



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA

MAESTRÍA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

TESIS

“PGE₂ Y SU CONCENTRACIÓN EN SUERO DE MUJERES
EMBARAZADAS CON PERIODONTITIS”

PRESENTA

Diana Patricia Tovar Malvaez

SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P., MÉXICO, JUNIO DE 2020



Pge2 y su concentración en suero de mujeres Embarazadas con periodontitis by Diana Patricia Tovar Malvaez is licensed under a [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA

MAESTRÍA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

TESIS

**“PGE₂ Y SU CONCENTRACIÓN EN SUERO DE MUJERES
EMBARAZADAS CON PERIODONTITIS”**

PRESENTA

Diana Patricia Tovar Malvaez

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Rita Elizabeth Martínez Martínez

ASESORES

Dr. Juan Carlos Toro Ortiz

Dr. Salvador de la Maza Labastida

Dra. Yolanda Hernández Molinar

Dr. Francisco Javier Gutiérrez Cantú

Dr. Rubén Abraham Domínguez Pérez

RESUMEN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los órganos dentarios, resultado de una interrelación de una infección oral que induce una respuesta inflamatoria en el huésped en donde los mediadores proinflamatorios juegan un papel importante; varios estudios han sugerido que los pacientes afectados por gingivitis o periodontitis producen niveles más altos de prostaglandina E₂ en comparación con sujetos sanos.

La prevalencia de periodontitis en mujeres embarazadas, se ha asociado con mayor riesgo de presentar parto pretérmino y/o bajo peso al nacer.

El objetivo de éste estudio fue determinar y comparar la concentración de prostaglandina E₂ en suero de mujeres embarazadas con periodontitis y compararlo con los niveles normales obtenidos de mujeres embarazadas sin periodontitis y de grupo control. Se tomaron muestras de sangre periférica para medir y comparar la cantidad de prostaglandina E₂ presente.

ÍNDICE

	Página
Resumen.....	1
Índice.....	2
Lista de abreviaturas.....	3
Antecedentes.....	4
Justificación.....	9
Hipótesis.....	9
Objetivos.....	9
Sujetos y métodos.....	10
Análisis estadístico.....	14
Ética.....	15
Resultados	19
Discusión.....	23
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.....	26
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	27
Anexo 1 (Carta del Comité de Ética Hospital Central).....	32
Anexo 2 (Carta Comité de Ética UASLP).....	33
Anexo 3 (Reconocimientos escaneados).....	34

Abreviaturas

PGE₂: Prostaglandina E2

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

IL: Interleucina

1. Antecedentes.

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria destructiva crónica que afecta a los tejidos de soporte del diente, esta es iniciada por los microorganismos que forman el microbioma periodontal constituido principalmente por bacterias anaerobias Gram negativas las cuales estimulan la respuesta inflamatoria del hospedero. (Da Silva et.al., 2017, Corbella et al., 2016)

La enfermedad periodontal es junto con la caries, uno de los padecimientos bucodentales con mayor prevalencia a nivel mundial con una tasa estimada entre el 50 y 60% en la mayoría de las poblaciones (Stadelmann et.al., 2013)

La periodontitis afecta a 65 millones de adultos mayores de 30 años en Estados Unidos y en todo el mundo entre el 5 y el 70% de los adultos. (Stadelmann et.al., 2013). Estos porcentajes difieren según la zona geográfica, área y la definición de periodontitis. (Da Silva et.al., 2017)

Se ha descrito que episodios frecuentes de bacteremia o diseminación de endotoxinas bacterianas del foco periodontal pueden inducir una activación sistémica de la respuesta inflamatoria y una intensa producción de citoquinas proinflamatorias. (Da Silva et.al., 2017; Escobar et.al., 2018)

La respuesta inflamatoria crónica en los tejidos periodontales es un complejo que implica células inmunitarias. Actualmente es aceptado que las citoquinas locales expresadas por células inflamatorias contribuyen a la progresión de la enfermedad, así como los biomarcadores de la enfermedad periodontal. Existe una conexión entre la liberación de marcadores inflamatorios, como IL-1, TNF- α o PGE₂, y la destrucción periodontal; estos mediadores son capaces de agravar la respuesta inflamatoria. (Ursarescu et.al., 2016)

La periodontitis involucra interacciones entre productos bacterianos, células del huésped y mediadores de inflamación. La respuesta inflamatoria da como resultado la destrucción del tejido de soporte de los dientes.

La periodontitis es una enfermedad con un fuerte potencial con osteoclastogénesis inflamatoria desencadenada por una concentración crítica de citoquinas proinflamatorias. La PGE₂ se identifica como la principal molécula reguladora

como ligando en respuesta a porphyromonas gingivalis, treponema denticola y la IL-1 β , IL-6 y TNF- α que estimulan fuertemente la resorción ósea. Se ha informado que pacientes con periodontitis aumentan niveles de IL-1 β , IL-6, PGE₂ y TNF- α en comparación con individuos periodontalmente sanos. Además, los mediadores de la inflamación tienen la capacidad de entrar en la circulación sistémica, particularmente en condiciones de inflamación periodontal debida al aumento de la permeabilidad vascular. (*Perunovic et.al., 2016*)

La enfermedad periodontal es una infección que, en las mujeres embarazadas, puede actuar como un factor de riesgo de parto prematuro mediante el aumento de las respuestas inflamatorias locales y sistémicas. (*Latorre et.al., 2018*)

El tránsito de patógenos periodontales, citocinas proinflamatorias y prostaglandinas de las bolsas periodontales a la unidad fetal-placentaria sugiere una hipótesis plausible para la asociación entre enfermedad periodontal y complicaciones del embarazo, como nacimientos prematuros y bajo peso al nacer. (*Da Silva et.al., 2017*)

Mujeres que desarrollan periodontitis durante el embarazo, se estima que es 1 mujer de cada 5, las cuales pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos resultados del embarazo. El parto prematuro es el efecto adverso más frecuentemente asociado con periodontitis. La prevalencia de parto prematuro se estima (<28 semanas de gestación) en el 11,1% de mujeres embarazadas con periodontitis respecto a mujeres sin periodontitis (1,1%). Preclampsia y edad de la madre se consideran como otras causas asociadas con parto pretérmino. (*Tettamanti et.al., 2017*)

Numerosos estudios han indicado que los patógenos intrauterinos estimulan las células del sistema inmunitario innato y adquirido, lo que lleva al debilitamiento y la ruptura de las membranas fetales a través de la producción de citoquinas proinflamatorias en la interfaz feto-materna. Varias líneas de evidencia indican que las citocinas proinflamatorias aumentan la producción de prostaglandinas y por lo tanto, aumentan las contracciones uterinas que causa el parto prematuro. (*Motedayyen et., al. 2019*)

Los patógenos y subproductos periodontales pueden alcanzar la placenta y propagarse a la circulación fetal y al líquido amniótico. Su presencia en el compartimento feto-placentario puede estimular una respuesta inmune inflamatoria fetal caracterizada por la producción de anticuerpos IgM contra los patógenos y la secreción de niveles elevados de mediadores inflamatorios, que a su vez pueden causar un aborto espontáneo o un parto prematuro. (*Madianos et.al., 2013*)

Pruebas significativas apoyan una asociación entre la propagación de bacterias patógenas asociadas con periodontitis moderada o grave e infecciones e inflamación extraoral. Las propiedades de virulencia asignadas a bacterias patógenas orales específicas (*F. nucleatum, P. gingivalis, C. rectus*, entre otras) podrían estar relacionadas con los resultados adversos del embarazo. (*Latorre et.al., 2018*)

La periodontitis materna puede representar una fuente no vital de microorganismos que, debido a su ingreso rutinario en el sistema de circulación, pueden influir en la salud de la pareja fetal-materna. La infección periodontal y sus patógenos generan factores de virulencia a través de la producción de lipopolisacáridos y el aumento de citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) α , interleucina- (IL-) 1, IL2 e IL-6, así como mediadores inflamatorios, como la prostaglandina E2 (PGE₂) (*Latorre et.al., 2018*)

Una mayor expresión de PGE₂ podría ser una desventaja para la implantación, y mantenimiento del embarazo. (*Ye et.al., 2018*)

Al final de un embarazo a término normal (más de 37 semanas) los niveles de PGE₂, TNF α , y IL-1 β se incrementan hasta niveles críticos, lo que inicia las contracciones uterinas y produce el nacimiento. Sin embargo, durante el embarazo y antes del final del plazo, la respuesta inmune proinflamatoria debe ser regulada estrictamente dentro del útero para evitar el rechazo inmunológico del feto. Un aumento local de mediadores proinflamatorios puede interrumpir este delicado equilibrio; por lo tanto, una respuesta inflamatoria estimulada por una infección local (por ejemplo, enfermedad periodontal) bajo este mecanismo contribuiría a la ruptura prematura de membrana y la contracción uterina, provocando de ese modo el parto prematuro o aborto espontáneo. (*Latorre et.al., 2018*)

Los estudios sobre la relación entre periodontitis y los beneficios potenciales de la terapia periodontal en el embarazo son muy útiles para establecer lineamientos clínicos en la práctica dental diaria. *(Tettamanti et.al., 2017)*

La periodontitis durante el embarazo comienza por placa dental y se incrementa por la acción de las hormonas del embarazo. Desde los años noventa, la relación bidireccional entre la periodontitis y las condiciones sistémicas se han investigado, se conoce bien que la periodontitis puede afectar sistémicamente, incluyendo enfermedad cardiovascular (aterosclerosis), diabetes, alteraciones durante el embarazo y trastorno pulmonar obstructivo crónico. *(Tettamanti et.al., 2017)*

Las alteraciones durante el embarazo pueden manifestarse con una prevalencia de aproximadamente 2-3%, y son las principales causas de morbilidad y mortalidad materna en el occidente. *(Tettamanti et.al., 2017)*

Muchos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación positiva entre periodontitis y complicaciones durante el embarazo. Sin embargo, los estudios han utilizado diferentes métodos de medición y se ha investigado en diversas poblaciones. Por lo tanto, la magnitud de la asociación ha variado, y diferentes estudios también han reportado diversas recomendaciones. Así, el posible papel de la periodontitis en la patogenia de las complicaciones durante el embarazo sigue siendo un importante problema no resuelto. *(Tettamanti et.al., 2017)*

Medición de biomarcadores inflamatorios en fluido crevicular o saliva se puede utilizar para determinar el estado de la inflamación periodontal, que puede mejorarse por terapia periodontal, reduciendo el biomarcador inflamatorio nivel de citocinas tales como IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, TNF- α , quimioquinas y prostaglandinas en los sitios afectados. *(Da Silva et.al., 2017)*

Durante el curso de un embarazo normal, una serie de cambios fisiológicos profundos y dinámicos ocurren tanto en la madre como en el bebé en desarrollo. Las modificaciones en la madre aumentan su susceptibilidad a una serie de infecciones, incluyendo la periodontitis. También parece que las infecciones, al menos en algunas poblaciones, pueden aumentar el riesgo de resultados adversos durante el embarazo, tales resultados incluyen el parto prematuro, la

preeclampsia, diabetes gestacional, bajo peso al nacer y pérdida fetal. (*Armitage, 2013*)

El nacimiento prematuro espontáneo es causado por el inicio del trabajo de parto o la ruptura de las membranas fetales antes de las 37 semanas.

La gestación es una de las principales causas mundiales de muerte en neonatos y niños menores de cinco años de edad, así como las complicaciones maternas, siendo uno de los problemas de salud pública más común. (*Baker et.al., 2018, África, 2011*). En 2012, se estima que 23.3 millones de bebés nacieron pequeños para la edad gestacional, de los cuales 12,2 millones de los lactantes tuvieron un peso <2,500 gramos. Bebés que nacen prematuramente o de bajo peso al nacer experimentan un alto riesgo de muerte y es más probable que experimente infecciones gastrointestinales, Infecciones respiratorias, retraso del crecimiento y deterioro cognitivo en la infancia tardía. (*Baker et.al., 2018*)

2. Justificación.

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica de los tejidos de soporte de los órganos dentarios; ésta es una infección oral que induce una respuesta inflamatoria en el huésped en donde los mediadores proinflamatorios juegan un papel importante. Varios estudios han sugerido que los pacientes afectados por gingivitis o periodontitis producen niveles más altos de citocinas en comparación con sujetos sanos, incluidos la prostaglandina E_2 .

La prevalencia de periodontitis en mujeres embarazadas, se ha asociado con mayor riesgo de presentar parto pretérmino y/o bajo peso al nacer.

Una serie de estudios han informado una correlación entre periodontitis y parto pretérmino por la liberación de mediadores inflamatorios.

Sería de utilidad identificar si existe una relación entre la presencia de enfermedad periodontal y la concentración de PGE_2 lo que posiblemente pueda estar relacionado con la presencia de parto pretérmino.

3. Hipótesis de trabajo.

Las mujeres embarazadas con periodontitis tienen mayor concentración de PGE_2 en suero en comparación con las mujeres embarazadas sin periodontitis y el grupo control.

4. Objetivos.

- Objetivo general

Identificar y comparar la concentración de PGE_2 en suero de mujeres embarazadas con presencia y ausencia de periodontitis y un grupo control por medio de ELISA.

- Objetivos específicos

- Comparar la profundidad de bolsa y pérdida de inserción en los grupos de estudio.
- Clasificar por concentración de PGE₂, en baja, media y alta.
- Clasificar y comparar en base a concentración de PGE₂ profundidad de bolsa y nivel de inserción.

Diseño del estudio.

Tipo de estudio: Estudio transversal analítico.

5. Metodología.

Lugar de realización

- Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- Laboratorio de Odontología Genómica de la Maestría en Ciencias Odontológicas de la Facultad de Estomatología, UASLP.

Universo de estudio: Mujeres embarazadas con y sin periodontitis del Hospital “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Criterios de selección:

- Inclusión
 - Mujeres embarazadas entre 28-30 semanas de gestación
 - Mujeres embarazadas entre 20 y 35 años de edad
 - Mujeres embarazadas sin factores asociados a parto pretérmino
 - Mujeres bajo control prenatal sin antecedentes de parto pretérmino
 - Mujeres sin antecedentes de infecciones genitourinarias durante el embarazo.
 - Mujeres con orina aséptica

- Mujeres embarazadas que aceptaron participar en el estudio y que firmaron el consentimiento informado
- Exclusión
- Fecundación in vitro
 - Enfermedades crónicas
 - Embarazo de alto riesgo
 - Cesárea programada
 - Cérvix corto
 - Fumadoras
 - Alcohólicas
 - Tratamiento periodontal previo
 - Ingesta de antibióticos en los últimos 15 días
- Eliminación
- Donde no fue posible medir las variables del estudio o la toma de muestra
 - Mujeres a las que no fue posible tomar las muestras

Variables en el estudio

Cuadro de Variables:

Independiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Periodontitis	Enfermedad infamatoria de los tejidos de soporte de los dientes, provocada por microorganismos específicos, que	Presencia Ausencia	Criterio de Armitage Profundidad de bolsa >3mm Nivel de inserción >	Cualitativa nominal

	tienen como resultado la destrucción progresiva del ligamento periodontal y hueso		2mm/30% de los sitios	
Embarazo	Período que transcurre entre la concepción (fecundación de un óvulo por un espermatozoide) y el parto; durante este período el óvulo fecundado se desarrolla en el útero	Fecha de última menstruación	semanas	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo desde su nacimiento, hasta la actualidad.	Fecha de nacimiento	Años	Cualitativa nominal
Semanas de gestación	Término común usado durante el embarazo para describir qué tan avanzado está éste.	Primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha actual	Semanas	Cualitativa nominal
Salud sistémica	Estado en que un ser u organismo vivo no tiene ninguna lesión ni padece ninguna enfermedad y ejerce con normalidad todas sus funciones.	Presencia Ausencia	Sano/ padecimiento	Cualitativa

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Concentración de PGE ₂ en suero	Marcador biológico en suero	Prueba de ELISA	Pg./ml	Cuantitativa de razón
Profundidad de sondeo	Distancia entre el margen gingival a la base del surco periodontal.	Medición con sonda Carolina del Norte graduada en mm. El instrumento se inserta paralelamente al eje longitudinal del diente, se miden 6 sitios por cada órgano dentario: mesial, medio y distal de cara palatina o lingual y vestibular.	mm	Cuantitativa de razón
Nivel de inserción clínica	Distancia de línea amelocementaria al fondo de bolsa periodontal	Medición con sonda Carolina del Norte graduada en mm. El instrumento se inserta paralelamente al eje longitudinal del diente, se miden 6 sitios por cada órgano dentario: mesial, medio y distal de cara palatina o lingual y	mm	Cuantitativa de razón

		vestibular.		
--	--	-------------	--	--

Tipo de muestreo.

Se calculó el tamaño de la muestra considerando estudios anteriores de (Rodríguez et.al., 2003; Kiran et.al., 2005) con una $\alpha=0.05$ y $\beta=0.2$, encontrando que se requiere un mínimo de 20 pacientes para encontrar una diferencia estadísticamente significativa, obteniendo la prevalencia de periodontitis en mujeres embarazadas.

Se utilizó Calculadora Netquest

Heterogeneidad del 50%

Margen de error 5

Nivel de confianza del 95%

Empleando un muestreo no probabilístico consecutivo en un periodo de 6 meses.

Número de grupos

13 mujeres embarazadas con presencia de periodontitis generalizada (Armitage et al., 1996)

21 pacientes embarazadas

19 mujeres sin embarazo y sin periodontitis, sistémicamente sanas.

6. Análisis estadístico.

Se realizó la estadística descriptiva expresando los datos cualitativos en frecuencia y porcentaje y los datos cuantitativos en media, desviación estándar y rango.

Para la estadística analítica, se determinó la distribución de las variables cuantitativas, por medio de una prueba de Kolmogorov-Smirnov, se utilizó Kruskal-Wallis, Dunn para la comparación entre los tres grupos. Graph Pad Instat 3.0 fue utilizado para el análisis estadístico. Se utilizó prueba de Fisher.

7. Aspectos éticos

Categoría de riesgo: Investigación con riesgo mínimo.

Plan de contingencia: Se indico a las pacientes que en caso de presentar dolor en zona de punción, deberían acudir a la Clínica de la Maestría en Ciencias Odontológicas, UASLP para indicar medidas locales.

El proyecto fue sometido y aprobado por el Comité de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, SSA.

Fue sometido y aprobado a evaluación por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Estomatología de la UASLP.

Se aplico el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Seres Humanos.

Se obtuvo el Consentimiento informado por escrito de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 en el cual se dio al participante una explicación verbal con el objetivo del estudio y la forma de cómo se llevaría a cabo.

Se respeto las especificaciones de la NOM-013-SSA2-2015, para la prevención y control de enfermedades bucales.

Se siguió la NOM-087-ECOL-SSA1-2002, para la Protección ambiental - Salud ambiental – para el manejo de residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.

Se siguieron las especificaciones de la NOM 004-SSA3-2012, Del Expediente Clínico, respecto al manejo y confidencialidad de los datos.

Plan de trabajo

ESTANDARIZACIÓN

Del investigador de todas las variables del estudio con un experto.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En escrito. Se explicó el procedimiento y aclaro los beneficios e inconvenientes de la colaboración en el estudio.

Recolección de datos:

Se acudió a la consulta externa del departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, con el objeto de invitar a las personas a participar en el estudio.

A todos los participantes se les aplicó el siguiente protocolo:

EXPLICACIÓN VERBAL: Se invitó a las personas a participar en el protocolo de investigación y se les dio una explicación detallada de la importancia de participar en este estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO: Se obtuvo el consentimiento informado por escrito, aclarando los beneficios e inconvenientes de participar en este estudio (Anexo 1).

HISTORIA CLÍNICA: Se aplicó la anamnesis de forma directa. Esta contiene ficha de identificación, antecedentes patológicos y no patológicos, enfermedad actual, enfermedades sistémicas y medicamentos. Se incluyó un periodontograma para evaluar la presencia de enfermedad periodontal, así mismo se realizó la evaluación de los índices periodontales de interés en el estudio tales como índice de higiene oral e índice de sangrado gingival.

HISTORIA CLÍNICA MÉDICA Y DENTAL

Datos personales del paciente/ Antecedentes patológicos/ Datos materno obstétricos/ Datos del parto

El ginecólogo realizó la determinación del periodo gestacional por la FUM o ultrasonido

Examen bucal

Elaboración de Odontograma

PERIODONTOGRAMA

La sonda periodontal estéril se insertó lo mas paralelo al eje vertical del diente aplicando una fuerza suave no mayor de 20gr.

Se realizó 6 sondeos por diente: tres en la superficie vestibular y tres en la lingual/palatina.

En el formato impreso correspondiente, se coloreó de negro los dientes pedidos o extraídos. El nivel de inserción se marco con color rojo en el formato.

Profundidad al sondeo (PS), se midió en mm, va del margen gingival al fondo de la bolsa periodontal.

PROFUNDIDAD DE BOLSA

Definida como la “profundización patológica del surco gingival”. Progresivamente conduce a la destrucción de los tejidos de soporte, movilidad y exfoliación de los dientes.

Pueden estar presentes en una o más superficies del diente y poseer diferentes profundidades sobre las distintas caras del mismo diente y en superficies vecinas de un mismo espacio interdental.

Clínicamente normal mide de 2 – 3 mm. (*Harris, 2001*)

Se utilizo una sonda North Carolina calibrada en milímetros para realizar la medición en 6 sitios por diente:

a) Cara Vestibular

1. Mesial
2. Medio
3. Distal

b) Cara Palatina o Lingual

4. Mesial
5. Medio
6. Distal

NIVEL DE INSERCIÓN EPITELIAL

Distancia entre la base de la bolsa y la unión amelocementaria. Los cambios en el nivel de inserción se deben a la pérdida de la misma y son un indicador del grado de destrucción periodontal.

Se utilizo una sonda North Carolina.

El diagnóstico de enfermedad periodontal se determino cuando la profundidad de la bolsa fue $\geq 3\text{mm}$ y la pérdida de inserción epitelial $\geq 2\text{mm}$ en por lo menos 30% de los sitios. (Armitage et al., 1996; Harris, 2001, Martínez et.al. 2016)

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Se obtuvo muestra de sangre periférica en un contenedor estéril, a mujeres embarazadas con periodontitis, mujeres embarazadas y grupo control, se les asigno un código para cada muestra.

Las muestras se almacenarán a una temperatura de -40°C hasta su procesamiento.

PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

Las muestras fueron procesadas en el laboratorio de Odontología Genómica de la Maestría en Ciencias Odontológicas en el área de Odontología Integral Avanzada de la UASLP.

Las muestras de sangre periférica fueron centrifugadas a 5 000 rpm durante 10 minutos, el suero se colocó en tubos Eppendorf, ambas muestra se almacenaron a -40°C hasta su procesamiento.

Subsecuentemente se procesó con el ELISA kit KHL1701 (Invitrogen), con los componentes para la medición cuantitativa de PGE_2 . Siguiendo protocolo indicado por el fabricante, se incubó y monitorizó el desarrollo de color con un lector de placas a 405nm. La placa se analizó en un intervalo de 90 minutos. Los resultados se expresaron en pg. /ml.

8. Resultados

Tabla 1. Edad

	Control n= 19	Embarazadas sin periodontitis n=21 X±DE (Rango)	Embarazadas con periodontitis n=13	P
Edad (años)	25.5±3.5 (20-25)	22.9± (20-26)	24.9 ±4.4 (20-35)	0.0700*

X= Media, DE=Desviación Estándar **Kruskal-Wallis*

Los grupos de estudio, fueron tres: 13 embarazadas con periodontitis, 21 embarazadas sin periodontitis y 19 no embarazadas sin periodontitis (grupo control).

La media de edad para el grupo de embarazadas con periodontitis fue de 24.9 años, para el grupo de embarazadas sin periodontitis 22.9 años y en el grupo control fue de 25.5 años, no existiendo diferencia estadísticamente significativa (p= 0.0700). (Tabla 1)

Tabla 2. Estado Periodontal en los grupos de estudio

	Control n= 19	Embarazadas sin periodontitis n=21 X±DE (Rango)	Embarazadas con periodontitis n=13	P
Profundidad de bolsa	1.7±0.1 (1.2-2.1)	1.7±0.2(1.2-2.1)	2.8±0.5(2.1-3.7)	0.0001*
Pérdida de inserción	2.1±0.5(1.0-3.1)	2.5±0.4(1.8-3.5)	2.7±0.4(1.8-3.3)	0.0082*

Valores expresados en milímetros (mm); X= Media, DE=Desviación Estándar **Kruskal-Wallis, Dunn*.

En la tabla 2 se muestra el estado periodontal de las pacientes incluidas en los grupos de estudio.

Como era de esperarse, en el diagnóstico periodontal se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En el grupo de embarazadas con

periodontitis se encontró una profundidad de bolsa de 2.8mm, en comparación con 1.7mm en el grupo control y en el grupo de embarazadas sin periodontitis (p= 0.0001). De la misma forma para la pérdida de inserción, el grupo con periodontitis presento mayor medida, mostrando una media de 2.78±0.43mm (p=0.0082).

Tabla 3. Concentraciones de PGE₂ en suero de los grupos de estudio

	Control n= 19	Embarazadas sin periodontitis n=21 X±DE (Rango)	Embarazadas con periodontitis n=13	P
PGE ₂ suero	6.5 ±2.8 (1.7-12.7)	7.9±2.0(2.9-10.7)	8.0 ±2.6 (3.5-10.5)	0.1710*

X= Media, DE=Desviación Estándar, **Kruskal-Wallis*

Con respecto a la concentración de PGE₂ (tabla 3) en suero de los tres grupos de estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero se pudo observar que en el grupo control se encontraron menores concentraciones de PGE₂ (6.5± 2.8). Se observo una concentración 7.9± 2.0 en pacientes embarazadas sin periodontitis y en el grupo de embarazadas con periodontitis se encontraron los niveles más altos 8.0± 2.6.

4. Frecuencia de Concentración de PGE₂ en los grupos de estudio

Concentració n	Control n=19		Embarazadas n=21		Embarazadas con periodontitis n=13		P
	F	%	F	%	F	%	
Baja (1.7-6.0)	10	52.63	4	19.04	3	23.07	0.0804*
Media (6.2-9.0)	5	26.3	10	47.61	3	23.07	
Alta (9.2-12.7)	4	21.05	7	33.33	7	53.84	

F= Frecuencia, * *Fisher*

Al tener una n menor en el grupo de mujeres embarazadas con periodontitis decidimos realizar una división en grupos en base a la concentración de PGE2 (de menor a mayor) para ver el comportamiento de dichos grupos. Los grupos se distribuyeron en concentración Baja que incluía una n=17, Media n=18 y Alta n=18. En el grupo de baja concentración se registro el 52.63% del grupo control, 19.04% del grupo de embarazadas y 23.07% de embarazadas con periodontitis. En el grupo de concentración media 26.3% correspondió al grupo control, 47.61% al grupo de embarazadas y 23.07% al grupo de embarazadas con periodontitis. En concentración alta 21.05% pertenecía al grupo control, 33.33% al grupo de embarazadas y 53.84% al grupo de embarazadas con periodontitis. Como podemos ver en porcentaje por grupos, en el correspondiente a concentración alta se encontró un mayor porcentaje del grupo de embarazadas con periodontitis, lo que podría sugerir una tendencia de incremento de PGE2 en presencia de periodontitis, estadísticamente no fue significativa pero se puede deber al tamaño de la n de dicho grupo.

5. Comparación de grupos. Grupo Control

Concentración	N	Profundidad bolsa X±DE	P	Nivel inserción X±DE	P
Baja	10	1.8±0.1	0.6774*	2.3±0.5	0.0496*
Media	5	1.7±0.1		2.2±0.7	
Alta	4	1.6±0.2		1.5±0.3	
<i>Total</i>	19	1.7		2.2	

X=Media, DE= Desviación Estándar, * *Kruskal-Wallis, Dunn*.

En la tabla 5, comparando la profundidad de bolsa y nivel de inserción del grupo control en los diferentes grupos en base a concentración, encontramos diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de baja y alta concentración en nivel de inserción.

6. Comparación de grupos. Grupo Embarazadas sin periodontitis

Concentración	N	Profundidad bolsa X±DE	P	Nivel inserción X±DE	P
Baja	4	1.6±0.1	0.5859*	2.4±0.1	0.9171*
Media	10	1.7±0.1		2.6±0.6	
Alta	7	1.7±0.2		2.5±0.1	
Total	21	1.7		2.5	

X=Media, DE= Desviación Estándar, * *Kruskal-Wallis*

La tabla 6 nos muestra el promedio y desviación estándar de profundidad de bolsa y nivel de inserción en el grupo de embarazadas sin periodontitis, no encontrado diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en base a la concentración de PGE₂.

7. Comparación de grupos. Grupo Embarazadas con periodontitis

Concentración	N	Profundidad bolsa X±DE	P	Nivel inserción X±DE	P
Baja	3	2.2±0.1	0.0236*	2.6±0.2	0.0127*
Media	3	3.5±0.2		2.2±0.3	
Alta	7	2.8±0.4		3.0±0.2	
Total	13	2.8		2.7	

X=Media, DE= Desviación Estándar, * *Kruskal-Wallis, Dunn*.

En la tabla 7 se observa comparación de profundidad de bolsa y nivel de inserción en el grupo de mujeres embarazadas con periodontitis, encontrando en profundidad de bolsa diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de baja y media concentración y en nivel de inserción diferencia entre media y alta concentración.

9. Discusión

El parto pretermino es definido como el que sucede antes de las 37 semanas de gestación, es una de las principales complicaciones del embarazo a nivel mundial (Koullali et.al.,2016; Frey et.al., 2015), su incidencia varía entre el 5-13%, siendo una de las principales causas de secuelas físicas y neurológicas que requieren de atención médica especializada a lo largo de la vida de los nacidos pretermino, consumiendo de esta manera una cantidad importante del gasto publico.(Blair et.al., 2015; Koullali et.al.,2016). La reacción inflamatoria en la madre es un factor etiológico identificado en el parto pretermino; se ha descrito que la periodontitis generar reacción inflamatoria local y sistémica que se ha asociado a parto pretermino. (Escobar et.al., 2018)

La periodontitis se describe como una infección progresiva que afecta a los tejidos de soporte del diente, afecta del 10-15% de la población adulta, principalmente a mayores de 60 años. (Pockpa et.al., 2019)

En el presente estudio se revisaron 53 pacientes de las cuales 13 fueron embarazadas con periodontitis, 21 embarazadas y 19 control. Las pacientes incluidas en este estudio tuvieron una edad promedio de 24.2 años (DE=3.4). Se seleccionaron las mujeres entre 20 y 35 años ya que fuera de estos límites de edad, las mujeres tienen mayor riesgo de presentar parto pretérmino, debido a que la edad como tal, convirtiéndose en un factor de riesgo en menores de 20 años y mayores de 35. (Koullali et.al., 2016)

A pesar de que 36-100% de mujeres embarazadas es afectada por gingivitis inducida por placa (Dragan et.al., 2018) el porcentaje con periodontitis llega a ser mucho menor ya que se describe como una enfermedad progresiva presente principalmente en personas mayores (Penova et.al., 2015), esto se refleja en nuestro estudio, ya que la n del grupo de mujeres embarazadas con periodontitis fue baja debido a que fue difícil encontrar pacientes embarazadas con periodontitis además de que el diagnostico periodontal fue muy estricto el cual consistió en realizar sondaje en 6 sitios de órganos dentarios con bolsa ≥ 3 mm, perdida de inserción ≥ 2 mm en por lo menos el 30% de los sitios. (Armitage, 1996)

Es por eso que en cuanto a características clínicas orales de diagnóstico periodontal como era de esperarse encontramos diferencia estadística significativa en la profundidad de bolsa del grupo control con el de mujeres embarazadas con periodontitis así como entre el grupo de mujeres embarazadas con periodontitis y las embarazadas; sin encontrar diferencia entre el grupo control y embarazadas. En lo que refiere al nivel de inserción se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control con el grupo de embarazadas con periodontitis.

Se menciona que la presencia de periodontitis en mujeres embarazadas puede incrementar los niveles de PGE_2 e inducir una ruptura del saco amniótico, comenzando las contracciones uterinas que terminará en parto pretermino. En nuestro estudio no encontramos diferencia estadística significativa entre los grupos, esto pudo deberse a la diferencia de tamaño de la muestra de los distintos grupos.

Latorre et.al., 2018. reporta un estudio realizado en 46 pacientes divididas en dos grupos uno con riesgo de parto pretermino y el otro sin riesgo; a los cuales les realizo diagnóstico periodontal, reportando periodontitis crónica en 14 pacientes de alto riesgo, 9 normales; gingivitis en 9 de alto riesgo, 12 Normales y periodontal sano 0 de alto riesgo, 2 normales. En la evaluación de PGE_2 con respecto al diagnóstico periodontal, los resultados revelaron que la severidad de la enfermedad periodontal aumenta con los niveles de PGE_2 . No se encontraron diferencias significativas con respecto al diagnóstico periodontal ($p = 0,168$), y lo atribuyen a los tamaños de las muestras de los diferentes grupos. En nuestro estudio el grupo de embarazadas con periodontitis presento ligeramente una mayor concentración de PGE_2 , que no fue estadísticamente significativo; al igual que *Latorre et. al 2018*, puede deberse a la diferencia de tamaño de muestra entre los grupos.

Se realizaron tres grupos en base a la concentración de PGE_2 para realizar una comparativa y ver el comportamiento entre la presencia/ ausencia de periodontitis con la concentración de PGE_2 . Registramos en el grupo de concentración alta un mayor porcentaje de mujeres embarazadas con periodontitis (53.84%) y en el grupo de concentración baja se registro el 52.63% del grupo control, aunque la estadística no fue significativa nos sugiere una manera de comportarse la presencia de periodontitis con un probable aumento de PGE_2 ; sería conveniente

aumentar el número de la n en mujeres embarazadas con periodontitis para verificar con un numero equitativo en cada grupo si se presenta un aumento de PGE_2 en embarazadas con periodontitis lo que podría significar un mayor riesgo de parto pretermino en relación a la presencia de periodontitis.

10. Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación

La n de nuestros grupos de estudio no fue equitativa, se sugiere aumentar el grupo de mujeres embarazadas con periodontitis.

Sería bueno poder buscar otros biomarcadores además de compararlos con saliva y/o líquido crevicular.

11. Conclusiones

A pesar de la n limitada, fue posible observar una tendencia al aumento de la concentración de PGE₂ en las mujeres embarazadas en presencia de periodontitis.

En el grupo de embarazadas con periodontitis se encontró un mayor porcentaje de pacientes con concentración alta de PGE₂ y estas pacientes tenían mayor pérdida de inserción.

Sería importante implementar dentro del cuidado prenatal, la revisión y cuidado de salud oral de todas las mujeres embarazadas y trabajar en conjunto con el departamento de ginecología para la revisión y atención integral de las pacientes.

El poder identificar posibles factores de riesgo que generen un parto pretermino servirá para disminuir una de las principales complicaciones del parto así como evitar las implicaciones y secuelas que puede general el nacimiento de un bebe prematuro.

12. Bibliografía

1. Da Silva H, Miron S, Santos M, Almeida A, Kuchenbecker C, Porporatti A. Effect of intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy on inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review with metaanalysis. *Syst Rev.* 2017; 6(1):197.
2. 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.
3. Stadelmann P, Alessandri R, Eick S, Salvi G, Surbek D, Sculean A. The potential association between gingival crevicular fluid inflammatory mediators and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2013; 17(6):1453–1463.
4. Escobar AF, Latorre UC, Velosa PJ, Roa MN, Ruiz JA, 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.
5. Ursarescu I, Paval D, Solomon S, Pasarin L, Boatca M, Nicolaiciu E, et al. Study regarding the Il1- α and il1- β levels in gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and osteoporosis. *Romanian J Oral R.* 2016; 8(1):98-103.
6. Latorre U, Velosa P, Roa NS, Quiñones LS, Silva J, Ruiz AJ, et al. Periodontal Disease, Inflammatory Cytokines, and PGE₂ in Pregnant Patients at Risk of Preterm Delivery: A Pilot Study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2018; 1(7): 1-7.

7. Perunovic N, Rakic MM, Nikolic LI, Jankovic S, Aleksic Z, Plecas D. The Association Between Periodontal Inflammation and Labor Triggers Elevated Cytokine Levels in Pre-Term Birth: A Cross- Sectional Study. *J Periodontol.* 2016; 87(3):248-56.
8. Tettamanti L, Lauritano D, Nardone M, Gargari M, Silvestre R, Gavoglio P, et. al. Pregnancy and periodontal disease: does exist a two-way relationship?. *Oral Implantol (Rome).* 2017; 10(2):112–118.
9. Motedayyen H, Fathi F, Fasihi-Ramandi M, Sabzghabae AM, Taheri RA Toll-like receptor 4 activation on human amniotic epithelial cells is a risk factor for pregnancy loss. *J Res Med Sci.* 2019; 24:1.
10. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol.* 2013; 84(4):S170-80.
11. Ye Y, Vattai A, Ditsch N, Kuhn C, Rahmeh M, Mahner S, et. al. Prostaglandin E₂ receptor 3 signaling is induced in placentas with unexplained recurrent pregnancy losses. *Endocr Connect.* 2018; 7(5):749-761
12. Armitage GC. Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2013; 61(1):160-76.
13. Baker K, Story W, Walser-Kuntz E, Zimmerman M. Impact of social capital, harassment of women and girls, and water and sanitation access on premature birth and low infant birth weight in India. *PLoS One.* 2018; 13(10):1-18.
14. Harris N., García G. *Odontología Preventiva Primaria.* México, D.F. Ed. Manual Moderno. 2001

15. Martínez-Martínez RE, Moreno-Castillo DF, Loyola-Rodríguez JP, Sánchez-Medrano AG, Miguel-Hernández JH, et.al. Association between periodontitis, periodontopathogens and preterm birth: is it real?. Arch Gynecol Obstet. 2016;294(1):47-54.
16. Koullali B, Oudijk MA, Nijman TA, Mol BW, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med. 2016;21(2):80-8.
17. Frey H, Klebanoff M. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med. 2016;21(2):68-73
18. Blair LM, Porter K, Leblebicioglu B, Chistian LM. Poor sleep quality and associated inflammation predict preterm birth: Heightened risk among african americans. Sleep. 2015;38(8):1259-67
19. Pockpa ZAD, Struillou X, Kone D, Mobio GS, Soueidan A, Badran Z. Periodontal Diseases and Age-Related Macular Degeneration: Is There a Link? A Review. Perm J. 2019;23:18.260
20. Dragan IF, Veglia V, Geisinger ML, Alexander DC. Dental care as a safe and essential part of a healthy pregnancy. Compend Contin Educ Dent. 2018;39(2):86-91
21. Penova VB, Keelan JA, Wang CA, Newnham JP, Pennell CE. Changes in inflammatory mediators in gingival crevicular fluid following periodontal disease treatment in pregnancy: relationship to adverse pregnancy outcome. J Reprod Immunol. 2015;112:1-10

22. Båge T, Kats A, López BS, Morgan G, Nilsson G, et al. Expression of prostaglandin E synthases in periodontitis immunolocalization and cellular regulation. *Am J Pathol.* 2011; 178(4):1676-88.
23. Eivazi M, Falahi N, Eivazi N, Eivazi M, Raygani A, Rezaei F. The effect of scaling and root planning on salivary TNF- α and IL-1 α concentrations in patients with chronic periodontitis. *Open Dent J.* 2017; 11(2):573-580.
24. Chaparro A, Sanz A, Quintero A, Inostroza C, Ramírez V, Carrión F, et al. Increased inflammatory biomarkers in early pregnancy is associated with the development of pre-eclampsia in patients with periodontitis: a case control study. *J Periodontal Res.* 2013; 48(3): 302–307.
25. África CW. Oral colonization of Gram-negative anaerobes as a risk factor for preterm delivery. *Virulence.* 2011; 2(6):498-508.