de los mediadores de la respuesta inmune inflamatoria en la resorción del hueso alveolar durante la periodontitis crónica- revisión de la literatura. *Acta Odontol Venez.* 2013; 51(3): 1-13.
42. O'Brien AC, Nakashima T, Takayanagi H. Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone.* 2013; 54(1): 258-263. doi: 10.1016/j.bone.2012.08.121.

43. Kiviranta R, Morko J, Alatalo SL, NicAmhlaobh R, Risteli J, Laitala-Leinonen T, et al. Impaired bone resorption in cathepsin K-deficient mice is partially compensated for by enhanced osteoclastogenesis and increased expression of other proteases via an increased RANKL/OPG ratio. *Bone*. 2005; 36(1): 159-72. doi: 10.1016/j.bone.2004.09.020.
44. Ara T, Kurata K, Hirai K, Uchihashi T, Uematsu T, Imamura Y, et al. Human gingival fibroblast are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *J Periodont Res*. 2009; 44(1): 21-27. doi: 10.1111/j.1600-0765.2007.01041.x.
45. Rajú K, Berens L. Periodontology and pregnancy: An overview of biomedical and epidemiological evidence. *Periodontol 2000*. 2021; 87(1): 132-12. doi.: 10.1111/prd.12394.
46. Norambuena-Suazo P, Palma-Cárdenas I. Necesidad de tratamiento periodontal en embarazadas, Frutillar, Chile, 2015. *Rev Clin Periodon Implantol Rehabil Oral*. 2016; 9(2): 121-124.
47. Matos-Alviso LJ, Reyes-Hernández KL, López-Navarrete GE, Reyes-Hernández MU, Aguilar-Figueroa ES, Pérez-Pacheco O, et al. La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. *Rev Sal Jal*. 2020; 7(3): 17-186.
48. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstetr and Gynaecol*. 2018; 52(1): 3-12.
49. Figuero E, Hang YW, Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: mechanisms. *Periodontol 2000*. 2020; 83: 175-188.
50. Griggs KM, Hrelac DA, Williams N, McEwen-Campbell M, Cypher R. Preterm labor and birth: a clinical review. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2020; 45(6): 328-337.
51. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams obstetricia*. 25^a ed. McGraw-Hill. 2018: 400-420.

52. Ceccaldi PF, Lamau MC, Poujade O, Mougel L, Ducarme G, Davitian C, et al. Fisiología del inicio espontáneo del trabajo de parto. EMC Ginecol Obstet. 2013; 49(2): 1-13. doi.: 10.1016/S1283-081X(13)64895-X.
53. Talati AN, Hackney DN, Mesiano S. Pathophysiology of preterm labor with intact membranes. Semin Perinatol. 2017; 41(7): 420-426. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.013.
54. Mendoza CG, Álvarez PR, Bosze IG, Calbo MDC. Bajo peso al nacer, una problemática actual. AMC. 2018; 22(4): 408-416.
55. Castro-Delgado OE, Salas-Delgado IS, Acosta-Argoty FA, Delgado-Noguera M, Calvache JA. Muy bajo y extremo bajo peso al nacer. Pediatr. 2016; 49(1): 23-30. doi.: 10.1016/j.rcpe.2016.02.002.
56. Quintana NIV, Zárraga JLMY, Reyes RA. Recién nacidos con bajo peso; causas, problemas y perspectivas a futuro. Bol Med Hosp Infant Mex. 2004; 61(1): 73-86.
57. Organización mundial de la salud. Metas mundiales de nutrición 2025. Documento normativo sobre bajo peso al nacer. Ginebra: WHO; 2017. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-NMH-NHD14.5#:~:text=El%20objetivo%20para%202025%20es,millones%20a%20unos%2014%20millones>.
58. Vargas JD, Linares SG, Samanez MC. La enfermedad periodontal materna como factor de riesgo de prematuridad y bajo peso al nacer. Odontol Sanmarquina. 2010; 13(2): 13-16.
59. Rosado AA, Gómez RMP, Pérez CL, Alonso ND, Marcos CH, Martín MH, et al. Enfermedades periodontales durante el embarazo y su asociación con parto prematuro y bajo peso al nacer. Evidencias y controversias. Av Periodon Implantol. 2010; 22(2): 85-89.
60. Mattos AR, Vásquez MP. Enfermedad periodontal como factor de riesgo de bajo peso al nacer. Kiru. 2008; 5(2): 111-115.

61. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996; 67(10): 1103-13. doi.: 10.1902/jop.1996.67.10s.1103.
62. Herane MAB, Godoy CC, Herane PC. Enfermedad periodontal y embarazo. Revisión de la literatura. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2014; 25(6): 936-943.
63. Escobar-Arregoces F, Latorre-Uriza C, Velosa-Porras J, Roa-Molina N, Ruiz AJ, Silva J, et al. Inflammatory response in pregnant women with high risk of preterm delivery and its relationship with periodontal disease. A pilot study. *Acta Odontol. Latinoam.* 2018; 31(1): 53-57.
64. Michalowicz BS, Gustafsson A, Thumbigere-Math V, Buhlin K. The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. *J Periodontol.* 2013; 84(4): S195-208. doi.: 10.1902/jop.2013.1340014.
65. Madianos PN, Lieff S, Murtha AP, Boggess KA, Auten RL, Beck JD, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol.* 2001; 6(1):175-82. doi.: 10.1902/annals.2001.6.1.175.
66. Genco RJ, Goldman HM, Cohen DW, Abrams L, Armitage GC, Baumgarten HS, et al. *Periodoncia.* México: McGraw Hill; 1993. p. 364.
67. Zerón A. La nueva clasificación de enfermedades periodontales. *Rev ADM.* 2018; 75(3): 122-124.
68. Matos RC, Bascones-Matínez A. Tratamiento periodontal quirúrgico: revisión. conceptos. consideraciones. procedimientos. técnicas. *Av Periodon Implantol.* 2011; 23(3): 155-170.
69. Fabrizi S, Barbieri GP, Vignoletti F, Bascones-Martínez A. Tratamiento quirúrgico vs terapia periodontal básica: estudios longitudinales en periodoncia clínica. *Av Periodont Implantol.* 2007; 19(2): 161-175.
70. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. *Periodontología clínica de Carranza.* 11° ed. New York, USA: Almoca; 2014. 639-643,695-700, 869-874.

71. Rossi GH, De Rossi NEC. Atlas de odontología restauradora y periodoncia. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana; 2004. 8-40.
72. López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2002; 73(8): 911-24. doi: 10.1902/jop.2002.73.8.911.
73. Ninan D. Dentistry and the pregnant patient. USA: Quintessence publishing; 2018. 12-14.
74. Novak MJ, Novak KF, Hodges JS, Kirakodu S, Govindaswami M, DiAngelis A, et al. Periodontal bacterial profiles in pregnant women: response to treatment and associations with birth outcomes in obstetrics and periodontal therapy (OPT) study. *J Periodontol.* 2008; 79(10): 1870-1879. doi.: 10.1902/jop.2008.070554.
75. Moreno B, Muñoz M, Cuellar J, Domancic S, Villanueva J. Revisiones sistemáticas: definición y nociones básicas. *Rev Clin Periodon Implantol Rehabil Oral.* 2018; 11(3): 184-186. doi.: 10.4067/S719-01072018000300184.
76. González IF, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(8): 688-696. doi.: 10.1016/j.recesp.2011.03.029.
77. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin.* 2010; 138(11): 507-511. doi.: 10.1016/j.medcli.2010.01.015.
78. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Loannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and metaanalyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009; 339: b2700. doi.: 10.1136/bmj.b2700.
79. Beltran OA. Revisiones sistemáticas de la literatura. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2005; 20(1): 60-69.

80. García-Perdomo HA. Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *Urol Colomb.* 2015; 24(1): 28-34. doi.: 10.1016/j.uroco.2015.03.005.
81. Fernández-Chinguel JE, Zafra-Tanaka JH, Goicoche-Lugo S, Peralta CI, Taype-Rondan A. Aspectos básicos sobre la lectura de revisiones sistemáticas y la interpretación de meta-análisis. *Acta Med Peru.* 2019; 36(2): 157-69.
82. Villasís-Keever MA, Rendón-Macías ME, García H, Miranda-Novales MG, Escamilla-Nuñez A. La revisión sistemática y el metaanálisis como herramientas de apoyo para la clínica y la investigación. *Rev Alerg Mex.* 2020; 67(1): 62-72. doi.: 10.29262/ram.v67i1.733.
83. Gisbert JP, Bonfill X. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas? *Gastroenterol Hepatol.* 2004; 27(3): 129-149.
84. Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M, Francetti L, Weinstein R, Ferrazzi E. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: a systematic Review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int.* 2016; 47(3): 193-204. doi.: 1.3290/j.qi.a34980.
85. Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen VF, Carratala-Munuera C. Maternal periodontitis and preterm birth: systematic review and meta-analysis. *Comm Dent Oral Epidemiol.* 2019; 1(9). doi.: 10.1111/cdoe.122450.
86. Teshome A, Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. *Pan Afr Med J.* 2016; 24(215). doi.: 10.11604/pamj.2016.24.215.8727.
87. Daalderop LA, Wieland BV, Tomsin K, Reyes L, Kramer BW, Vanterpool SF, Been JV. Periodontal disease and pregnancy outcomes: overview of systematic reviews. *JDR Clin Trans Res.* 2018; 3(1): 10-27. doi.: 10.1177/2380084417731097.

- 88.Noack B, Klingenberg J, Weigelt J, Hoffman T. Periodontal status and preterm lowbirth weight: a case control study. *J Periodont Res*. 2005; 40(4): 339-345. doi.: 10.1111/j.1600-0765.2005.00808.x.
89. Wolff FC, Ribotta De Albera EM, Jofré ME. Riesgo de complicaciones perinatales en embarazadas con periodontitis moderada y severa, en la ciudad de Córdoba, Argentina. *Rev Clin Periodon Implantol Rehabil Oral*. 2010; 3(2): 73-78.
- 90.Govindaraju P, Venugopal S, Shivakumar MA, Sethuraman S, Ramaiah SK, Mukundan S. Maternal periodontal disease and preterm birth: A case-control study. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19(5):512-515. doi.: 10.4103/0972-124X.164751.
- 91.Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJC, dos Santos CAST, Soledade KR, Magalhaes MA, et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J Clin Periodon*. 2007; 34(1): 957-963. doi.: 10..1111/j.1600-051X.2007.01141.x.
92. Gazolla CM, Ribeiro A, Moysés MR, Oliveira LAM, Pereira LJ, Sallum AW. Evaluation of the incidence of preterm low birthweight in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol*. 2007; 78(5): 842-848. doi.: 10.1902/jop.2007.060295.
- 93.Bi WG, Emami E, Luo ZC, Santamaria C, Wei SQ. Effect of periodontal treatment in pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 34(19):3259-3268. doi.: 10.1080/14767058.2019.1678142.

12. ANEXOS

Anexo 1. Estrategia de búsqueda empleada en cada base de datos.

Base de datos	Estrategia de búsqueda
BVS	((periodontitis) OR (enfermedad periodontal) AND (parto prematuro) AND ("es" OR "en"))
PubMed	((periodontitis) OR (periodontal disease) AND (preterm birth) AND (low birthweight) AND (english OR spanish) AND (clinical trial))
SciELO	((periodontitis) OR (enfermedad periodontal) AND (parto prematuro) AND (bajo peso al nacer) LIMIT TO ("ar"))
ScienceDirect	((periodontitis) AND (preterm birth) AND (low birthweight) LIMIT TO (research articles))
Scopus	((periodontitis OR periodontal disease AND preterm birth AND low birthweight) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE,"English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE,"Spanish")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,"ar")))
TesiUNAM	Periodontitis OR enfermedad periodontal AND parto prematuro
WebOfScience	(Periodontitis AND preterm birth AND low birthweight) LIMIT TO (Languages "english" OR "spanish")

Anexo 2. Estudios excluidos para la revisión sistemática.

Autores	doi/Referencia	Razón de exclusión
Albert DA, Begg MD, Andrews HF, Williams SZ, Conicella ML, Rauh V, Thomson JL, Papapanou PN.	10.2105/AJPH.2009.185884	Tratamiento periodontal
Mobeen N, Jehan I, Banday N, Moore J, McClure EM, Pasha O, Wright LL, Goldenberg RL.	10.1016/j.ajog.2008.03.010	Resultados no compatibles
Davenport ES, Williams CECS, Sterne JAC, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA.	10.1177/154405910208100505	Resultados no compatibles
Davenport ES.	10.3402/jom.v2i0.5779	Análisis de muestras
Africa CWJ, Kayitenkore J, Bayingana	10.4161/viru.1.4.12004	Análisis de muestras
Pérez B, Pérez MF, Araque L, Rincón A	Acta Odontol Venez. 2014; 52(1)	Resultados no compatibles
Reddy BV, Tanneeru S, Chava VK	10.3109/01443615.2013.829029	Resultados no compatibles
Barletta L, Klein P, Tau D, Di Salvi N, Friso E, Schmidt K, Rivero PL, Astudillo RG, Urrutria M	Rev Fundac Juan Jose Carraro. 2013; 18(37)	Resultados no compatibles
Weidlich P, Moreira Ch, Fiorini T, Muskopf ML, da Rocha JM,	10.1007/s00784-012-0679-3	Tratamiento periodontal

Oppermann ML, Aass AM, Gjermo P, Susin C, Oppermann RV.		
Pirie M, Linden G, Irwin C.	10.1902/jop.2012.120572	Tratamiento periodontal
Touma L, Araki AT, Pelizon JEP, Henriques PA, Duarte DA.	J Health Sci Inst. 2012; 30(3)	Resultados no compatibles
Oliveira AM, de Oliveira PA, Cota LO, Magalhaes CS, Moreira AN, Costa FO	10.1007/s00784-010-0424-8	Tratamiento periodontal
Sant'Ana AC, Campos MR, Passanezi SC, Rezende ML, Gregghi SL	10.1590/s1678-77572011000200009	Tratamiento periodontal
Alarcán MAP, de Casalino DP, Marroquin LC.	Rev Estomatol Hered. 2010; 20(2)	Resultados no compatibles
Macones GA, Parry S, Nelson DB, Strauss JF, Ludmir J, Cohen AW, Stamilio DM, Appleby D, Clothier B, Sammel MD, Jeffcoat M.	10.1016/j.ajog.2009.10.892	Tratamiento periodontal
Zamora KG	001-01421-G29-2010 TesiUNAM	Resultados no compatibles
Sarabia MM	Rev Fundac Juan Jose Carraro. 2009; 14(30)	Resultados no compatibles
Ovalle A, Gamonal J, Martinez MA, Silva N, Kakarieka E, Fuentes A, Chaparro A, Gajardo M, Ahumada A, Cisternas C	Rev Med Chile. 2009; 137(4)	Resultados no compatibles
Radnai M, Pál A, Novák T, Urbán E, Eller J, Gorzó I.	10.1177/0022034508330229	Tratamiento periodontal
Michalowicz BS, Hodges JS, Novak MJ, Buchanan W, DiAngelis AJ, Papapanou PN, Mitchel DA, Ferguson JE, Lupo VR, Bofill J, Matseoane S,	10.1111/j.1600-051X.2009.01385.x	Resultados no compatibles
Carvajal JC, Vera CPG	Rev Chil Obstet Ginecol. 2007; 72(1)	Tratamiento periodontal
Tarannum F, Faizuddin M	10.1902/jop.2007.060388	Tratamiento periodontal
Sharma R, Maimanuku LR, Morse Z, Pack AR	10.1111/j.1875-595X.2007.tb00129.x	Resultados no compatibles
Hujoel PP, Lyndon-Rochelle M, Robertson PB, del Aguila MA	10.1111/j.1600-0722.2006.00266.x	Resultados no compatibles
López NJ, da Silva I, Ipinza J, Gutierrez J	10.1902/jop.2005.76.11-S.2144	Tratamiento periodontal
López NJ, Smith PC, Gutierrez J	10.1902/jop.2002.73.8.911	Tratamiento periodontal
Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC	10.14219/jada.archive.2001.0299	Resultados no compatibles

Moore S, Randhawa M, Ide M	10.1111/j.1600-051X.2004.00598.x	Resultados no compatibles
Noack B, Klingenberg J, Weigelt J, Hoffmann T	10.1111/j.1600-0765.2005.00808.x	Resultados no compatibles
Davenport ES, Williams CECS, Sterne JAC, Murad S, Sivapathasundram CA	10.1177/154405910208100505	Resultados no compatibles
Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J	10.1902/jop.1996.67.10s.1103.	Resultados no compatibles
Khairnar MS, Pawar BR, Marawar PP, Khairnar DM	Contemporary Clinical Dentistry.2015; 6(1)	Análisis de muestras
Penova-Vaselinovic B, Keelan JA, Wang CA, Newnham JP, Pennell CE.	10.1016/j.jri.2015.05.002	Análisis de muestras
Moore S, Ide M, Coward PY, Randjawa M, Borkbowska E, Baylis R, Wilson RF	10.1038/sj.bdj.4811620	Resultados no compatibles

Anexo 3. Lista de cotejo PRISMA

Sección/tema	#	Elemento de lista de comprobación	Página #
Título			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	
Resumen			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	4-5
Introducción			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	63
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	64
Métodos			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	83

Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	65
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	65
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	65
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	66
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	67
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	67
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	67
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	67
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	67
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	67
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron preespecificados.	
Resultados			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	68
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	69

Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	76
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un <i>forest plot</i> .	75
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	75
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	79
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	81
Discusión			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	81
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	81
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	83
Financiamiento			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	

Fuente: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097