



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

11217

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SECRETARIA DE SALUD
BENEMÉRITO HOSPITAL GENERAL
JUAN MARÍA DE SALVATIERRA

**TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD, RESULTADOS
PERINATALES ADVERSOS Y ABORTO
RECURRENTE ESPONTANEO ASOCIADOS
A PATOLOGIAS PERIODONTALES Y
GASTROINTESTINALES.**

TESIS

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. EMANUEL GARCIA GALVEZ

DR. CARLOS ARRIOLA ISAÍS
TITULAR DE LA ESPECIALIDAD

DR. GUSTAVO JORGE FARIAS NOYOLA
GINECO OBSTETRA Y ASESOR DE TESIS

0351631



SECRETARIA DE SALUD

LA PAZ, BAJA CALIF. SUR

SEPTIEMBRE DE 2005



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.

**BENEMÉRITO HOSPITAL GENERAL
JUAN MARIA DE SALVATIERRA**



TESIS DE POSTGRADO

**SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

**TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD, RESULTADOS
PERINATALES ADVERSOS Y ABORTO RECURRENTE
ESPONTANEO ASOCIADOS A PATOLOGIAS
PERIODONTALES Y GASTROINTESTINALES.**


PRESENTA



DR. EMANUEL GARCIA GALVEZ



DR. CARLOS ARRIOLA ISAÍS
TITULAR DE LA ESPECIALIDAD



DR. GUSTAVO JORGE FARIAS NOYOLA
ASESOR DE TESIS Y
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DR. MARIO SALOMÓN VELAZQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA ESTATAL

INDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCION.....	6
INFLUENCIA DE LAS HORMONAS SEXUALES SOBRE LOS TEJIDOS PERIODONTALES.....	8
ESTROGENOS Y PROGESTERONA.....	9
TESTOSTERONA	10
GENERO.....	12
EMBARAZO.....	13
MENOPAUSIA Y POSTMENOPAUSIA.....	14
ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	18
ENFERMEDAD CELIACA.....	22
CONSIDERACIONES ESPECIALES EN ENFERMEDAD CELIACA	27
REPRODUCCION.....	28
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	34
HEMOCROMATOSIS.....	36
CONCLUSION.....	37
TABLA 1.....	41
TABLA 2.....	41
BIBLIOGRAFIA.....	42

TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD, RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS Y ABORTO RECURRENTE ESPONTANEO ASOCIADOS A PATOLOGIAS PERIODONTALES Y GASTROINTESTINALES.

Título en inglés. Fertility disturbances, pregnancy adverse outcomes and miscarriage abortion asociated to periodontal and gastrointestinal diseases.

Título corto. Encías, dentadura y trastornos gastrointestinales: influencia en la reproducción humana.

Título corto en inglés. Gum, denture and gastrointestinal disturbances: influence on human reproduction.

RESUMEN

El diagnóstico de disfunción reproductiva en la mujer, se enfoca primeramente a los desordenes originados en el sistema reproductivo; la disfunción ovárica es responsable de cerca del 40% del factor femenino de infertilidad, y la patología tubaria y pélvica representa el otro 40% aproximadamente. Cuando los esfuerzos por explicar la etiología de esta no se ven recompensados con el diagnóstico, los médicos llamamos a esto “infertilidad inexplicable” y a menudo se inicia tratamiento para esta. Al entender mejor el impacto reproductivo de las enfermedades más comunes, la infertilidad puede ser mejor explicada y por lo mismo mejor tratada.

Esta revisión refleja el impacto de las encías, dentadura y trastornos gastrointestinales en la infertilidad y los resultados adversos de un embarazo a temprana edad gestacional. La gingivitis, caries dental, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal y hemocromatosis comúnmente afectan a mujeres en edad reproductiva, y se manifiestan de formas variables.

Se realizó una discusión de la fisiopatología, y el impacto de estas en la infertilidad y los resultados adversos en el embarazo. Se han propuesto diversas etiologías de disfunción reproductiva, los riesgos y beneficios de los tratamientos más comunes, y recomendaciones para mejorar la

fertilidad. Aunque la información en esta área es aun limitada, estar conciente de la evidencia de la relación entre la enfermedad periodontal, la caries dental, los trastornos gastrointestinales y problemas en la reproducción es esencial para ofrecer el mejor tratamiento para las pacientes que desean lograr el embarazo.

Palabras clave: infertilidad, gastrointestinal, periodontal, enfermedad celiaca, aborto recurrente, encías, reproducción.

ABSTRACT

The diagnosis of female reproductive dysfunction is primarily focused on disorders originating in the reproductive system; ovulatory dysfunction is responsible for fully 40% of female factor infertility, and tubal and pelvic pathology account for an additional 40%. When diagnostic efforts do not yield an etiologic explanation, physicians acknowledge “unexplained infertility” and often initiate nonspecific fertility treatment. However, with and improved understanding of the reproductive impact of common medical comorbidities, infertility can be more frequently explained and better treated. This review addresses the impact of gum, denture and gastrointestinal disturbances on infertility and adverse early pregnancy outcomes. Periodontal diseases, gingivitis, celiac disease, inflammatory bowel disease and hemochromatosis commonly affect women of reproductive age, have highly variable presentations, and can be effectively treated if diagnosed. Discussed for each comorbid condition are disease pathophysiology, evidence for an association with subfertility and adverse pregnancy outcomes, proposed etiologies of reproductive dysfunction, risks and benefits of common treatments, and recommendations for optimizing fertility treatment. Although the data in these areas are often limited, awareness of the existing evidence is essential to providing the best possible care for patients desiring pregnancy.

Key words: infertility, gastrointestinal, periodontal, coeliac disease, miscarriage abortion, gum, reproduction,

INTRODUCCION

La función del sistema digestivo es: proporcionar al organismo agua, electrólitos y sustancias nutritivas en forma continua a través de los alimentos. Las partes anatómicas que constituyen dicho sistema son: la boca que incluye dientes, encías, lengua, paladar, glándulas salivales y parótidas; el esófago, el estomago, el intestino delgado (duodeno, yeyuno e ileon), el intestino grueso ó colon (ascendente, transverso y descendente), ciego, recto y ano. También se incluyen como parte del sistema digestivo el hígado, la vesícula, vías biliares y páncreas (88). Normalmente la absorción diaria en el intestino delgado es de varios centenares de gramos de carbohidratos, 100 o mas gramos de grasa, 50–100 gramos de aminoácidos, 50–100 gramos de iones y 7-8 litros de agua (88); del intestino delgado al colon pasan diariamente 1,500ml de quimo, la mayor parte del agua y los electrolitos que tiene se absorben en esta porción del intestino, dejando menos de 100ml de liquido para que se excrete con las heces. Prácticamente toda la absorción que tiene el colon ocurre en su porción proximal y la mitad distal se encarga del almacenamiento de la materia fecal (88). La mucosa de ambos intestinos tiene la gran capacidad para absorber activamente sodio, y el potencial electrolítico que se crea con esto provoca absorción de cloruro, y a la vez se excreta de forma activa bicarbonato, este ultimo ayuda a neutralizar

productos ácidos terminales de la acción bacteriana en el colon. Estas bacterias llamadas en su gran mayoría "colobacilos" se encuentran sobre todo en el colon proximal, digieren pequeñas cantidades de celulosa que aportan calorías al organismo, esta actividad bacteriana tiene además como resultado la formación de vitaminas: K, B12, tiamina y riboflavina, la deficiencia de estos nutrientes por alteraciones en la flora y fauna saprofítica, así como una mala absorción intestinal puede tener como consecuencia complicaciones en la función reproductiva. Algunas patologías que guardan relación con los trastornos de la reproducción son: enfermedades periodontales, enfermedad Celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y Hemocromatosis (89).

INFLUENCIA DE LAS HORMONAS SEXUALES SOBRE LOS TEJIDOS PERIODONTALES.

Las hormonas son moléculas específicas reguladoras que modulan la reproducción, crecimiento y desarrollo. Los efectos hormonales se reflejan como cambios fisiológicos o patológicos en todos los tejidos del organismo. Blancos para hormonas como los andrógenos, estrógenos y progesterona han sido localizados en los tejidos periodontales (1). Consecuentemente desequilibrios en el sistema endocrino pueden tener un importante impacto en la patogénesis periodontal.

La placa bacteriana ha sido establecida como el primer factor etiológico para el inicio de la enfermedad periodontal (2). Sin embargo también sin un patrón susceptible, los patógenos periodontales son necesarios pero no suficientes para que se presente. Las hormonas sexuales se han sugerido como un importante factor modificador que puede influir en la patogénesis de la enfermedad periodontal.

Diversos investigadores han mostrado que los cambios en las condiciones periodontales pueden estar asociados con variaciones en los niveles de hormonas sexuales. Esta asociación es evidente en la reciente clasificación de la enfermedad periodontal (3) la cual incluye las siguientes condiciones relacionadas con diversas enfermedades: pubertad, ciclo menstrual y embarazo, asociados a gingivitis. Por lo tanto es importante conocer cómo

las hormonas sexuales pueden influir en la patogénesis de diversas alteraciones en la encía, crestas alveolares y conservación de las piezas dentales.

Estrógenos y progesterona.

Ambas hormonas tienen acciones biológicas significativas que pueden afectar diferentes órganos y sistemas incluyendo la cavidad oral (4,5,6,7,8,9,10,11). Específicamente los estrógenos pueden influir en la diferenciación del epitelio escamoso estratificado así como en la síntesis de colágeno (12). Se han encontrado receptores de estrógenos en los osteoblastos proporcionando un mecanismo de acción directa sobre el hueso (13,14,15,16). Estos receptores también se encuentran en los fibroblastos del periostio esparcidos en la lámina propia (14) y en los fibroblastos de los ligamentos periodontales (17) proporcionando una acción directa de las hormonas sexuales sobre estos tejidos.

Clínicamente las pacientes con niveles adecuados de estrógenos se han reportado con mayor placa periodontal sin que exista incremento de la inflamación gingival cuando se comparan a pacientes con niveles deficientes de estrógenos (18). Esto sugiere que los mediadores de la inflamación pueden ser afectados por los niveles de estrógenos lo cual puede ser atribuido a la producción de prostaglandinas por alteraciones en

los niveles de estradiol y progesterona. Es por ello que se especula que niveles normales de estrógenos puede ser esencial para la protección periodontal. De hecho el nivel de estradiol circulante es inversamente proporcional a la prevalencia de enfermedad periodontal (19).

La progesterona es otra de las hormonas sexuales que posee efectos directos sobre el periodoncio (tabla 2). Datos clínicos y epidemiológicos experimentales han demostrado que la progesterona es activa en el metabolismo del hueso y puede jugar un importante papel en el equilibrio entre resorción y formación de hueso (20,21,22,23). Existen estudios que han mostrado que la progesterona puede ejercer su acción directamente sobre el hueso empleando receptores en los osteoblastos o indirectamente por competencia por receptores para glucocorticoides (24,25).

Testosterona.

Receptores específicos de esta hormona han sido aislados en tejidos periodontales (26). Resulta interesante que el número de receptores en los fibroblastos tiende a incrementarse en el crecimiento o inflamación gingival (27). Se cree que un incremento en la síntesis de matriz ocurre en las células periodontales bajo la influencia de la testosterona (27,28,29).

La testosterona también tiene asociación con el metabolismo del hueso jugando un papel importante en el mantenimiento de la masa ósea (30). Un estudio desarrollado en un grupo de hombres castrados mostró que la

densidad ósea sufrió una rápida disminución años después de efectuada la castración (31). Kasperk et al. (1997) (55) observaron que ambos andrógenos, gonadal dihidrotestosterona y adrenal dehidroepiandrosterona tienen un impacto positivo sobre el hueso estimulando la proliferación y diferenciación celular. Una manera muy efectiva de analizar los efectos de los andrógenos en el hueso es la evaluación de marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Uno de estos marcadores que ha sido utilizado para este fin es la osteoprotegerina (OPG), la cual es un receptor señuelo oculto que inhibe la formación y activación de osteoclastos por neutralización de su ligando (32,33). Esta acción de la OPG, ha sido asociada con reducción en la pérdida de densidad mineral ósea que se observa en la progresión de la enfermedad periodontal (32). Szulc et al. (2001) encontraron que las concentraciones séricas de OPG se incrementan significativamente con la edad, y están correlacionadas positivamente con los índices de testosterona y estradiol libres. Ellos concluyen que la edad tanto como los niveles de andrógenos y estrógenos tiene un significado positivo y determinante, mientras que la hormona paratiroidea es un determinante negativo de OPG en hombres. Estos datos sugieren que la OPG puede ser un mediador paracrino importante en el metabolismo del hueso en hombres de edad avanzada y aclara el papel de los andrógenos en la homeostasis del esqueleto en el varón.

Género.

En cuanto a las diferencias anatómicas periodontales entre géneros, en las mujeres la forma y peso de la cadena alveolar residual es menor que en los hombres (34). Esto puede estar asociado con la disminución de los estrógenos durante la menopausia, debido a esta condición existe una alta frecuencia en pérdida de peso de los huesos alveolares, así como la disminución de la densidad ósea de las crestas y subcrestas (35). Estos efectos parecen estar correlacionados con las concentraciones de hormonas y no a la susceptibilidad aumentada de los tejidos periodontales, partiendo de que tanto hombres como mujeres tienen la misma cantidad de receptores para hormonas sexuales en los tejidos periodontales (36).

Los cambios biológicos en los tejidos periodontales durante las diferentes etapas y circunstancias de la vida como la pubertad, ciclo menstrual, embarazo, menopausia, y uso de anticonceptivos orales tiene un peso interesante en la relación que guardan las hormonas sexuales y la salud periodontal. Las mujeres parecen estar más propensas a desequilibrios hormonales que los hombres y de ahí que han sido más estudiadas. Es importante, sin embargo, hacer notar que los hombres también pueden sufrir estas variaciones (37).

Embarazo.

Debido a cambios hormonales que suceden durante el embarazo se incrementa la susceptibilidad a infecciones por alteraciones en el sistema inmune (38,39), tales como supresión de la actividad de células T (40,41), disminución de la quimiotaxis de neutrófilos y fagocitosis, respuesta linfocítica alterada y disminución de la producción de anticuerpos (29,42,43,44) así como deficiencias nutricionales asociadas al incremento de la demanda nutricional por la madre y el feto (45). Estos cambios inmunológicos pueden ser responsables también de las condiciones patológicas periodontales observadas durante el embarazo, tales como gingivitis, granuloma, periodontitis y caries dental (46). El incremento en la síntesis de prostaglandinas PGE2 observada cuando el estradiol y la progesterona se encuentran en altas concentraciones como ocurre durante el embarazo (47), puede también contribuir a estos cambios patológicos. Por otro lado los patógenos periodontales como *Porphyromonas gingivalis* pueden utilizar las hormonas sexuales femeninas como progesterona o estradiol como fuente de nutrientes. Estas bacterias están generalmente incrementadas en el fluido gingival de las mujeres embarazadas, situación que correlaciona positivamente con la severidad de la gingivitis del embarazo (48). Estos cambios microbiológicos usualmente no existen después del puerperio (49).

Menopausia y Postmenopausia.

Durante este periodo la concentración de estrógenos disminuye mientras que las concentraciones de FSH y LH se incrementan. Consecuentemente los efectos de los estrógenos enlistados en la tabla 1 están reducidos, comprometiendo los efectos antiinflamatorios de estas hormonas en el periodoncio. La progesterona juega un papel importante en el metabolismo óseo, durante la pre y postmenopausia. Se cree que la deficiencia ovárica y las alteraciones asociadas, pero no la edad son las causas predominantes de la pérdida ósea durante las dos primeras décadas de la postmenopausia. Se han mostrado estudios que reportan que la progesterona compite con los glucocorticoides en los receptores de los osteoblastos inhibiendo la acción de los glucocorticoides e induciendo osteoporosis, por lo tanto la reducción de la densidad ósea que ocurre en la postmenopausia puede ser el resultado de una combinación entre la inhibición de regulación de los osteoclastos por la disminución de los estrógenos y el incremento en la inhibición del cortisol en los osteoblastos debida a la reducción por competencia con la progesterona.

La menopausia también afecta la concentración de andrógenos circulantes. Antes de la menopausia la concentración de androsteronina sérica es producida por el ovario en un 50% y por las glándulas suprarrenales en otro 50%. Con la falla ovárica que típicamente ocurre con la menopausia, la

concentración de andrógenos se reduce cerca del 50% (50). Esto ha sugerido que la conversión periférica de andrógenos y estrógenos puede ser el principal factor de protección del hueso (51), como ya se había mencionado los estrógenos tiene un efecto inhibitor de la acción de los osteoclastos. La testosterona puede encontrarse también positivamente relacionada con la densidad mineral ósea y se encuentra como un soporte de evidencia en los pacientes que muestran bajas concentraciones de testosterona y cursan con osteoporosis (52).

Numerosos estudios han vinculados la menopausia y algunas condiciones periodontales, sin embargo los diferentes métodos aplicados para calcular osteoporosis, pérdida de hueso alveolar y periodontitis hace difícil el análisis de la literatura. Se ha sugerido que la osteoporosis es la responsable de la pérdida de la cresta alveolar, una condición que puede provocar rápidamente pérdida ósea cuando se encuentra asociada a infecciones periodontales (53). Se ha reportado que la incidencia de periodontitis, correlacionada con signos de osteoporosis generalizada y disminución de la densidad ósea del maxilar con incremento en la enfermedad periodontal (54), sin embargo otros estudios no muestran relación consistente entre estos aspectos. La severidad de la osteoporosis fue encontrada con significado estadístico asociada con la altura de la cresta alveolar residual. Payne y Cols. (56). En un estudio longitudinal de 2

años examinaron la altura de la cresta alveolar y los cambios en la densidad ósea en mujeres con osteopenia y osteoporosis, comparadas con mujeres con densidad mineral ósea de columna lumbar normal. En total 38 mujeres posmenopáusicas con antecedentes de enfermedad periodontal, de 3 o 4 meses, fueron estudiadas monitoreando el mantenimiento periodontal; 21 tuvieron densidad mineral ósea normal y 17 se diagnosticaron como osteoporosis. Los resultados de este estudio indican que las mujeres con osteopenia y osteoporosis muestran una elevada frecuencia de pérdida de la densidad de la cresta y subcresta, comparado con mujeres con densidad normal; esto corresponde con la disminución de los estrógenos circulantes presente en las mujeres con osteopenia y osteoporosis. En 1997 Strefcus y cols. (57). Estudiaron la relación de la pérdida ósea alveolar, densidad del segundo metacarpiano, concentraciones de interleucina 6 y 8 en fluidos salival y gingival en mujeres pre y posmenopáusicas. Observando que las mujeres posmenopáusicas tienen mayor pérdida ósea alveolar, piezas dentales y reducción en la densidad ósea alveolar y del segundo metacarpiano que las mujeres premenopáusicas, los autores también mencionan que la mujer posmenopáusica, tienen concentraciones mas altas de interleucinas 6 en saliva, de este estudio se concluyó que los niveles de las citoquinas de resorción ósea en saliva pueden ser secundarios a los cambios hormonales

de la menopausia y que estos cambios pueden predisponer a la pérdida ósea alveolar con la consecuencia pérdida de piezas dentales.

Terapia hormonal de reemplazo en mujeres posmenopáusicas.

Paganini-Hill (1995^a) (58). Analizó los efectos de la terapia hormonal de reemplazo en la prevención de pérdida de piezas dentales y la necesidad de dentaduras postizas en mujeres de edad avanzada. Los resultados de este estudio indican que la proporción de mujeres con adoncia disminuyo con el incremento de la duración de la terapia de reemplazo hormonal. El autor concluye que la terapia de reemplazo hormonal a largo plazo puede ser benéfica en la prevención de la pérdida dental.

ENFERMEDAD PERIODONTAL

Tradicionalmente, se han implicado a las infecciones vaginales e intrauterinas en génesis de los partos pretérmino y ruptura de membranas. Recientes estudios han encontrado la enfermedad periodontal como un factor adverso al embarazo como causa de aborto de repetición, parto pretérmino y bajo peso al nacimiento (90,92). La enfermedad periodontal es una inflamación e infección que destruye el tejido de soporte óseo, incluyendo la gingiva (encías), los ligamentos periodontales y por último los alvéolos dentales (hueso alveolar). La gingivitis es causada por los efectos a largo plazo de los depósitos de placa, que es un material adherente que se desarrolla en las áreas expuestas del diente y es ocasionada por bacterias, moco y residuos de comida (92). La placa es la principal causa de caries y, si no se remueve, se mineraliza formando un depósito duro denominado cálculo (sarro) que se acumula en la base del diente. La placa y el cálculo causan irritación e inflamación mecánica de la gingiva y las bacterias y sus toxinas hacen que ésta se infecte, se inflame y se vuelva sensible. El parto pretérmino es la mayor causa de morbilidad y mortalidad neonatal y de serias secuelas neurológicas. El parto antes de las 30 semanas de gestación constituye aproximadamente 1 a 2% de los nacimientos, causa aproximadamente 60% de la mortalidad perinatal

teniendo un alto costo para los servicios de salud. Estudios en animales de experimentación demuestran que el paso de bacterias o sus toxinas inducen abortos, un ejemplo muy claro es la neumonía y pielonefritis, que repercuten en parto pretérmino (91). La enfermedad periodontal, es un alteración causada por bacterias anaerobias Gram negativas facultativas que habitan en la placa dental y que tienen gran parecido con las bacterias que causan infecciones a nivel del tracto genital. Entre estos organismos se encuentran *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptococcus micros*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, y *Treponema denticola*. Las alteraciones en el embarazo son consecuencia de una diseminación sistémica del componente bacteriano hacia la placenta y feto, induciendo una respuesta inmunológica por parte de la madre y/o el feto que da como resultado la presencia de aborto o parto pretérmino. (93). Los lipopolisacáridos son el componente mayor de la pared celular de las bacterias Gram negativas. La presencia de Lipopolisacáridos bacterianos a nivel sistémico provoca la estimulación en la producción de prostaglandinas a nivel de tejido decidual y amniótico, esto se ha demostrado por el aislamiento de endotoxinas, de bacterias Gram negativas, en mujeres con infecciones intra amnióticas (91). Las toxinas de bacterias entéricas son capaces de producir necrosis placentaria, aborto espontáneo, muerte fetal,

alteración morfológica y funcional en órganos fetales. Esto lo podemos observar en humanos, por bacterias entéricas Gram negativas incluidas las asociadas con vaginosis bacteriana, enfermedad inflamatoria pélvica y enfermedades de transmisión sexual. Los lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas de la cavidad oral, difieren en estructura y actividad biológica con respecto a las bacterias entéricas, sin embargo se ha demostrado que ambos tipos causan las mismas alteraciones en fetos de animales de experimentación. Actualmente se ha reconocido un papel fundamental de diferentes citocinas y mediadores bioquímicos en el parto prematuro, entre estas se incluyen, la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF), macrófagos, e interleucina 6 (IL-6) (94). La IL-6 e IL-1 beta estimulan la síntesis de prostaglandinas en la decidua y amnios, como resultado, las pacientes experimentan abortos espontáneos o muerte fetal temprana (91). Las prostaglandinas son los mediadores más importantes en el proceso inflamatorio que se lleva a cabo a nivel decidual. La administración de prostaglandinas causa aborto o parto, el tratamiento con inhibidores de prostaglandinas en el primer trimestre detiene la contracción uterina, las concentraciones de ácido araquidónico (precursor de prostaglandinas) se ven aumentadas en el líquido amniótico en pacientes con parto prematuro. La prostaglandina F2 alfa y la E2 son las que más se asocian con la presencia de contracción uterina y cambios

cervicales. Las infecciones a nivel periodontal son factor de riesgo para aborto, parto pretermino y bajo peso al nacer por las alteraciones inflamatorias a nivel placentario y de liquido amniótico, el personal de salud debe dar importancia a este tipo de factores en especial en aquellos casos en donde las causas de infertilidad no están bien establecidas, ya que muchas veces estas lesiones en boca pasan desapercibidas.

ENFERMEDAD CELIACA

La enfermedad celiaca es un desorden autoinmune caracterizado por inflamación de la mucosa del intestino delgado, secundaria a la intolerancia al gluten. La predisposición genética individual, desarrolla una respuesta inmune inapropiada a la exposición en la dieta de cereales, trigo, cebada y centeno.

Anteriormente solo era reconocida durante la infancia; en la actualidad puede ser diagnosticada en cualquier edad. El amplio rango de manifestaciones clínicas resulta en pacientes que presentan múltiples patologías para diferentes especialistas: gastroenterólogos, endocrinólogos, reumatólogos, hematólogos, cardiólogos, neurólogos, pediatras, dermatólogos, odontólogos y ginecólogos.

Las características de la enfermedad se presentan cuando se incluyen acoplamiento de los alelos de HLA (DQ2 y DQ8) y la precipitación de la enfermedad se da por factores ambientales como el almacenamiento del gluten (proteína derivada del trigo).

Muchas de las proteínas del gluten son tóxicas en la enfermedad celiaca y son similares a las proteínas de la cebada y del centeno.

Las proteínas inducen procesos inflamatorios del intestino dependiendo de la cantidad ingerida y él suspenderlas resulta en una regresión del proceso.

(59)

La clasificación clínica de la enfermedad celiaca esta basada en la presencia de síntomas gastrointestinales. La presentación clásica, sintomática o activa se presenta, con diarrea y con o sin mala absorción; en la enfermedad asintomática o silente, los síntomas gastrointestinales están ausentes o no son importantes comparados con otro síntoma no intestinal y la enfermedad celiaca latente es aquella que se encuentra presente en una paciente que va a desarrollar la enfermedad activa en un futuro o que ha tenido la enfermedad en el pasado, pero que en el momento del estudio, la mucosa permanece normal ante la ingesta de gluten.(59)

La enfermedad celiaca clínica esta asociada con morbilidad causada por síntomas gastrointestinales crónicos, bajo peso, trastornos en el metabolismo óseo, anemia y debilidad general. Implicaciones de la enfermedad en pacientes con enfermedad celiaca silente no están dilucidadas. Aunque, muchos de los pacientes con esta enfermedad, tienen manifestaciones ocultas incluidas la reducción de la densidad mineral ósea, deficiencias de hierro o folato y enfermedades autoinmunes asociadas.

La mortalidad en pacientes con enfermedad celiaca es 1.9 – 3.8 mayor a la población general. La reducción en la mortalidad después de 1 a 5 años de la dieta libre de gluten, sugiere que esta tiene un efecto protector.

Es considerada un desorden multigenético asociado con HLA-DQ2 o HLA-DQ8. HLA-DQ2 esta expresado en más del 90% de personas con esta patología. La expresión de estas moléculas es necesaria, pero no suficiente para desarrollar la enfermedad. Resultado de estudios en hermanos y en gemelos idénticos sugiere que el gen de HLA no es el principal factor causante de la EC. La región del cromosoma de HLA que más consistentemente esta ligada a la EC es 5q31-33, localizado en el brazo largo del cromosoma 5. Otra región susceptible potencialmente es la 11q.

La presentación clínica de la enfermedad celiaca es poco frecuente; ocurre en 1 de cada 3345 personas en el mundo. Aunque los estudios serológicos han demostrado que la prevalencia en el mundo es de 1 a 266. Una prevalencia similar ha sido reportada en los países europeos, Sudamérica y Estados Unidos. Reportando sin embargo, para el norte de África, Irán y la India prevalencias mayores.

La enfermedad celiaca es un desorden del intestino delgado proximal, que puede envolver todo el intestino o solo algunas zonas. Si la localización es proximal, el resultado es mala absorción de hierro, ácido fólico, calcio, y vitaminas liposolubles, lo cual resulta en deficiencia de hierro, de folato, y reducción de la densidad del hueso.

La diarrea es el sello característico, es debido a la progresión de la enfermedad en el intestino distal.

Cuando solo el intestino proximal está incluido, las pacientes usualmente no presentan diarrea, porque la porción distal del intestino puede compensar la absorción de los productos y la digestión.

Los niños y adolescentes pueden presentar diarrea, distensión abdominal, vomito, irritabilidad, anorexia y constipación. Además de manifestaciones extraintestinales, como estatura baja, síntomas neurológicos o anemia.

Una forma para identificarla es el reconocimiento de signos de atrofia de las vellosidades en pacientes sometidos a endoscopia. (59)

Existen además otras formas de presentación como dermatitis herpetiforme, un rash pruriginoso en cualquier parte del cuerpo, pero especialmente en zonas de extensión, (rodillas y codos) y en cuero cabelludo. Pueden referirse síntomas neurológicos como neuropatía periférica, ataxia o epilepsia, asociada con calcificaciones óseas y

estomatitis aftosa, artritis, defectos del esmalte dental y concentraciones anormales de transaminasas hepáticas.

El diagnóstico puede realizarse por la presencia de cambios característicos en una biopsia de intestino delgado, acompañado de la sintomatología. Los estudios serológicos son de ayuda para el diagnóstico, pero no son esenciales. El mayor hallazgo histológico sugestivo es atrofia de las vellosidades, con hiperplasia de las criptas y linfocitosis intraepitelial. Los anticuerpos antiendomisiales IgA, la antitransglutaminasa (IgA), anticuerpos antigliadina (IgA e IgG), anticuerpos antireticulina e IgA sérica total, son los estudios serológicos que deben realizarse (60). Se debe identificar al HLA, sobre todo en aquellos con resultados negativos de biopsias o pruebas serológicas.

La EC es un desorden inflamatorio crónico del intestino mediado por células T, con un componente autoinmune. La pérdida de la tolerancia al gluten es la posible causa. Aunque tal pérdida de la tolerancia ha sido identificada en personas sin la enfermedad como una manifestación por la presencia en sangre periférica de células T, que responden al gluten, el desarrollo de una célula T anti-gluten en el intestino es específico de personas con EC. La razón para que ocurra esto aun es desconocida,

cambios en la permeabilidad intestinal secundarios a alteraciones en las uniones intercelulares podrían ser la causa.

La respuesta inmune a la gliadina se lleva a cabo en dos lugares, la lámina propia y el epitelio. Se ha reconocido la acción de las células T CD4 en la patogénesis en la lámina propia, sin embargo aun es controversial la acción de las células T CD8 en el epitelio intestinal.

El tratamiento es a base de una dieta estricta libre de gluten.

Consideraciones especiales en enfermedad celiaca.

Enfermedades malignas

Son comunes en pacientes con EC, el adenocarcinoma de intestino delgado, esófago, carcinoma escamoso faringeo, y linfoma no Hodgkin. Una dieta libre de gluten protege de la malignidad. Estos pacientes tienen riesgo de desarrollar adenocarcinoma de intestino cerca de 80 veces más que la población general.

Osteoporosis

La medición de la densidad mineral ósea esta recomendada en todos los pacientes con EC, puesto que la reducción de esta, es común en todos los pacientes, tanto adultos, como niños. La reducción de la densidad ósea es más severa en cuando la enfermedad celiaca es sintomática, que en la

silente, y se asocia con un incremento mayor de fractura. El mecanismo de la osteoporosis es multifactorial, e incluye, mala absorción del calcio, hiperparatiroidismo secundario, mala absorción de vitamina D, deficiencia de Mg, autoinmunidad, la presencia de citocinas inflamatorias en la circulación y la reducción de la función gonadal en hombres.

Reproducción

Algunos estudios han demostrado que mujeres con enfermedad celiaca son susceptibles de sufrir dificultades reproductivas como infertilidad y abortos espontáneos. (60,61,62,63,64,65)

Ciacci y colaboradores, observaron que el riesgo relativo de aborto en una mujer con enfermedad celiaca no tratada es 9 veces mas que en mujeres que han sido tratadas. (81) Además de que la enfermedad silente ha sido asociada con pacientes que presentan abortos espontáneos recurrentes. (83,84)

Otros autores la han relacionado con restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer (83); el riesgo relativo puede ser 3 a 6 veces mas alto que en las pacientes con dieta libre de gluten (81). Un pequeño estudio observacional demostró que el 41% de los embarazos de mujeres con enfermedad celiaca, fueron pequeños para la edad gestacional y 25% termino en un parto antes de las 26 sem de gestación (64,84).

Además de que en los hombres, se ha relacionado enfermedad celiaca y teratozoospermia (46%) así como astenozoospermia(3.03%) (66).

La enfermedad celiaca es un factor de riesgo para infertilidad, pero la etiología aun es desconocida. Una deficiencia en nutrientes esenciales puede tener un efecto adverso en la fertilidad. Aunque según Collin en un estudio realizado en el Hospital Universitario de Tampere Finlandia en 150 pacientes estudiadas por infertilidad, de las cuales 50 habían presentado 2 o más abortos espontáneos, realizado de febrero de 1993 a diciembre de 1994, comparadas con un grupo control de 150 mujeres con historia obstétrica normal, en las mismas fechas; se observó que 4 (2.7%) de las pacientes en el grupo de infertilidad, y ninguna en el grupo control fueron diagnosticadas con enfermedad celiaca. Todas las mujeres con enfermedad celiaca fueron categorizadas en el grupo de infertilidad inexplicable. En este subgrupo la enfermedad se detecto en 4 (4.1%) pacientes de 98. La diferencia con el grupo control (cero de 150 pacientes), fue estadísticamente significativo, con una $p = 0.02$ (60).

De las 4 pacientes con enfermedad celiaca, 2 presentaron anemia ferropénica, pero no tenían síntomas gastrointestinales. Ninguna tuvo deficiencia de ácido fólico. Se encontró además en 6 pacientes con infertilidad, en 2 con abortos espontáneos y en 2 del grupo control, la

presencia de enfermedad celiaca latente (anticuerpos antigliadina positivos, con mucosa intestinal normal en biopsia) (60).

Este estudio demostró que las mujeres que sufren infertilidad inexplicable pueden tener enfermedad celiaca silente clínicamente. La frecuencia observada 4.1% es 10 veces mayor que la prevalencia de esta enfermedad en la población general (Europa 0.3%).

Las pacientes con esta enfermedad y que llevan una dieta normal, tienen disminución de su periodo reproductivo, con retardo en la menarca y menopausia precoz. La disfunción gonadal ha sido demostrada en la enfermedad celiaca en hombres, sin embargo no han sido reportadas anomalías endocrinas en mujeres.

Los pacientes con enfermedad celiaca tienen un incremento en la frecuencia de enfermedades autoinmunes y endocrinológicas. Además estos pacientes presentan manifestaciones extraintestinales, y es posible que la infertilidad forme parte de este espectro de manifestaciones por intolerancia al gluten (60).

En otro estudio realizado en Sardinia, Isla mediterránea donde la prevalencia de la enfermedad celiaca diagnosticada con biopsia en la población general es particularmente alta (cerca del 10.6 por 1000) (67) comparada con la prevalencia reportada en otras regiones de Italia, tales como Roma (4 por 1000) (68) y el resto de Europa como Suiza (1 en 250) y

Dinamarca (1 en 4000) (69), se observó la misma asociación. Se estudiaron 99 parejas con la enfermedad e infertilidad.

Diversas hipótesis han sido propuestas para explicar la causa de la infertilidad en pacientes con enfermedad celiaca. De nuevo se sugiere que la deficiencia de nutrientes esenciales puede tener un efecto adverso en la fertilidad, pero ninguna paciente de este estudio con mala absorción, presentó deficiencia de ácido fólico o vitamina B12, solo una mujer cursó con deficiencia de hierro (69,70). Las conclusiones de este estudio demuestran que la enfermedad celiaca es más frecuente en pacientes con infertilidad inexplicable que en el resto de la población, y que la prevalencia de esta enfermedad en hombres con pobre calidad del semen es comparable a la observada en la población general. Es posible que la infertilidad represente otra manifestación del espectro heterogéneo de hallazgos de la enfermedad celiaca, pero la razón para la predilección para el género femenino no es clara.

La fertilidad en los hombres también está disminuida por la enfermedad celiaca. (75,76,77,78) Aunque el mecanismo no es claro, la resistencia a los andrógenos juega un papel muy importante, como lo sugieren los niveles elevados de LH y testosterona libre y la disminución de los niveles de dehidrotestosterona (79). Se ha demostrado que los varones afectados tienen una respuesta exagerada de las gonadotropinas a la hormona

estimulante de gonadotropinas, lo cual implica una disfunción hipofisaria (80). Estos efectos probablemente son reversibles, con una dieta libre de gluten, que restablezca la fertilidad (76).

Como ya se ha mencionado la etiología no es clara, sin embargo, se sigue sugiriendo que la malnutrición subclínica juega un papel importante. Las pacientes pueden presentar deficiencias selectivas de nutrientes (hierro, folato, zinc, selenio, vitaminas liposolubles), que son esenciales para la función reproductiva, embriogénesis y organogénesis. Otros estudios han sugerido que la disfunción endocrina secundaria a hiperprolactinemia, la cual se ha visto en el 25% de las pacientes con enfermedad celiaca, puede contribuir a la infertilidad (81). Hay evidencia de la elevación de los niveles de LH y testosterona libre en hombres, un perfil que, se presenta en mujeres que tienen manifestaciones similares al síndrome de ovario poliquístico (PCOS). Aunque no se ha observado asociación entre la enfermedad celiaca y PCOS.(82)

La recomendación es considerar la enfermedad celiaca en pacientes con infertilidad inexplicable, no solo si presentan o no síntomas, sino también si presentan datos relevantes en la historia familiar, o historia de disfunción endocrina, abortos espontáneos múltiples y síntomas no específicos de enfermedad. Aunque el muestreo en la población general no es recomendable actualmente, aun hacen falta estudios que determinen la

relevancia de un muestreo de anticuerpos de rutina para cualquier paciente con infertilidad. Debido a que la infertilidad puede ser la presentación inicial de la enfermedad celíaca, lo cual significa una oportunidad para iniciar un tratamiento efectivo antes de que la paciente presente otras alteraciones en su salud.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un termino general que se aplica a un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas que afectan el tubo digestivo, dado que no existen características patognomónicas, ni pruebas específicas siempre será un diagnostico de exclusión, la EII se divide en dos grupos principales, la colitis ulcerosa inespecífica y la enfermedad de Crohn (enteritis regional, colitis granulomatosa).

La EII es mas frecuente en blancos que en negros, 6:1, es mas frecuente en judíos que en no judíos, tiene la misma incidencia en ambos sexos, en EUA la colitis ulcerosa tiene una incidencia de 6 a 8 casos por cada 100,000 habitantes, con una prevalencia de 150 casos por cada 100,000 habitantes, la enfermedad de Crohn tiene una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100,000 habitantes y una prevalencia de 40 casos por cada 100,000 habitantes.

Aunque las causas de la EII siguen siendo desconocidas, algunas características sugieren algunos campos de posible importancia etiológica. Entre ellos se encuentran factores familiares o genéticos, infecciosos, inmunológicos y psicológicos. La teoría de que pueda existir un mecanismo inmunitario se basa en la idea de las manifestaciones extraintestinales que la acompañan (artritis, pericolangitis, etc.), existe también disminución en el

numero de células T periféricas y a nivel intestinal hay alteración en los subtipos de células T.

Entre las características psicológicas no es raro que esta enfermedad se presente inicialmente o se muestren brotes asociados a tensiones psicológicas importantes, como la perdida de un ser querido.

En la colitis ulcerativa se presenta una reacción inflamatoria, la cual es uniforme y continua; afectando colon en la mayoría de los casos (95%), con aparición de fibrosis y en casos severos hasta displasia. En la enfermedad de Crohn existe inflamación que afecta todas las capas de la mucosa intestinal, al mesenterio y ganglios linfáticos regionales (85).

En la colitis ulcerosa se caracteriza principalmente por diarreas sanguinolentas y dolor abdominal, así como pérdida de peso, fiebre taquicardia distensión abdominal, anemia ferropriva y artritis.

En la enfermedad de Crohn las manifestaciones clínicas son diarrea sin sangre, dolor abdominal, fiebre, anemia por mala absorción de nutrientes, síndrome de fatiga crónica, etc.

Ambas enfermedades se han relacionado con subfertilidad por disminución de la libido, pubertad tardía, alteraciones menstruales y anovulación. (85).

HEMOCROMATOSIS.

La hemocromatosis es un trastorno caracterizado por aumento inadecuado de la absorción intestinal de hierro y su almacenamiento. Este trastorno produce cantidades excesivas de hierro en las células parenquimatosas que acaban presentando alteraciones anatómicas y funcionales, se utiliza diferente terminología para esta enfermedad; 1) hemocromatosis genética o hereditaria es la que se asocia a un gen anómalo íntimamente ligado al locus A del complejo HLA del cromosoma 6, y 2) la hemocromatosis adquirida es una sobrecarga de hierro y lesión tisular secundaria a otras enfermedades generalmente anemia con sobrecarga de hierro como la talasemia y anemia sideroblástica.

La prevalencia de la hemocromatosis genética en poblaciones europeas, es de 0.3% (86,87).

Los síntomas y signos comprenden pigmentación cutánea, diabetes mellitus, afectación hepática y cardíaca, astenia, adinamia, pérdida de la libido, hipogonadismo hipogonadotrófico, artralgias, palpitaciones; así como infertilidad causada por depósitos de hierro en la hipófisis anterior afectando la respuesta a la estimulación de GnRH y alterando el eje hipotálamo- hipófisis-gonada (85).

CONCLUSIÓN.

Alteraciones gastrointestinales como, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal y hemocromatosis pueden afectar la función reproductiva y condicionar resultados perinatales adversos. En mujeres con enfermedad celiaca se ha asociado, infertilidad, abortos espontáneos, restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. La infertilidad inexplicable puede deberse a enfermedad celiaca silente la cuál, además puede causar disminución del periodo reproductivo, debido a retardo en la menarca y menopausia precoz. En hombres la enfermedad celiaca se ha relacionado con teratozoospermia y astenozoospermia, resistencia a los andrógenos encontrando LH y testosterona libre elevadas y disminución de dehidrotestosterona. La deficiencia de nutrientes esenciales (hierro, folato, zinc, selenio y vitaminas liposolubles) puede tener un efecto negativo en la embriogenesis y organogenesis. La enfermedad inflamatoria intestinal se ha relacionado con infertilidad, disminución de la libido, pubertad tardía, alteraciones menstruales y anovulación, y la hemocromatosis causa disminución de la libido y pobre respuesta hipofisaria a los estímulos de Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) secundaria a depósitos de hierro en la hipófisis anterior. Es importante el diagnóstico oportuno de estas patologías en pacientes con infertilidad inexplicable, abortos espontáneos, o historia de disfunción endocrina; presente o no síntomas;

ya que las alteraciones en la función reproductiva pueden ser la primera manifestación de estas enfermedades gastrointestinales.

Por otro lado los efectos hormonales se reflejan como cambios fisiológicos o patológicos en todos los tejidos del organismo. Las hormonas sexuales se han sugerido como un importante factor modificador que puede influir en la patogénesis de la enfermedad periodontal, por lo que resulta importante y necesario conocer como las alteraciones en los niveles séricos de estas hormonas son causa de diversas alteraciones en la encía, crestas alveolares y conservación de piezas dentales. Los mediadores de inflamación a nivel gingival pueden ser afectados por alteraciones en los niveles de estradiol y progesterona, es por ello que niveles normales de estrógeno pueden ser esenciales en la protección periodontal. Las mujeres posmenopausicas que se encuentran sin terapia de reemplazo hormonal pueden tener forma y peso de la cadena alveolar residual menor que los hombres, esto puede estar asociado a la disminución de estrógenos; debido a esta condición existe una alta frecuencia de pérdida de peso de los huesos alveolares y disminución de la densidad ósea de las crestas y subcrestas; esto correlaciona con las concentraciones alteradas de hormonas partiendo de que hombres y mujeres tienen la misma cantidad de receptores para hormonas sexuales en los tejidos periodontales.

Los cambios biológicos en los tejidos periodontales durante las diferentes etapas y circunstancias de la vida como la pubertad, ciclo menstrual, embarazo, menopausia, y uso de anticonceptivos orales tienen un peso interesante en la relación que guardan las hormonas sexuales y la salud periodontal. Las mujeres parecen estar más propensas que los hombres a presentar desequilibrios hormonales. Sin embargo, es importante hacer notar que los hombres también pueden sufrir estas variaciones.

El déficit de hormonas esteroideas sexuales puede incrementar la susceptibilidad a infecciones en tejidos los periodontales, y juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad periodontal, por lo que resulta necesario sospechar y explorar cuidadosamente a las pacientes con alteraciones hormonales como el déficit de estrógenos que sucede en la posmenopausia y sospechar en pacientes que presentan enfermedad periodontal que esta sea causada o se encuentre exacerbada por deficiencias hormonales. Existen estudios que demuestran que la terapia hormonal de reemplazo previene la pérdida de piezas dentales. Por último las infecciones a nivel periodontal son un factor de riesgo para aborto, parto pretérmino y bajo peso al nacer ya que estimulan la síntesis de prostaglandinas en la decidua y en el amnios. De tal manera que existe una fuerte relación entre las concentraciones de hormonas sexuales, enfermedades en los tejidos periodontales, algunas patologías

gastrointestinales como las mencionadas y los resultados reproductivos y perinatales por lo que es recomendable considerar su estudio en toda paciente que presente pérdida gestacional recurrente, infertilidad o se encuentre en etapas o condiciones especiales de la vida en las que existan cambios importantes en las concentraciones séricas de hormonas sexuales.

Tabla 1. Efectos de los estrógenos en tejido periodontal

- Incremento de la placa sin incremento del proceso inflamatorio
 - Inhibición de las citosina pro inflamatorias relacionadas con células medulares humanas
 - Reducción de las células T mediadoras de la inflamación de médula ósea
 - Reducción de los PMN quimiotàcticos
 - Estimulación de PMN fagocíticos
-

Tabla 2. Efectos de la progesterona en tejido periodontal

- Incremento en la producción de prostaglandinas
 - Incremento de leucocitos polimorfonucleares y prostaglandina E2
 - Reducción de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides
 - Alteración de la síntesis de colàgeno
 - Incremento permeabilidad vascular
-

BIBLIOGRAFIA

1. Gornstein, R. A., Lapp, C. A., Bustos-Valdes, S. M. & Zamorano, P. (1999) Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. *Journal of Periodontology* 70, 604-609.
2. Loe, H., Theilade, E. & Jensen, B. (1965) Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology* 36, 177-187.
3. Armitage, G. C. (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology* 4, 1-6.
4. Lundgren, D. (1973a) Influence of estrogen and progesterone on exudation, inflammatory cell migration and granulation tissue formation in preformed cavities. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* 7, 10-14.
5. Lundgren, D. (1973b) Influence of estrogen and progesterone on vascularization of granulation tissue in preformed cavities. A microangiographic study. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* 7, 85-90.
6. Lundgren, D., Magnusson, B. & Lindhe, J. (1973) Connective tissue alterations in gingivae of rats treated with estrogen and progesterone. A histologic and autoradiographic study. *Odontologisk Revy* 24, 49-58.

7. Lopatin, D. E., Kornman, K. S. & Loesche, W. J. (1980) Modulation of immunoreactivity to periodontal disease-associated microorganisms during pregnancy. *Infection and Immunity* 28, 713-718.
8. Pack, A. R. & Thomson, M. E. (1980) Effects of topical and systemic folic acid supplementation on gingivitis in pregnancy. *Journal of Clinical Periodontology* 7, 402-414
9. Sooriyamoorthy, M. & Gower, D. B. (1989a) Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 16, 201-208.
10. Ojanotko-Harri, A. O., Harri, M. P., Hurttia, H. M. & Sewon, L. A. (1991) Altered tissue metabolism of progesterone in pregnancy gingivitis and granuloma. *Journal of Clinical Periodontology* 18, 262-266.
11. Mariotti, A. (1994) Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 5, 27-53.
12. Amar, S. & Chung, K. M. (1994) Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontology* 2000 6, 79-87.
13. Klinger, G. & Sommer, K. (1978) Significance of an oral cytogram for the characterization of synthetic sex steroids. *Zentralblatt fur Gynakologie* 100, 355-359.
14. Aufdemorte, T. B. & Sheridan, P. J. (1981) Nuclear uptake of sex steroids in gingiva of the baboon. *Journal of Periodontology* 52, 430-434.

15. Eriksen, E. F., Colvard, D. S., Berg, N. J., Graham, M. L., Mann, K. G., Spelsberg, T. C. & Riggs, B. L. (1988) Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 241, 84-86.
16. Komm, B. S., Terpening, C. M., Benz, D. J., Graeme, K. A., Gallegos, A., Korc, M., Greene, G. L., O'Malley, B. W. & Haussler, M. R. (1988) Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 241, 81-84.
17. Nanba, H., Nomura, Y., Kinoshita, M., Shimizu, H., Ono, K., Goto, H., Arai, H., Takigawa, M. & Murayama, Y. (1989a) Periodontal tissues and sex hormones- Effects of sex hormones on metabolism of fibroblasts derived from periodontal ligament. *Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi* 31, 166-175.
18. Reinhardt, R. A., Payne, J. B., Maze, C. A., Patil, K. D., Gallagher, S. J. & Mattson, J. S. (1999) Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *Journal of Periodontology* 70, 823-828.
19. Plancak, D., Vizner, B., Jorgic-Srdjak, K. & Slaj, M. (1998) Endocrinological status of patients with periodontal disease. *Collegium Antropologicum* 22 (Suppl) 51-55.
20. Dequeker, J., De Muylder, E. & Ferin, J. (1977) The effect of long-term lynestrenol treatment on bone mass in cycling women. *Contraception* 15, 717-723.

21. Dequeker, J. & De Muylder, E. (1982) Long-term progestogen treatment and bone remodelling in peri-menopausal women: a longitudinal study. *Maturitas* 4, 309-313.
22. Gallagher, J. C., Kable, W. T. & Goldgar, D. (1991) Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. *American Journal of Medicine* 90, 171-178.
23. Lobo, R. A., McCormick, W., Singer, F. & Roy, S. (1984) Depo-medroxyprogesterone acetate compared with conjugated estrogens for the treatment of postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology* 63, 1-5.
24. Feldman, D., Dziak, R., Koehler, R. & Stern, P. (1975) Cytoplasmic glucocorticoid binding proteins in bone cells. *Endocrinology* 96, 29-36.
25. Chen, T. L., Aronow, L. & Feldman, D. (1977) Glucocorticoid receptors and inhibition of bone cell growth in primary culture. *Endocrinology* 100, 619-628.
26. Wilson, J. D. & Gloyna, R. E. (1970) The intranuclear metabolism of testosterone in the accessory organs of reproduction. *Recent Progress in Hormone Research* 26, 309-336.
27. Ojanotko, A., Nienstedt, W. & Harri, M. P. (1980) Metabolism of testosterone by human healthy and inflamed gingiva in vitro. *Archives of Oral Biology* 25, 481-484.
28. Kasperk, C. H., Wergedal, J. E., Farley, J. R., Linkhart, T. A., Turner, R.

T. & Baylink, D. J. (1989) Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology* 124, 1576-1578.

29. Sooriyaamoorthy, M. & Gower, D. B. (1989a) Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 16, 201-208.

30. Morley, J. E. (2000) Testosterone In *Contemporary endocrinology: endocrinology of aging*. eds. Morley, J. E. & van der Berg, L., p. 127-149. Totowa, NJ: Humana Press Inc.

31. Stepan, J. J., Lachman, M., Zverina, J., Pacovsky, V. & Baylink, D. J. (1989) Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 69, 523-527.

32. Kong, Y. Y., Yoshida, H., Sarosi, I., Tan, H. L., Timms, E., Capparelli, C., Morony, S., Oliveira-dos-Santos, A. J., Van, G., Itie, A., Khoo, W., Wakeham, A., Dunstan, C. R., Lacey, D. L., Mak, T. W., Boyle, W. J. & Penninger, J. M. (1999) OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 397, 315-323.

33. Teitelbaum, S. L. (2000) Bone resorption by osteoclasts. *Science* 289, 1504-1508.

34. Szulc, P., Hofbauer, L. C., Heufelder, A. E., Roth, S. & Delmas, P. D. (2001) Osteoprotegerin serum levels in men: correlation with age, estrogen, and testosterone status. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86, 3162-3165.
35. Hirai, T., Ishijima, T., Hashikawa, Y. & Yajima, T. (1993) Osteoporosis and reduction of residual ridge in edentulous patients. *Journal of Prosthetic Dentistry* 69, 49-56.
36. Southren, A. L., Rappaport, S. C., Gordon, G. G. & Vittek, J. (1978) Specific 5 alpha-dihydrotestosterone receptors in human gingiva. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 47, 1378-1382.
37. Morley, J. E. (2000) Testosterone In *Contemporary endocrinology: endocrinology of aging*. eds. Morley, J. E. & van der Berg, L., p. 127-149. Totowa, NJ: Humana Press Inc.
38. Cohen, D. W., Friedman, L., Shapiro, J. & Kyle, G. C. (1969) A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy. *Journal of Periodontology* 40, 563-570.
39. Brabin, B. J. (1985) Epidemiology of infection in pregnancy. *Reviews of Infectious Diseases* 7, 579-603.
40. Priddy, K. D. (1997) Immunologic adaptations during pregnancy. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing* 26, 388-394.
41. Taylor, D. D., Sullivan, S. A., Eblen, A. C. & Gercel-Taylor, C. (2002)

Modulation of T-cell CD3-zeta chain expression during normal pregnancy.

Journal of Reproductive Immunology 54, 15-31.

42. Raber-Durlacher, J. E., Zeijlemaker, W. P., Meinesz, A. A. & Abraham-Inpijn, L. (1991) CD4 to CD8 ratio and in vitro lymphoproliferative responses during experimental gingivitis in pregnancy and post-partum. Journal of Periodontology 62, 663-667.

43. Raber-Durlacher, J. E., Leene, W., Palmer-Bouva, C. C., Raber, J. & Abraham-Inpijn, L. (1993) Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: immunohistochemical aspects. Journal of Periodontology 64, 211-218.

44. Zachariassen, R. D. (1993) The effect of elevated ovarian hormones on periodontal health: oral contraceptives and pregnancy. Women Health 20, 21-30.

45. Wellinghausen, N. (2001) Immunobiology of gestational zinc deficiency. British Journal of Nutrition 85 (Suppl 2), S81-86.

46. Soory, M. (2000a) Hormonal factors in periodontal disease. Dentistry Update 27, 380-383.

47. ElAttar, T. M. (1976a) Prostaglandin E2 in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. Prostaglandins 11, 331-341.

48. Tsai, C. C. & Chen, K. S. (1995) A study on sex hormones in gingival

crevicular fluid and black pigmented bacteria in subgingival plaque of pregnant women. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi* 11, 265-273.

49. Raber-Durlacher, J. E., van Steenberghe, T. J., Van der Velden, U., de Graaff, J. & Abraham-Inpijn, L. (1994) Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: clinical, endocrinological, and microbiological aspects. *Journal of Clinical Periodontology* 21, 549-558.

50. Judd, H. L. (1976) Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 19, 775-788.

51. Katz, I. A. & Epstein, S. (1993) Bone mineral metabolism at the menopause: determinants and markers. In *Humoral factors in the regulation of tissue growth*, ed. Piero. P. F., Vol 5, pp. 211-223. New York: Springer-Verlag.

52. Steinberg, K. K., Freni-Titulaer, L. W., DePuey, E. G., Miller, D. T., Sgoutas, D. S., Coralli, C. H., Phillips, D. L., Rogers, T. N. & Clark, R. V. (1989) Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 69, 533-539.

53. Wactawski-Wende, J., Grossi, S. G., Trevisan, M., Genco, R. J., Tezal, M., Dunford, R. G., Ho, A. W., Hausmann, E. & Hreshchyshyn, M. M. (1996) The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *Journal of Periodontology* 67, 1076-1084.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

54. Wactawski-Wende, J. (2001) Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Annals of Periodontology* 6, 197-208.
55. Kasperk, C. H., Wakley, G. K., Hierl, T. & Ziegler, R. (1997) Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research* 12, 464-471.
56. Payne, J. B., Reinhardt, R. A., Nummikoski, P. V. & Patil, K. D. (1999) Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporosis International* 10, 34-40.
57. Streckfus, C. F., Johnson, R. B., Nick, T., Tsao, A. & Tucci, M. (1997) Comparison of alveolar bone loss, alveolar bone density and second metacarpal bone density, salivary and gingival crevicular fluid interleukin-6 concentrations in healthy premenopausal and postmenopausal women on estrogen therapy. *Journal of Gerontology: Biological and Medical Science* 52, M343-351.
58. Paganini-Hill, A. (1995a) The benefits of estrogen replacement therapy on oral health The Leisure World cohort. *Archives of Internal Medicine* 155, 2325-2329.
- 59.- Green. P. Jabri, B. Coeliac disease seminar. *THE LANCET* 2003; 362: 383-91.
- 60.- Collin, P. Vilska, S. Heinonen, P. Hallstrom, O. Pikkarainen, P. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996; 39(3): 382-84.

- 61.- Ferguson A, Arranz E, O Mahony, S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease-active, silent, latent, potential. *Gut*1993;34:150-51.
- 62.- McCann, J. Nicholls, D. Verzin, J. Adult celiac disease presenting with infertility. *Ulster Med. J* 1998; 57: 87-88.
- 63.- Molteni, N. Bardella, M. Biancha, P. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 1990; 12: 37-39.
- 64.- Ciacci, C. Cirillo, M. Auriemma, G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91:718-722.
- 65.- Sher, K. Mayberry, J. Female fertility, obstetric and gynaecological history in celiac disease: a case control study. *Acta paediatr.* 1996; 412: 10-14.
- 66.- Ferguson, R. Holmes, G. Cooke, W. Celiac disease, fertility, and pregnancy. *Scand. J. Gastroenter.* 1982; 17: 65-68.
- 67.- Meloni, G. Dore, A. Fanciulli, G. Subclinical celiac disease in schoolchildren from northern Sardinia. *Lancet* 1999; 353; 37.
- 68.- Mazzetti di Pietralata, M. Giorgetti, G. Gregori, M. Subclinical coeliac disease. *Ital. J. Gastroenterol.* 1992;24: 352-54.
- 69.- Greco, L. Maki, M. Di Donato, F. Epidemiology of coeliac disease in Europe and the Mediterranean Area. A summary report on the multicentre

- study by the European society of pediatric gastroenterology and nutrition.
- Epidemiology of coeliac disease. *Dynamic Nutrition Research*. 1992: 25-44.
- 70.- Meloni, G. Dessole, S. Vargiu, N. Tomasi, P. Musumeci, S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Human Reproduction*. 1999; 14(11): 2759-2761.
- 71.- Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in US families. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 377–381.
- 72.- Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, et al. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 61–65.
- 73.- Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, et al. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002; 23: 464–483.
- 74.- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180–188.
- 75.- McCann JP, Nicholls DP, Verzin JA. Adult coeliac disease presenting with infertility. *Ulster Med J* 1988; 57: 88–89.
- 76.- Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, et al. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis* 1994; 12: 186–190
- 77.- Baker PG, Read AE. Reversible infertility in male coeliac patients. *BMJ* 1975; 2: 316–317.

- 78.- Foss G. Reversible infertility in male coeliac patients [Letter]. *BMJ* 1975; 2: 561–562.
- 79.- Farthing MJ, Rees LH, Edwards CR, et al. Male gonadal function in coeliac disease: 2. Sex hormones. *Gut* 1983; 24: 127–135.
- 80.- Farthing MJ, Rees LH, Dawson AM. Male gonadal function in coeliac disease: III. Pituitary regulation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19: 661–671.
- 81.- Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, et al. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 718–722.
- 82.- Kuscu NK, Akcali S, Kucukmetin NT. Celiac disease and polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79: 149–150.
- 83.- Gasbarrini A, Torre E, Trivellini C. Recurrent spontaneous abortion. *Minerva ginecol* 2002 ;54 :151-159.
- 84.- Martinelli P, Troncone R, Paparo F. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000;46:332-335.
- 85.- Bradley, Ryan J, Rosen Mitchell. Subfertility and Gastrointestinal Disease: “Unexplained” Is Often Undiagnosed. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2004;59;108-117.
- 86.- Isselbacher, et al. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 13a ed. Mc Graw-Hill Interamericana. 1670-1700.
- 87.- Villalobos Perez. *Introducción a la Gastroenterología*. 3ª ed Mendez editores;420-440.

- 88.- Gutiérrez, C. Samperio. Fisiopatología del aparato digestivo, 2da. Edición, 1992: 92-97.
- 89.- Guyton A. Tratado de fisiología medica de Guyton 7ma edición; Pág.: 787.
- 90.- Frank A, Scannapieco, Renee B, Susanna P. Periodontal disease as risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. Ann Periodontol 8 (1) december 2003.
- 91.- Marjorie K, Nico C, Reddy M, Goldenberg R, Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. Ann Periodontol 6(1) december 2001.
- 92.- Gary C. Periodontal disease and pergnancy: Discussion, conclusions, and recommendations. Ann periodontal 6 (1) december 2001.
- 93.- Gibbs Ronald. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: An overview. Ann periodontol 6(1) december 2001.
- 94.- Madianos P, Lieff A, Murtha K, Bogges R. Maternal periodontitis and prematurity. Part II. Maternal infection and fetal exposure. Ann Periodontol 6(1) december 2001.