



ASOCIACIÓN ENTRE EL PARTO PRETÉRMINO Y LA ENFERMEDAD  
PERIODONTAL EN TRES PAÍSES DE AMÉRICA LATINA EN 20 AÑOS: ESTUDIO  
ECOLÓGICO.

DIEGO LEÓN BLANDÓN RENDÓN

ESTEFANÍA ALONSO GALEANO

LAURA VANESSA SALGADO YEPES

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MANIZALES

FACULTAD DE SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PERIODONCIA

MANIZALES

2021

ASOCIACIÓN ENTRE EL PARTO PRETÉRMINO Y LA ENFERMEDAD  
PERIODONTAL EN TRES PAÍSES DE AMÉRICA LATINA EN 20 AÑOS: ESTUDIO  
ECOLÓGICO.

Autores

DIEGO LEÓN BLANDÓN RENDÓN

ESTEFANÍA ALONSO GALEANO

LAURA VANESSA SALGADO YEPES

Tutores

BRENDA YULIANA HERRERA SERNA

OLGA PATRICIA LÓPEZ SOTO

PAULA TATIANA CHACÓN ARBOLEDA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MANIZALES

FACULTAD DE SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PERIODONCIA

MANIZALES

2021

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the association between the prevalence of preterm births (PB) and periodontal disease (PD) in Bolivia (B), Chile (Ch) and Colombia (Col) during the period from 2000 to 2020.

**Method:** Ecological study that considered the population of women in Bolivia, Chile and Colombia, according to the prevalences of PB and PD, discriminated according to age groups. It covered the period between 2000 and 2020. The search strategy in the Institute for Health and Metrics Evaluation tool included: 1) prevalence; 2) age groups 3) year: each between 2000 and 2020; 4) causes: PB and PD; 5) cause; 6) location: B, Ch and Col; 7) women; 8) rates. Statistical analysis included a simple linear regression between PB and PD for each age group within each country.

**Results:** PP rates were higher in the 15-19 year-old group: (B: 697.563, Ch: 844.864, Col: 804.126). PD prevalence increased with age; 45-49-year-old group: (B: 22077.854, Ch: 34297.901, Col: 32032.83). All groups and countries showed increased tendency for both diseases. According to linear regression, the  $r^2$  with  $p < 0.001$ , according to age groups was: 15-19 (B: 0.977, Ch: 0.651); 20-24 (B: 0.959); 25-29 (B: 0.905); 30-34 (B: 0.897, Col: 0.305); 35-39 (B: 0.908, Col: 0.596); 40-44 (B: 0.870, Col: 0.673); 45-49: (B: 0.888, Col: 0.707).

**Conclusion:** There was an association between PB and PD in all age groups in Bolivia, only in the 15 to 19-year-old group in Chile, and from 30 years of age in Colombia during 20 years period.

**KEY WORDS:** Premature, Periodontitis, Pregnant Women, Prevalence, Population Health

## CONTENIDO

1	PRESENTACIÓN .....	8
2	ANTECEDENTES .....	11
3	ÁREA PROBLEMÁTICA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	15
4	JUSTIFICACIÓN.....	20
5	REFERENTE TEÓRICO .....	23
5.1	TEORÍA DE LA INFECCIÓN FOCAL REVISITADA .....	24
5.2	EMBARAZO Y SU RESULTADO.....	25
5.3	CAMBIOS INMUNOLÓGICOS MATERNOS DURANTE EL EMBARAZO.....	27
5.4	INFECCIONES PERIODONTALES INDUCIDAS POR PLACA EN EL EMBARAZO.....	28
5.4.1	Relación bidireccional entre periodontitis y embarazo.....	29
6	OBJETIVOS.....	32
6.1	OBJETIVO GENERAL .....	32
6.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	32
7	METODOLOGÍA.....	33
7.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	33
7.2	POBLACIÓN .....	33
7.3	PERIODO DE TIEMPO Y UNIDADES GEOGRÁFICAS A ESTUDIAR.....	33
7.3.1	Fuentes de los datos .....	34
7.3.2	Procedimientos.....	34
7.3.3	Variables .....	35
7.3.4	Estratificación de los datos. ....	35
7.3.5	Análisis Estadístico.....	36

8	RESULTADOS .....	37
8.1	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	43
9	CONCLUSIONES.....	51
10	RECOMENDACIONES .....	52
11	REFERENCIAS .....	53

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Características del perfil epidemiológico de tres países de América Latina en 2017. .....	18
Tabla 2 Población del estudio en 2017.....	33
Tabla 3 Variables del estudio. ....	35
Tabla 4 Tasas de prevalencia (por 100,000 habitantes) de parto pre término y enfermedad periodontal en Bolivia, Chile y Colombia entre 2000 y 2020.....	37
Tabla 5 Tendencias de la tasa de prevalencia por 100 mil habitantes del parto pre término y enfermedad periodontal según grupos edad desde 2000 a 2020. ....	39
Tabla 6 Regresión lineal de parto pre término y enfermedad periodontal según países y grupos de edad.....	41

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Asociación entre parto pretérmino y enfermedad periodontal en Bolivia, Chile y Colombia según grupos de edad.....	42
--	----

## 1 PRESENTACIÓN

El parto prematuro es un importante problema médico, social y económico que representa una gran proporción de la mortalidad y morbilidad neonatal. Los bebés prematuros de bajo peso al nacer tienen un impacto tremendo en el sistema de atención de salud y han afectado a las familias de los países desarrollados y en desarrollo. El riesgo de mortalidad infantil es mayor con el aumento de la prematuridad, especialmente cuando el nacimiento ocurre antes de las 34 semanas de gestación (1).

Seis países (India, China, Nigeria, Pakistán, Indonesia y Estados Unidos) representan el 50% (~ 7,4 millones) del total de nacimientos prematuros en el mundo (2), con aumentos anuales. Existen variaciones importantes en las tasas de nacimientos prematuros por región geográfica y nivel de los ingresos de un país. Cuando los países se agrupan por categorías de ingresos del Banco Mundial, se encuentra que aproximadamente el 90% de todos los nacimientos prematuros ocurren en países de ingresos bajos y medios. La tasa promedio de nacimientos prematuros para los países de ingresos bajos es cercana al 12%, en comparación con el 9,4% y el 9,3% para los países de ingresos medios y altos, respectivamente (1). Sin embargo, existen valores atípicos. Por ejemplo, Ecuador, un país de ingresos medios, tiene una tasa de nacimientos prematuros del 5%, que es más baja que en muchos países de ingresos altos como Alemania (9,2%), Canadá (7,8%) e Israel (8%) (2). Las disparidades en las tasas de nacimientos prematuros por regiones geográficas también son muy marcadas. Una revisión sistemática y el análisis de modelos de datos de 2014 mostraron que el 80% de los nacimientos prematuros ocurren en países de África subsahariana y Asia meridional (3). Sin embargo, existen variaciones notables en las tasas dentro de cada región. Por ejemplo, según una estimación en el África subsahariana, la tasa de nacimientos prematuros en Uganda de solo el 6,6% es más baja que la de muchos países de ingresos altos, incluido Estados Unidos, mientras que el vecino país de Uganda tiene una tasa estimada de nacimientos prematuros de 16.6% (3). Las diferencias dentro de la región también son evidentes en Europa, donde los nacimientos prematuros se encuentran en el rango del 5% al 10%, a pesar de un desarrollo y una infraestructura de atención médica similares (4). Las disparidades en las tasas de nacimientos prematuros basadas en la

educación materna, raza y el origen étnico también es evidente en algunos países y regiones. En los Estados Unidos, por ejemplo, en 2016 la tasa de nacimientos prematuros fue del 14% entre las mujeres afroamericanas en comparación con el 9% entre las mujeres blancas (5). Un análisis de las tasas de nacimientos prematuros en 12 países europeos mostró que las tasas de nacimientos prematuros fueron generalmente más altas entre las mujeres con niveles de educación más bajos (6). En seis de los doce países, estas variaciones fueron estadísticamente significativas. Las diferencias en las tasas de nacimientos prematuros por educación materna fueron más significativas en los Países Bajos ( $p = 0,001$ ) y Noruega ( $p = 0,009$ ). En los Países Bajos, la tasa de partos prematuros entre las mujeres con un bajo nivel de educación fue del 7,0%, en comparación con el 4,9% de las que tenían un alto nivel de educación. En Noruega, las tasas fueron del 9,7% en las mujeres con un nivel educativo bajo y del 5,9% en las mujeres con un nivel educativo alto.

Las causas de las variaciones en las tasas de nacimientos prematuros entre países y en grupos poblacionales dentro de un país o una región son principalmente desconocidas; sin embargo, existe una investigación continua sobre los factores de riesgo del nacimiento prematuro y su prevención. Evidencia convincente ha asociado el parto prematuro con infecciones, lo que resulta en la producción de altos niveles de citocinas pro-inflamatorias como interleucina-1, interleucina-6, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y prostaglandinas o presencia directa de bacterias, lo que lleva a contracciones uterinas prematuras con el resultado de nacimiento precoz. La hipótesis de que las infecciones alejadas de la unidad placentaria fetal pueden influir en el bajo peso al nacer y nacimiento prematuro ha llevado a una mayor conciencia del papel potencial de las infecciones bacterianas crónicas en otras partes del cuerpo. En las últimas décadas, las infecciones bucales han atraído un mayor interés como factor de riesgo de parto prematuro. Galloway (1931) (7) sugirió por primera vez que “la infección del periodonto por bacterias gram-negativas puede proporcionar un desafío microbiano infeccioso suficiente para tener efectos potencialmente dañinos en el feto en desarrollo”. Offenbacher et al en 1970, (8) fueron los primeros en informar un vínculo entre la mala salud materna y el resultado adverso combinado del embarazo de bajo peso al nacer y prematuro en humanos. Informaron que las mujeres con enfermedad

periodontal tenían muchas más probabilidades que las mujeres de control periodontalmente sanas de dar a luz bebés prematuros de bajo peso al nacer. Numerosos estudios realizados para evaluar la posible relación entre la enfermedad periodontal y los resultados adversos del embarazo han informado resultados confusos. Parte de esta controversia se ha debido a los diseños y limitaciones de los estudios, y hasta a la propia definición de enfermedad periodontal (9,10).

Dada la reconocida variabilidad al interior de las regiones geográficas y dentro de los países, así como la necesidad de ampliar el conocimiento sobre la posible asociación entre el parto pre-término y la enfermedad periodontal a nivel poblacional, el presente estudio buscó conocer la asociación entre estas dos condiciones según grupos de edades en tres países de condiciones sociales y económicas diferentes en la región de América Latina como son Bolivia, Chile y Colombia en el periodo de 2000 a 2020.

## 2 ANTECEDENTES

Ataullah K et al (11) en el 2014 realizaron un estudio exploratorio, este se realizó en 45 mujeres embarazadas sistémicamente sanas, se identificó una falta general de conciencia sobre el control de la higiene bucal por parte de paciente y obstetra.

Gulcin et al (12) en el año 2014 realizaron un estudio de casos y control en 100 mujeres en el cual se encontró que los factores que conducen al PP son múltiples y son parte de un proceso patológico que conduce al inicio de ruptura prematura de membranas. Se ha sugerido que la periodontitis materna influye en el resultado del nacimiento ya que las infecciones periodontales tienen el mismo mecanismo fisiopatológico con infecciones del tracto genitourinario que se aceptan como el mayor riesgo factor de prematuridad.

En el año 2016, Teshome A, et al (68) realizaron una revisión sistemática de 10 artículos sobre la relación entre la enfermedad periodontal y el bajo peso al nacer; encontrando que durante el embarazo los mediadores de inmuno respuesta y respuesta inflamatoria han cambiado debido al aumento de los niveles de progesterona y estrógenos; estos cambios dan como resultado una mayor susceptibilidad de las madres embarazadas a la enfermedad periodontal.

En el 2018, Latorre Uriza C et al (77) desarrollaron un estudio piloto de casos y controles. La exposición evaluada fue la enfermedad periodontal como infección local y la inflamación y la respuesta inflamatoria sistémica. La mayoría, si no todos, los eventos que inducen el parto pueden atribuirse a la acción del PGE 2; del mismo modo, COX2 se expresa en rangos bajos a indetectables en el útero durante la mayor parte del embarazo, y está altamente regulado por las citocinas proinflamatorias y PGE 2; COX2 cataliza la producción de prostaglandinas en el amnios y juega un papel fisiológico crucial en el inicio del parto al funcionar como un potente activador de las contracciones uterinas. PGE 2 está positivamente regulado durante el PP; a su vez, es inducida por una respuesta inflamatoria que promueve la contracción del músculo liso uterino. La enfermedad periodontal, con su carga bacteriana local y sistémica, también puede desencadenar una respuesta inflamatoria

sistémica con un aumento de las citocinas inflamatorias (TNF-  $\alpha$  , IL-1 e IL-6) y mediadores inflamatorios (PGE 2 ) para convertirse en un factor de riesgo de prematuro.

Dada la diversidad en los métodos de análisis y hallazgos contradictorios de los estudios primarios, en 2018 Vivares-Builes et al (78) realizaron una revisión sombrilla sobre las brechas en el conocimiento existentes sobre la relación entre la enfermedad periodontal y los resultados adversos del embarazo (78). En sus análisis, trece revisiones consideraron la relación entre periodontitis materna y parto prematuro y el bajo peso al nacer asociado. Ocho metanálisis realizados en estudios observacionales mostraron una asociación entre la periodontitis materna y el parto prematuro y el bajo peso al nacer que variaba según los estudios considerados y la definición del resultado. Cinco revisiones sistemáticas descriptivas analizaron la relación entre la enfermedad periodontal durante el embarazo y el bajo peso al nacer y el parto prematuro. En términos generales, una gran cantidad de estudios implicaron la enfermedad periodontal como un factor de riesgo para estos resultados adversos. Por tanto, 13 revisiones analizaron la relación entre la enfermedad periodontal y los partos pre-término, de las cuales 6 (53.5%) informaron una asociación positiva moderada con la periodontitis materna, y el resto informó una relación positiva alta. Ninguna de las revisiones sistemáticas mostró asociación estadística negativa o nula entre la periodontitis materna y estos resultados obstétricos adversos.

En el año 2019 Gil L et al (69) realizaron un estudio observacional longitudinal de 60 mujeres embarazadas. El embarazo mostró un aumento en el nivel de PCR (proteína c reactiva), que se correlacionó positivamente con sangrado al sondaje y profundidad al sondaje. Todos los índices periodontales y el nivel de PCR disminuyeron estadísticamente significativamente después del parto, junto con una marcada reducción de la progesterona y sin cambios en el índice de placa. No hubo correlación entre IL-6 o TNF- $\alpha$  con los parámetros periodontales.

Mohr S et al (72), en el año 2019 hicieron un estudio de control de casos prospectivo longitudinal en el que el hallazgo principal es la diferencia en los niveles de citoquinas, estos altos niveles de citoquinas sugieren que la inflamación se inicie en el compartimento

periodontal, invadiendo consecutivamente otros compartimentos corporales causando la ruptura prematura de membranas.

Figueiredo MGOP et al (73), en el año 2019 realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, cuyos hallazgos mostraron que la enfermedad periodontal aumentó la posibilidad de resultados negativos neonatales y maternos, siendo la restricción del crecimiento fetal, la vulvovaginitis y la ruptura prematura de la membrana los principales resultados impulsados por la presencia de enfermedad periodontal severa.

Costa EM et al (74) en el 2019 desarrollaron un estudio de casos y controles en el que se evaluaron mujeres embarazadas y los niveles de citoquinas encontrando que es posible que solo la enfermedad periodontal más grave y otras infecciones sistémicas sean capaces de alterar la cascada de citocinas que regulan el proceso inflamatorio y tengan un efecto sobre la aparición del parto prematuro.

Pérez-Molina JJ et al (75) en el 2019 realizaron un estudio de casos y controles en la cual se midió la severidad de la enfermedad periodontal en pacientes gestantes. La enfermedad periodontal fue un factor de riesgo independiente para el nacimiento pretérmino adicional a los factores de riesgo tradicionalmente asociados con nacimiento pretérmino como antecedente de nacimiento pretérmino no debido a indicaciones médicas, atención prenatal deficiente, infección de vías urinarias durante el embarazo, preeclampsia, ruptura espontánea de las membranas amnióticas previo al inicio del trabajo y nacer por cesárea.

Kumar S et al (76) realizaron un estudio transversal en 2019 donde miraron la relación del estilo de vida la higiene oral y la salud periodontal en mujeres embarazadas, los hallazgos mostraron que los factores de estilo de vida impactan significativamente la higiene oral en mujeres embarazadas. El estado socioeconómico, la frecuencia de cepillado y las enfermedades sistémicas son otros factores que afectan a la calidad de vida relacionada a la salud oral de las mujeres embarazadas.

Gil L et al (69) en el 2019 realizaron un estudio observacional longitudinal en dos periodos observacionales se observó la influencia de factores generales y mediadores inflamatorios

en el embarazo debido a la enfermedad periodontal, concluyendo que la enfermedad periodontal es frecuente durante el embarazo, sin embargo, no hubo correlación entre IL-6 o TNF- $\alpha$  con los parámetros periodontales.

### 3 ÁREA PROBLEMÁTICA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Al respecto, la enfermedad periodontal se considera un problema de salud pública global basado en la magnitud que reflejan los datos epidemiológicos encontrados en diferentes grupos sociales (11) y grupos geográficos (12) y su contribución a la carga mundial de las enfermedades no transmisibles (13). Cada vez queda más claro que el estado de salud oral influye en la salud y el bienestar general. Así, esta patología se ha asociado con diversas alteraciones sistémicas (12) como son afecciones cardiovasculares (14), respiratorias (15) o endocrinas (16). El mal estado de salud oral materna, en particular, tiene un impacto significativo en los resultados del embarazo y la salud infantil (17,18), y se ha demostrado que aproximadamente el 40% de las mujeres embarazadas tienen enfermedad periodontal (9,19).

Hace más de 30 años, Offenbacher et al. (8) proporcionaron la evidencia de una asociación entre patógenos periodontales y parto pretérmino (PP). Los investigadores descubrieron que el peso de los recién nacidos de las madres con enfermedad periodontal era significativamente peor que el peso de los bebés de las madres sin esta patología oral, este desenlace adverso del embarazo se asocia con el PP. A partir de los datos analizados, estimaron que el 18.2% de todos los casos de bajo peso al nacer y PP pueden atribuirse a enfermedad periodontal y especularon que esta patología en mujeres gestantes podría estar contribuyendo a más casos de resultados obstétricos adversos que fumar o consumir alcohol. Desde entonces, otros estudios también han encontrado asociaciones similares (20,21). Aunque la etiología de estos eventos en los recién nacidos no se conoce con precisión, la activación residual prematura por microorganismos y/o mediadores inflamatorios es uno de los mecanismos probables (8,22).

De manera más reciente, se ha afirmado que las gestantes con enfermedad periodontal tienen una probabilidad 7,5 veces mayor de presentar PP y tener un bebé con bajo peso asociado, u otras complicaciones relacionadas con el embarazo (23,24). Jeffcoat et al (25), también encontraron una asociación positiva similar entre la enfermedad periodontal materna y el PP y el bajo peso al nacer en los EU, además las gestantes con enfermedad

periodontal severa tenían de 4 a 7 veces más probabilidades de tener un recién nacido prematuro en relación con las madres con un buen estado de salud periodontal. Las posibles explicaciones en los casos en los que hallaron asociaciones se basan en modelos biológicos que muestran la respuesta de mediadores inflamatorios que pueden causar daño local y distante (26,27). Es importante mencionar que algunos estudios no detectaron una correlación entre la enfermedad periodontal materna y los resultados del embarazo (28,29). Dichas discrepancias en diferentes estudios clínicos podrían explicarse dado el uso de varios parámetros de resultados adversos del embarazo y cómo se definió la enfermedad periodontal en términos de patrones y severidad de esta.

La enfermedad periodontal durante la gestación puede actuar sinérgicamente con otros factores de riesgo maternos para causar PP. En consecuencia, los malos resultados del embarazo, incluidos el PP y el bajo peso al nacer, generalmente se asocian con atención prenatal tardía o nula y otras deficiencias de acceso a los servicios de salud, tabaquismo, consumo de alcohol, obesidad, edad materna, mala nutrición, bajo nivel socioeconómico, y posibles condiciones de pobreza (19). Por tanto, los determinantes sociales de la salud son un complemento para explicar las desigualdades resultantes de factores individuales, características a nivel comunitario y social, y condicionantes de la accesibilidad a los servicios de salud (30).

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento en el PP y bajo peso al nacer en todo el mundo. Según una revisión sistemática publicada en 2019 (3), el porcentaje de nacimientos prematuros en el mundo es del 10,6% (IC del 95%: 9-12). Más de 20 millones de bebés en todo el mundo, que representan el 14,84% de todos los nacimientos, nacen de forma prematura y con bajo peso asociado. Estos datos varían entre países y regiones, y los países menos desarrollados tienen tasas más altas de ambas condiciones (2). Considerando la alta prevalencia del PP, los esfuerzos para prevenir o reducir su incidencia parecen ser inadecuados, especialmente en la investigación sobre factores de riesgo y su control.

Los resultados adversos del embarazo, especialmente los PP son una de las principales causas de muerte neonatal. También se ha relacionado con muchos problemas de salud a

largo plazo y el desarrollo general del niño e inflige una carga financiera y emocional adicional a la comunidad. Un estudio canadiense encontró que los bebés prematuros con bajo peso asociado tienen 40 veces más probabilidades de morir durante el período neonatal que los que tienen un peso normal al nacer (31). En América del Norte, los PP se presentan en el 10% de todos los nacimientos vivos y una estimación anterior calculaba que el tratamiento de tales casos excedía los 5 mil millones de dólares cada año (2). Y otros estudios proyectaron un costo aún mayor de la gestión de partos prematuros en los Estados Unidos y estimaron que los partos prematuros le cuestan a la sociedad aproximadamente \$ 26 mil millones, y la atención médica posterior para recién nacidos prematuros cuesta más de \$51 mil millones en un año (32). De importancia clínica, la prematuridad induce alrededor del 60% de la mortalidad entre los bebés, en aquellos nacidos sin defectos cromosómicos (33). Resultados similares también se observaron en estudios realizados en Brasil, reforzando la noción de que los bebés prematuros corren el riesgo de una mayor muerte neonatal y que, incluso si sobreviven, pueden adquirir defectos pulmonares tales como displasia broncopulmonar, parálisis cerebral y otras discapacidades neurológicas o del desarrollo (34,35).

Dado que el impacto de estas condiciones afecta de manera diferente a los contextos geográficos y que la revisión en la literatura realizada no evidencia mayor información en el ámbito de América Latina, se resalta una brecha necesaria de cubrir en aras de contar con información contextualizada y actualizada para la formulación de intervenciones adecuadas que van desde el ámbito individual con cada gestante que se tenga la posibilidad de tratar, hasta recomendaciones de acción a nivel poblacional. Dentro de la amplia diversidad que ofrece la región entre y al interior de los países, se hace necesario tomar como referencia algunos contextos que compartan algunas características al tiempo que permitan ver el efecto de variables poblacionales relacionadas con la asociación entre el PP y la enfermedad periodontal. Algunos de los aspectos comunes a países como Bolivia, Chile y Colombia son la esperanza de vida, índice de mortalidad infantil, tasa de fecundidad, y otras presentes en los perfiles epidemiológicos con mayor peso a patologías crónicas no

transmisibles, lo que ubica a los tres países en un perfil epidemiológico Tipo IIIa de pos-transición o supra existencia temprana, según Omran et al (36) (Tabla 1).

Tabla 1 Características del perfil epidemiológico de tres países de América Latina en 2017.

Países	Bolivia	Chile	Colombia
<b>Indicadores</b>			
<i>Población</i>	11.5 millones	17.9 millones	50.6 millones
<i>Tasa de mortalidad infantil</i>	29.6	7.3	14.2
<i>Tasa de fecundidad</i>	3.2	1.8	2.1
<i>Esperanza de vida al nacer</i>	Mujeres: 74.2 Hombres: 71.4	Mujeres: 82.1 Hombres: 77.2	Mujeres: 82.7 Hombres: 77.5
<i>Tres principales causas de muerte</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Enfermedad isquémica del corazón.</li> <li>● Infección del tracto respiratorio inferior.</li> <li>● Infarto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Enfermedad isquémica del corazón.</li> <li>● Infarto.</li> <li>● Enfermedad de Alzheimer.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Enfermedad isquémica del corazón.</li> <li>● Infarto.</li> <li>● Violencia interpersonal.</li> </ul>

Fuente: Instituto de Evaluación y Métricas en Salud (37).

Así como los tres países mencionados tienen características semejantes según su perfil epidemiológico, también presentan diferencias en sus condiciones socioeconómicas. Es así como su clasificación según el Índice de Desarrollo Humano (IDH) varía. Este índice es una de las medidas multidimensionales que ha servido para clasificar y hacer seguimiento a los países respecto a sus avances. Para 2018, Bolivia se considera de IDH Medio, Colombia como IDH Alto y Chile como IDH Muy Alto (38).

Por tanto, al ser la enfermedad periodontal una patología que responde de manera efectiva a intervenciones multidisciplinarias que cubren odontología general, periodontología y enfoques de salud pública para disminuir la incidencia de estos resultados adversos, es que surge la imperante necesidad de contar con información actualizada y contextualizada para aumentar sus probabilidades de éxito, de manera que complemente los datos arrojados por estudios primarios. Esa es la razón por la que parece tan importante aumentar el conocimiento científico para ofrecer estrategias integrales confiables en los niveles de promoción, prevención y rehabilitación para brindar una mejor atención integral a las pacientes e impactar en los datos epidemiológicos de manera poblacional.

Por tanto, la pregunta que ha guiado el presente estudio es: ¿Cuál es la asociación entre la prevalencia de los partos pre-término y la enfermedad periodontal en tres países de América Latina en 20 años?

## 4 JUSTIFICACIÓN

Los resultados adversos del embarazo son traumáticos y también tienen enormes implicaciones de costos. Debido a un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que muestra que el PP es la segunda causa de muerte en niños menores de cinco años, controlar la ocurrencia de esta clase de partos se ha convertido en una prioridad para lograr el objetivo de desarrollo del milenio sobre mortalidad infantil (39). Algunos estudios observacionales han estimulado el interés en el tratamiento de mujeres con enfermedad periodontal durante el embarazo para la posible prevención del PP y otros resultados adversos del embarazo. Una revisión sistemática realizada por Scannapieco et al. (40) en el 2003 que consideró nueve estudios observacionales y tres estudios de intervención, concluyó que existía evidencia preliminar que sugeriría que la intervención periodontal podría reducir los resultados adversos del embarazo.

Algunos estudios observacionales en humanos han mostrado la relación entre la enfermedad periodontal y los resultados adversos del embarazo, incluyendo el PP (17,35,36), ruptura prematura de las membranas (8), preeclampsia (41), pérdida del embarazo (42) y endometritis post-cesárea (43).

Sin embargo, no todas las investigaciones han encontrado una asociación entre el PP y la enfermedad periodontal. Davenport et al (44) en el 2002, realizaron una investigación en Londres, Reino Unido, con un diseño de casos y controles que incluyó 236 recién nacidos prematuros y 507 controles a término, utilizando índices clínicos periodontales que fueron medidos en la sala de partos. Los investigadores reportaron que el riesgo del PP disminuía con el aumento de la profundidad de la bolsa (Odds ratio ajustado (OR) 0.78, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.64 a 0.99). Los autores concluyeron que sus resultados "no respaldaban un impulso específico para mejorar la salud periodontal de las mujeres embarazadas como un medio para mejorar los resultados del embarazo". Moore et al trabajaron el tema en el 2004 (45) y 2005 (46) y no lograron encontrar una asociación entre el PP y la enfermedad periodontal en un estudio de cohorte prospectivo con una muestra probabilística, ni en un estudio de casos y controles que consideró una muestra pequeña.

Se han publicado revisiones más recientes como la de Polyzos et al (47) en el 2010 donde los ensayos clínicos de alta calidad proporcionaron pruebas claras de que el tratamiento periodontal no tenía un efecto significativo sobre la tasa general de parto prematuro, mientras que los ensayos de baja calidad respaldaron un efecto beneficioso del tratamiento, y, la de Fogacci et al. (48) en el 2011 que afirma que los resultados del meta-análisis no respaldan la hipótesis de que la terapia periodontal reduce los índices de partos prematuros y de bajo peso al nacer. En el 2018 Manrique Corredor et al. (49) realizaron una revisión sistemática con metaanálisis encontrando una relación positiva entre el PP y la periodontitis materna. Estos autores enfatizan que, para reducir la incidencia del PP, las entidades de salud y educación deberían controlar este factor de riesgo, implementando acciones que favorezcan la prevención en todas las mujeres en edad fértil.

Por tanto, se ha demostrado que las relaciones entre la enfermedad periodontal y algunos resultados adversos del embarazo puede estar influida por factores tanto individuales como poblacionales. Muestra de esto es la controversia existente entre los diferentes estudios clínicos mencionados, sujetos a alta variabilidad entre ellos lo que dificulta un ejercicio comparativo. Por tanto, una perspectiva poblacional que incluye un seguimiento de 20 años puede brindar información que sobrepase la variabilidad y arroje datos de mayor peso para la toma de decisiones.

El presente proyecto se consideró factible porque utilizaría los datos epidemiológicos del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (50). Este es un centro independiente de investigación en salud poblacional de la Universidad de Washington, que proporciona una medición rigurosa y comparable de los problemas de salud más importantes del mundo y evalúa las estrategias utilizadas para abordarlos. A su vez, una de sus herramientas de visualización de los datos es Global Health Data Exchange (GHDx). La manera como GHDx funciona es a partir del trabajo colaborativo con miles de personas y organizaciones en todo el mundo. Es decir, los investigadores, las organizaciones gubernamentales y otros propietarios de datos proporcionan acceso a sus bases en sus propios sitios web, o partir de archivos de investigación. Entonces, el GHDx es un espacio donde la información sobre los

datos de esos diferentes lugares y proveedores se reúne, discute y presenta en el contexto de la investigación sanitaria y demográfica.

Los estudios que se han nutrido de los acervos del GHDx han estado en curso durante varios años, muestra de ello son más de 3,000 artículos científicos en revistas como todas las colecciones Lancet, Vaccine, Social Science & Medicine, Environment International, entre muchas otras. En este caso, por ejemplo, la base de datos arroja que en el 2017 las mujeres con prevalencia de enfermedad periodontal en los países en estudio fueron: Colombia 3`545,734, Chile 1`699,212, y Bolivia 4`728,232; así mismo sería posible conocer las cifras de eventos de partos pre-término en este mismo periodo.

De esta manera, este proyecto se justifica desde la necesidad de dar información del panorama nacional y de la región de América Latina con respecto a la asociación entre los partos pre-término y la enfermedad periodontal que sirva como insumo de políticas públicas y toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia científica, logrando que el conocimiento global se fortalezca y amplíe.

## 5 REFERENTE TEÓRICO

La periodontitis ha prevalecido en la historia humana desde los albores de la civilización y aún es una causa importante de pérdida de dientes en la población adulta. La etiología de la enfermedad periodontal (EP) es de naturaleza compleja y es una enfermedad multifactorial, que está influenciada en gran medida por factores genéticos, ambientales y microbianos (47). La enfermedad periodontal comienza en la encía y progresa en profundidad, y afecta las estructuras de soporte de los dientes, es decir, el ligamento periodontal, el cemento de la raíz y el hueso alveolar. Las características clínicas de la periodontitis son sangrados de las encías, secreción de pus, dolor sordo, mal aliento, movilidad de los dientes, migración patológica de los dientes, recesión gingival y exfoliación de los dientes en casos severos.

La enfermedad periodontal es el resultado de una interacción compleja entre la biopelícula subgingival y el evento inflamatorio inmunitario del huésped, que se desarrolla en los tejidos gingival y periodontal en respuesta al desafío presentado por las bacterias (48). Las bacterias pueden iniciar la enfermedad, pero la progresión está mediada por el sistema inmunitario del huésped, y se liberan varias células inflamatorias y enzimas que tienen un efecto perjudicial en otras células, tejidos y sistemas de órganos. Hay un cambio de una flora saludable no patógena a una enorme flora anaerobia virulenta e infecciosa en la enfermedad periodontal. Estas bacterias y sus toxinas y diversos mediadores proinflamatorios penetran en la circulación sistémica. La penetración de toxinas bacterianas y mediadores inmunomoduladores mediados por el huésped en la circulación sistémica puede tener un efecto tóxico en las células y órganos en otras partes del cuerpo. Las tensiones ambientales, físicas, sociales y del huésped pueden afectar y modificar la expresión de la enfermedad a través de múltiples vías.

Las enfermedades sistémicas tienden a aumentar la progresión de la periodontitis y pueden complicar el tratamiento de las enfermedades periodontales. A su vez, la infección periodontal puede aumentar significativamente el riesgo de ciertas enfermedades sistémicas o alterar el curso natural de las condiciones sistémicas. De manera que existe una relación bidireccional entre la enfermedad periodontal y la enfermedad o afección sistémica en un

individuo. La influencia de la infección periodontal en la enfermedad y afección sistémica documentada incluye la enfermedad coronaria (CHD) y los eventos relacionados con CHD como angina, infarto, aterosclerosis y otras afecciones vasculares; diabetes mellitus; parto pre-término, bebés con bajo peso al nacer y preeclampsia; y afecciones respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (49).

Los resultados adversos del embarazo se han atribuido a infecciones y afecciones inflamatorias en la vagina y en otras partes del cuerpo. El papel potencial de las infecciones bacterianas crónicas en otras partes del cuerpo alejadas de la unidad fetal-placentaria, que pueden influir en la salud y el crecimiento de los bebés en la placenta, se ha estudiado inmensamente. Esta constatación de que la infección en cualquier parte del cuerpo puede afectar la placenta ha llevado a la idea de que la enfermedad periodontal puede estar relacionada con el resultado adverso del embarazo. La elevación local de prostaglandinas y citocinas proinflamatorias debido a la "infección gramnegativa crónica" en las enfermedades periodontales puede ser un factor de riesgo (50). Las enfermedades periodontales han demostrado aumentar los niveles sistémicos de algunos de estos mediadores inflamatorios (51). La enfermedad periodontal tiene la posibilidad de influir en el resultado del embarazo a través de un mecanismo indirecto, que involucra mediadores inflamatorios o un salto bacteriano directo en el amnios y causa bebés prematuros de bajo peso al nacer. Este capítulo destaca la relación bidireccional entre el embarazo, el resultado del embarazo y la enfermedad periodontal.

## **5.1 TEORÍA DE LA INFECCIÓN FOCAL REVISITADA**

William Hunter (52), un médico británico en 1900 desarrolló por primera vez la idea de que los microorganismos orales eran responsables de una amplia gama de afecciones sistémicas que no se reconocían fácilmente como de naturaleza infecciosa. Hunter también identificó la gingivitis y la periodontitis como focos de infección y abogó por la extracción de dientes con estas afecciones para eliminar la fuente de sepsis. También pensó que los organismos orales tenían acciones específicas en diferentes tejidos y que estos organismos actuaban produciendo toxinas, lo que resulta en una sobreinfección de bajo grado que produce un

efecto sistémico durante períodos prolongados. La teoría de Hunter se hizo ampliamente aceptada, lo que condujo a la extracción mayorista de dientes. La teoría de la infección focal cayó en descrédito durante las décadas de 1940 y 1950, cuando la extracción generalizada no logró reducir o eliminar las condiciones sistémicas. Sin embargo, las ideas de Hunter fomentaron una amplia investigación en las áreas de microbiología e inmunología. Las teorías de Hunter se reviven hoy a la luz de investigaciones recientes que demuestran los vínculos entre la salud oral y la salud sistémica. La era actual de la medicina y la odontología basadas en la evidencia proporciona un entorno excelente para examinar la posible relación entre la infección oral y los trastornos sistémicos.

Offenbacher et al en 1996 (37) documentaron la primera asociación entre la enfermedad periodontal y los bebés prematuros de bajo peso al nacer utilizando un diseño de estudio de casos y controles. El estudio de Offenbacher et al. sugirió que la enfermedad periodontal materna podría conducir a un riesgo siete veces mayor de parto de un bebé prematuro de bajo peso al nacer. Los estudios de casos y controles en humanos han demostrado que las mujeres que tienen bebés con bajo peso al nacer como consecuencia del PP o la ruptura prematura de membranas tienden a tener una enfermedad periodontal más grave que las madres con bebés con peso normal al nacer (53).

## **5.2 EMBARAZO Y SU RESULTADO**

Toda mujer embarazada desea tener un bebé sano. Existen numerosos factores genéticos, patológicos y ambientales que pueden afectar el crecimiento y el desarrollo del bebé en el útero. Durante el curso de un embarazo normal, se producen una serie de cambios fisiológicos profundos y dinámicos tanto en la madre como en el bebé en desarrollo (54). El embarazo y el parto implican una serie compleja de eventos moleculares y biológicos para la madre y el feto. El embarazo por sí solo no causa enfermedades periodontales, pero los cambios hormonales durante el embarazo acentúan la respuesta gingival a la placa y modifican el cuadro clínico resultante (55).

La ciencia médica tiene como objetivo reducir los factores de riesgo involucrados en el crecimiento y desarrollo de un bebé en el útero. Los resultados adversos del embarazo,

incluida la preeclampsia, el PP, la restricción del crecimiento intrauterino y la muerte fetal, afectan a un número significativo de embarazos y son una fuente importante de morbilidad y mortalidad materna y neonatal. El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (56) sostiene que los bebés nacidos con menos de 5.5 libras o 2.5 kg estarán en riesgo de problemas de salud a largo plazo, como habilidades motoras tardías, crecimiento social o problemas de aprendizaje. Los bebés nacidos, al menos 3 semanas, antes de su fecha de parto también tienen riesgo de retraso en el crecimiento y el desarrollo. Los problemas respiratorios, la pérdida de la visión y la audición, o los problemas de alimentación y digestivos son otros problemas asociados con los bebés prematuros y de bajo peso al nacer.

Los resultados adversos del embarazo son eventos graves que cada año causan la muerte o discapacidad de muchos recién nacidos en todo el mundo (57). Los resultados adversos más comunes del embarazo están representados por bajo peso al nacer, parto pretérmino y preeclampsia. Los resultados adversos del embarazo representan un importante problema de salud que afecta no solo al bebé sino también a la madre, y más de medio millón de mujeres mueren cada año por causas relacionadas. Alrededor del 10-15% de la muerte materna durante el embarazo se asocia con PE y eclampsia, lo que podría afectar el hígado, los riñones, el cerebro y el sistema de coagulación (58).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1995 (59) definió el bajo peso al nacer como cualquier nacimiento vivo de <2500 gr y muy bajo peso al nacer <1500 g. La OMS define el PP como cualquier nacimiento vivo <37 semanas de gestación (58). Más del 33% de la mortalidad infantil se atribuye al bajo peso al nacer prematuro, y los bebés supervivientes también tienen una mayor morbilidad por discapacidades neurológicas congénitas y varios defectos de desarrollo.

Se ha producido una pequeña reducción en la incidencia de resultados adversos del embarazo a pesar de los avances tecnológicos, la promoción de la atención prenatal y los continuos esfuerzos científicos. Las investigaciones para detectar los posibles factores causantes del resultado adverso del embarazo incluyen infección y / o inflamación en el

tracto reproductivo y en sitios remotos de la unidad fetoplacentaria (55). La relación entre los resultados adversos del embarazo y las infecciones periodontales maternas se ha estudiado ampliamente en los últimos 10 años, ya que la infección periodontal es más prevalente en las poblaciones con mayor riesgo de resultados adversos del embarazo (55).

### **5.3 CAMBIOS INMUNOLÓGICOS MATERNOS DURANTE EL EMBARAZO**

Anteriormente, se creía que había poca o ninguna exposición de la madre a las células inmunológicamente extrañas del feto. Ahora se aclara que existe una mezcla considerable de células maternas y fetales, especialmente en la interfaz materno-fetal.

Una de las principales alteraciones en el sistema inmune durante el embarazo es la amortiguación parcial de las respuestas inmunes mediadas por células de la madre asociadas con los linfocitos T-helper tipo 1 (Th1). Las células Th2 estimuladas producen una serie de citocinas, como la interleucina-4, la interleucina-5 y la interleucina-10, que suprimen las respuestas inmunes mediadas por células (60). Los mecanismos de este cambio parcial en el equilibrio Th1 / Th2 que favorecen las respuestas inmunes mediadas por Th2 no se comprende completamente, pero dependen en parte de los cambios en la progesterona, el estrógeno y la gonadotropina coriónica durante el embarazo (54).

Los neutrófilos en la circulación periférica de las mujeres embarazadas exhiben una reducción significativa en la mieloperoxidasa, las actividades de estallido respiratorio y la fagocitosis (54). Todos estos efectos inhibitorios sobre los neutrófilos son más marcados durante el segundo y tercer trimestre (61). El reajuste posparto del sistema inmunitario de la madre ocurre poco después del nacimiento, con un restablecimiento rápido de varias respuestas del huésped asociadas con Th1 y otras respuestas proinflamatorias del huésped. El fenómeno del retorno de la respuesta inmunológica después del parto se ha denominado el "síndrome de reconstitución inmune" (60).

#### **5.4 INFECCIONES PERIODONTALES INDUCIDAS POR PLACA EN EL EMBARAZO.**

El estudio experimental de la gingivitis en mujeres durante el embarazo y a los 6 meses después del parto mostró que había más inflamación gingival durante el embarazo a pesar de no haber diferencias significativas en las puntuaciones de la placa. Los estudios transversales indican que el 100% de las mujeres desarrollan gingivitis entre los 3 y 8 meses de embarazo, con una disminución gradual después del parto (62). En algunos casos, la inflamación gingival es muy grave y puede ir acompañada de sensibilidad gingival y sangrado profuso. Los estudios longitudinales han demostrado que, durante el embarazo, las profundidades de sondeo aumentan a medida que aumenta la inflamación gingival. El aumento en las profundidades de sondeo se ha atribuido al movimiento del margen gingival en una dirección coronal debido a la inflamación de la encía inducida por la inflamación. La mayoría de los autores han encontrado que generalmente no hay pérdida permanente de la inserción clínica (63). Las personas, especialmente aquellas que tienen periodontitis crónica antes de quedar embarazadas, tienden a tener una mayor tasa de progresión de la periodontitis. Varios estudios microbiológicos han demostrado que los cambios de estrógenos y progesterona asociados con el embarazo tienen un efecto en la composición del microbiota subgingival. Algunos de los patógenos periodontales que aparentemente florecen bajo la presión selectiva de los esteroides asociados al embarazo son *Prevotella intermedia*, especies de *Bacteroides* y *Campylobacter rectus* (54).

Se han encontrado diversos tipos de patógenos que tienen el potencial de causar daño al tejido periodontal en mujeres embarazadas a través de estudios microbiológicos utilizando sondas de ADN (64). Varios tipos de espiroquetas, incluyendo *Treponema denticola*, así como numerosos patógenos periodontales putativos grampositivos y gramnegativos, se encuentran en mujeres embarazadas y no embarazadas. Las bacterias gram positivas en este grupo son *Streptococcus intermedius*, *Parvimonas micra* (anteriormente *Micromonas micros* y *Peptostreptococcus micros*), *Peptostreptococcus anaerobius*, *Staphylococcus aureus* y *Actinomyces odontolyticus*. Organismos gram-negativos detectados frecuentes incluyen *Porphyromonas gingivalis*, *forsythia* *Tannerella*, *C. rectus*,

*P. intermedia*, *nigrescens* Prevotella, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Selenomonas noxia*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (54). Como los cambios inmunológicos asociados con el embarazo incluyen una mayor susceptibilidad a los patógenos intracelulares, no es sorprendente que la supervivencia de bacterias localmente invasivas como *P. intermedia* y *A. actinomycetemcomitans* se incremente durante el embarazo (54).

La gingivitis y la periodontitis son enfermedades periodontales inducidas por la placa, que son infecciones multifactoriales que implican respuestas inmunitarias innatas y adaptativas del huésped hacia las biopelículas microbianas asociadas a los dientes (placa). Las mujeres embarazadas sufren muchos cambios fisiológicos e inmunológicos durante el embarazo. Estos cambios en el embarazo tienen profundos efectos sobre las interacciones huésped-parásito que se encuentran en las infecciones microbianas. Los mecanismos exactos responsables del aumento de la inflamación gingival durante el embarazo no se conocen completamente. Está claro que las perturbaciones en la función de los neutrófilos, las modificaciones en la inmunidad celular y humoral, los cambios inducidos por las hormonas en la fisiología celular y los efectos locales en la ecología microbiana juegan papeles cruciales (54).

#### **5.4.1 Relación bidireccional entre periodontitis y embarazo.**

La enfermedad periodontal (EP) per se causa pocas características clínicas y pasa desapercibida hasta el final del estado de la enfermedad. La destrucción del tejido se caracteriza por la formación de bolsas periodontales que actúan como reservorios para la colonización bacteriana en el entorno dentogingival (55).

Se han asociado múltiples factores con el bebé prematuro como el tabaquismo, el uso de drogas, la edad materna alta o baja, los estratos socioeconómicos bajos, la atención prenatal inadecuada, el índice de masa corporal (IMC) bajo, la hipertensión, las infecciones del tracto genitourinario, incompetencia cervical, diabetes, bajo estado nutricional, estrés y embarazos múltiples (65). Sin embargo, más del 50% de los casos no muestran la presencia

de estos factores de riesgo y todavía están afectados por PP (60). La búsqueda continúa por otras causas, incluida la presencia de enfermedades infecciosas crónicas como la infección periodontal.

La enfermedad periodontal se asocia con una "infección gramnegativa crónica" de los tejidos periodontales que produce una elevación local a largo plazo de las prostaglandinas y citocinas proinflamatorias (54) y un aumento en los niveles sistémicos de algunos de estos mediadores inflamatorios (66). Los sitios y sujetos de periodontitis albergan microorganismos específicos o grupos de microorganismos. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* se observan con mayor frecuencia y / o en niveles y proporciones más altas en sujetos con periodontitis, y el género *Actinomyces* se observa con salud periodontal (67). *Fusobacterium nucleatum*, una bacteria, se ha relacionado con resultados adversos del embarazo, se asocia con infecciones periodontales y no se observa durante las infecciones genitales o uterinas. La infección no ingresa al útero a través del tracto genital; es posible que ingrese al torrente sanguíneo de la madre desde la cavidad oral. El hígado produce proteína C reactiva (PCR), un reactivo de fase aguda en respuesta a la interleucina IL-6, IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa de la citocina inflamatoria. Las enfermedades periodontales se asocian con un nivel elevado de niveles circulantes de PCR y elevación de citocinas proinflamatorias y prostaglandinas (65). Los resultados adversos del embarazo se han asociado con un aumento en los niveles de PCR. Los niveles de PCR aumentan ante la presencia de la inmunoglobulina G elevada inducida por especies bacterianas encontradas en enfermedades periodontales destructivas (54).

La ausencia del anticuerpo IgG de la madre contra los organismos del complejo rojo se asocia con un mayor riesgo de nacimiento prematuro del bebé. Las madres sin una respuesta protectora de IgG de complejo rojo junto con una respuesta de IgM fetal a microbios de complejo naranja tuvieron la tasa más alta de prematuridad (54). Esta evidencia sugiere el concepto de que la prematuridad en mujeres embarazadas puede deberse a la diseminación sistémica de organismos orales que se trasladan al feto en ausencia de una respuesta protectora de anticuerpos maternos y desencadenan bebés

prematuros. La alta prevalencia de IgM fetal frente a *C. Rectus* entre los recién nacidos prematuros aumenta la posibilidad de que este patógeno oral materno específico pueda servir como un agente infeccioso fetal primario que provoca la prematuridad (67).

## **6 OBJETIVOS**

### **6.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la asociación entre la prevalencia de los partos pre-término con la enfermedad periodontal en los países: Bolivia, Chile y Colombia entre los años 2000 y 2020.

### **6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Caracterizar las prevalencias de los partos pre-término y la enfermedad periodontal al interior de los países, según los grupos de edad.
- Establecer las tendencias de la prevalencia de los partos pre-término y la enfermedad periodontal al interior de los países de estudio.
- Determinar la asociación entre los partos pre-término y la enfermedad periodontal al interior de los países.

## 7 METODOLOGÍA

### 7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio ecológico basado en las poblaciones de Bolivia, Chile y Colombia y que abarcó el periodo entre 2000 y 2020. Este diseño incluye los estudios de series de tiempo combinados con la evaluación de grupos múltiples (79).

### 7.2 POBLACIÓN

La población comprendió a las mujeres en edad fértil de los países de Bolivia, Chile y Colombia según las prevalencias del PP y enfermedad periodontal. Para el momento de elaboración del presente proyecto, la población relacionada de mujeres de los tres países en 2017 era:

*Tabla 2 Población del estudio en 2017.*

<i>Indicador</i>	<i>País</i>	<b>Bolivia</b>	<b>Chile</b>	<b>Colombia</b>
<i>Población total de mujeres</i>		5.86M	9.13M	26.3M
<i>Número de casos de partos pretérmino</i>		54,901	84,969	245,308
<i>Número de casos de enfermedad periodontal</i>		472,823	1'699,211	3'545,733

Fuente: Institute of Health and Metrics Evaluation.

### 7.3 PERIODO DE TIEMPO Y UNIDADES GEOGRÁFICAS A ESTUDIAR

En este estudio se consideró el periodo entre el 2000 y 2020. Esto permitió ver el comportamiento de las variables en un tiempo apropiado en el cual se han tomado diversas medidas de prevención y control, y en especial, la región de América Latina ha visto importantes cambios en sus condiciones sociales y de salud. Los países seleccionados son: Bolivia, Chile y Colombia por considerarlos representativos de la región, con clasificación similar en su perfil epidemiológico, y con diferencias en las variables poblacionales que se consideran relacionadas con los objetivos del estudio.

### **7.3.1 Fuentes de los datos**

En relación a las fuentes de información a utilizar, como es propio de los estudios ecológicos, se hizo uso de reportes nacionales. Mismos que son recopilados regularmente por múltiples organismos globales para fines de seguimiento, y otros con mayor énfasis en investigación poblacional como el Instituto para la Evaluación y Métricas en Salud. De éste se extrajeron los datos de los PP como variable dependiente y de la enfermedad periodontal como principal predictor. Las fuentes de datos sobre países y organizaciones que éste utiliza se relatan a continuación:

Las cifras de población se estiman en función de las Perspectivas de la población mundial: Revisión de 2015, de la División de Población de las Naciones Unidas y la Base de datos de mortalidad humana de la OMS.

Catálogos de datos y repositorios que alimentan al GBD y son susceptibles de ser indagadas:

- ✓ Red internacional de encuestas de hogares
- ✓ Serie de microdatos integrados de uso público internacional (IPUMS-I)
- ✓ Archivo de datos en línea simple para estudios de población (SodaPop)
- ✓ Synapse (anteriormente Repositorio de Sage Bionetworks)
- ✓ HealthData.Gov (EE. UU.)

Archivos de datos:

- ✓ Consorcio Interuniversitario de Investigación Política y Social (ICPSR)
- ✓ Dataverse del IQSS (Instituto de Ciencias Sociales Cuantitativas de la Universidad de Harvard)

### **7.3.2 Procedimientos**

La elaboración del presente estudio se desarrolló en varias etapas:

Revisión de la prevalencia de la enfermedad periodontal y de los nacimientos pre-término en cada país.

Análisis estadístico: análisis de regresión lineal simple de la prevalencia del parto pre-término, prevalencia de la enfermedad periodontal según indicaciones para análisis de series temporales, y de la posible asociación entre las dos patologías según grupos de edad en los tres países de estudio.

### 7.3.3 Variables

Las variables del estudio se presentan en la tabla 3.

*Tabla 3 Variables del estudio.*

Dominio/Variable	Definición	Referencia
Variable Dependiente		
Parto pretérmino	Los bebés nacidos antes de completar las 37 semanas de gestación se conocen como bebés prematuros. Los bebés prematuros generalmente pesan menos al nacer (<2500 g) y la prematuridad se asocia con una mayor mortalidad perinatal (80).	
Variable predictiva		
Prevalencia de la enfermedad periodontal	Es una enfermedad inflamatoria multifactorial crónica asociada con disbiosis de la biopelícula y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte periodontal.	Papapanou P, et al (81)

Fuente: elaboración propia.

### 7.3.4 Estratificación de los datos.

Los análisis se realizaron según grupos de edades al interior de los países, así se midieron las prevalencias del PP y de enfermedad periodontal en las mujeres de los siguientes grupos:

15-19 años, 21-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49.

Esta discriminación corresponde a la necesidad de detectar las diferencias en el comportamiento de edades consideradas de mayor riesgo como son adolescentes y aquellas de mayor edad.

#### **7.3.4.1 Consideraciones éticas**

La presente investigación se considera sin riesgo según la Norma 8430 del Ministerio de Salud de Colombia para la investigación en salud. Sin embargo, en aras de garantizar la validez y confiabilidad de los datos, se hará uso de la lista de chequeo GATHER (Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimate Reports) (82) recomendada por la OMS. Esta lista garantiza que la información que se haga pública fuera extraída de forma reproducible, determina la interpretabilidad y disponibilidad de los datos, y exhibe si existiera algún conflicto de interés. La lista GATHER se reporta junto con el artículo resultante, al especificar la ubicación de la información al interior del artículo.

El presente estudio cuenta con el aval del Comité de Ética en Investigación de la Universidad Autónoma de Manizales, según código: 023-109; otorgado en sesión del día 18 de noviembre de 2020 como consta en el acta 109 de Comité de Bioética de la Universidad, luego de exposición oral del mismo.

#### **7.3.5 Análisis Estadístico**

Inicialmente, el análisis estadístico se realizó con el fin de evaluar las tendencias del PP y la enfermedad periodontal en el periodo de estudio. Las tendencias se evaluaron a partir de regresión lineal simple con un modelo autorregresivo de primer orden (83).

Según Borjes-Aburto, (79) la manera usual de evaluación de la asociación en estudios de grupos múltiples es mediante modelos lineales de regresión. Comúnmente se emplean los métodos de mínimos cuadrados para producir la ecuación de predicción.

Así, las tasas de PP de cada país se convierten en la variable dependiente, mientras que las variables de enfermedad periodontal, como principal predictor, entran a explicar el fenómeno en estudio. Dependiendo la distribución de los datos se pueden emplear otros modelos no lineales o no aditivos.

## 8 RESULTADOS

Los resultados arrojaron las tasas de prevalencia por 100,000 habitantes en cada uno de los grupos de edad estudiados durante el periodo de 2000 a 2020. Para la serie de tiempo completa, las tasas de parto pre-término fueron mayores en los grupos de menor edad (15-19 años); mientras la prevalencia de enfermedad periodontal aumentó con la edad (Tabla 4).

Tabla 4 Tasas de prevalencia (por 100,000 habitantes) de parto pre término y enfermedad periodontal en Bolivia, Chile y Colombia entre 2000 y 2020.

<i>País</i>	<i>Variable</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. Standar</i>	<i>IC 95%</i>
Bolivia	<i>Parto pre-término</i>			
	15-19	697.563	19.153	657.475 - 737.652
	20-24	686.317	19.113	646.313 - 726.322
	25-29	681.927	19.098	641.955 - 721.901
	30-34	675.258	19.117	635.245 - 715.271
	35-39	666.441	18.966	626.745 - 706.138
	40-44	653.217	18.749	613.974 - 692.460
	45-49	635.632	18.437	597.041 - 674.223
	<i>Enfermedad periodontal</i>			
	15-19	779.984	26.208	725.130 - 834.839
	20-24	2555.805	136.913	2269.241 - 2842.372
	25-29	5707.047	379.113	4913.552 - 6500.541
	30-34	9780.492	633.640	8454.267 - 11106.721
	35-39	14108.152	804.409	12424.521 - 15791.832
40-44	18415.803	863.576	16608.312 - 20223.285	
45-49	22077.854	764.102	20478.562 - 23677.134	
Chile	<i>Parto pre-término</i>			
	15-19	844.864	10.213	823.486 - 866.242
	20-24	837.193	10.088	816.079 - 858.308
	25-29	833.817	9.991	812.905 - 854.730
	30-34	829.008	9.918	808.248 - 849.768
	35-39	822.380	9.761	801.948 - 842.812
	40-44	811.959	9.620	791.822 - 832.095
	45-49	795.958	9.430	776.220 - 815.696
	<i>Enfermedad periodontal</i>			
15-19	1088.214	10.692	1065.835 - 1110.592	

	20-24	3981.056	36.188	3905.313 - 4056.825
	25-29	9859.294	108.544	9632.108 - 10086.484
	30-34	17637.243	229.355	17157.235 - 18117.292
	35-39	24742.314	295.921	24122.945 - 25361.687
	40-44	30359.002	293.595	29744.523 - 30973.575
	45-49	34297.901	289.059	33692.892 - 34902.914
	<i>Parto pre-término</i>			
	15-19	804.125	8.133344	787.0767 - 821.1233
	20-24	790.552	7.906361	774.017 - 807.1134
	25-29	784.978	7.777184	768.701 - 801.2567
	30-34	777.764	7.739118	761.5661 - 793.9624
	35-39	769.088	7.577436	753.2289 - 784.9484
	40-44	756.602	7.394943	741.125 - 772.0805
Colombia	45-49	738.951	7.054463	724.1858 - 753.7162
	<i>Enfermedad periodontal</i>			
	15-19	1320.269	54.46873	1206.265 - 1434.273
	20-24	4439.538	221.6142	3975.694 - 4903.382
	25-29	9820.872	456.1425	8866.146 - 10775.642
	30-34	16608.7	551.2398	15454.924 - 17762.464
	35-39	23159.99	528.5703	22053.628 - 24266.342
	40-44	28552.07	473.7105	27560.518 - 29543.554
	45-49	32032.83	401.1574	31193.214 - 32872.474

Fuente: Elaboración propia.

Se evidenció un aumento en las tasas de parto pretérmino entre el 2000 y 2020 en cada grupo de edad. En el grupo de edad de 15 a 19 fueron mayores las tasas de parto pretérmino que en el resto de los grupos. Chile y Colombia presentaron un comportamiento similar en las tasas de parto pretérmino en los grupos de edad de 15 a 19 años. Aunque las tasas del grupo de mayor edad (45 a 49 años) disminuyeron, al comparar las tasas, Chile es el país que tuvo una tasa por cien mil habitantes mayor que Bolivia y Colombia en este grupo específico. Para el año 2020, los resultados fueron similares en los tres países. Aunque la tasa de partos pretérmino parece disminuir entre los grupos de edad, al interior de cada grupo se observó una tendencia creciente, esto lo refleja el APC en el cual es evidente que el mayor aumento estuvo presente en los grupos de menor edad (entre 15 y 19 años).

Para la enfermedad periodontal las mayores tasas se presentaron en los grupos de mayor edad, es decir entre 45 y 49 años, lo que fue constante entre 2000 y 2020. En los tres países, del grupo de 15 a 19 años al grupo de 30 a 34 años, casi se duplicaron las tasas de un grupo al otro. En Chile, del primer grupo de 15 a 19 años al segundo grupo de 20 a 24 años hubo un aumento del 27.05 %, del segundo grupo al tercero (25 a 29 años) de 41.52% y del tercero al cuarto (30 a 34 años) hubo un aumento del 57.55%. En Colombia del primer al segundo grupo, el aumento fue 27.60 %; del segundo al tercer grupo, de un 46.24% y del tercero al cuarto, de 65.89%. En Bolivia hubo un aumento del primer al segundo grupo de 25.87%, del segundo al tercer grupo de 40.53% y del tercer grupo al cuarto de 58.49%. En el caso de Colombia, el aumento entre estos grupos fue mayor que en Chile y Bolivia (Tabla 5).

Tabla 5 Tendencias de la tasa de prevalencia por 100 mil habitantes del parto pre término y enfermedad periodontal según grupos edad desde 2000 a 2020.

País	Grupo de edad	Parto pre término				Enfermedad periodontal			
		Tasa 2000 (IC95%)	Tasa 2020 (IC95%)	APC (IC95%)*p: 0.000 2000-2020	Tendencia	Tasa 2000 (IC95%)	Tasa 2020 (IC95%)	APC (IC95%)*p: 0.000 2000-2020	Tendencia
Bolivia	15-19	368.58	461.42	2.615	Creciente	1076.54	1120.75	3.041	Creciente
		(293.44-469.14)	(370.80-558.31)	(2.548-2.682)		(481.51-1943.93)	(503.91-2017.10)	(3.029-3.050)	
	20-24	358.91	450.46	2.604	Creciente	4159.60	4344.52	3.629	Creciente
		(283.69-458.92)	(359.92-547.97)	(2.054-2.672)		(2035.78-6953.80)	(2154.74-7139.10)	(3.619-3.638)	
	25-29	354.99	446.23	2.599	Creciente	10262.20	10665.42	4.019	Creciente
		(279.73-454.53)	(355.81-543.06)	(2.531-2.668)		(5346.29-16919.45)	(5591.32-16950.32)	(4.013-4.027)	
	30-34	348.90	439.23	2.592	Creciente	17542.33	18043.67	4.250	Creciente
		(274.59-448.25)	(349.44-528.43)	(2.531-2.662)		(9796.76-26983.11)	(10180.97-27568.87)	(4.244-4.256)	
	35-39	342.97	432.43	2.585	Creciente	24078.32	24548.27	4.467	Creciente
		(268.83-441.82)	(343.52-528.43)	(2.515-2.655)		(13800.05-34599.66)	(14401.66-34872.05)	(4.462-4.472)	
	40-44	334.56	421.81	2.575	Creciente	29099.18	29538.37	4.468	Creciente
		(260.88-433.99)	(333.69-518.28)	(2.504-2.645)		(17187.90-39056.87)	(17843.65-39500.87)	(4.462-4.472)	
45-49	323.84	407.54	2.556	Creciente	31305.48	31821.09	4.450	Creciente	
	(249.45-421.14)	(319.92-503.20)	(2.489-2.630)		(20181.04-40706.31)	(20709.93-41216.00)	(4.493-4.504)		
Chile	15-19	649.85	830.35	2.871	Creciente	895.49	967.00	2.970	Creciente
		(546.71-762.72)	(677.68-935.55)	(2.833-2.909)		(414.92-1612.83)	(457.86-1728.56)	(2.956-2.985)	

	643.65	823.32	2.867		3308.56	3595.98	3.539	
	(541.47-756.01)	(671.09-929.17)	(2.829-2.904)	Creciente	(1617.33-5530.10)	(1806.17-6162.45)	(3.519-3.560)	Creciente
20-24	641.14	820.48	2.865		7967.57	8715.74	3.919	
	(538.72-753.52)	(668.17-926.30)	(2.828-2.903)	Creciente	(3951.20-132229.41)	(14055.95-4449.61)	(3.881-3.958)	Creciente
25-29	636.81	815.70	2.862		13843.70	14985.54	4.154	
	(534.85-749.02)	(663.58-921.53)	(2.824-2.900)	Creciente	(7495.63-22827.95)	(7793.87-23799.25)	(4.099-4.209)	Creciente
30-34	631.69	810.35	2.859		19867.07	21155.65	4.308	
	(530.15-745.27)	(658.27-916.11)	(2.821-2.898)	Creciente	(10848.40-30547.20)	(11487.90-31362.25)	(4.244-4.371)	Creciente
35-39	623.12	800.97	2.853		25493.83	26923.245	4.413	
	(522.17-737.05)	(649.32-907.14)	(2.815-2.892)	Creciente	(14301.29-36584.54)	(14753.46-37681.70)	(4.357-4.471)	Creciente
40-44	610.10	787.88	2.845		29487.85	30761.33	4.476	
	(508.29-722.50)	(635.62-894.27)	(2.807-2.885)	Creciente	(17776.46-40251.22)	(18296.12-41447.34)	(4.432-4.520)	Creciente
	580.62	725.95	2.814		1958.85	2291.85	3.334	
	(484.11-692.11)	(591.24-837.05)	(2.771-2.857)	Creciente	(976.85-3513.98)	(1001.39-3550.77)	(3.254-3.414)	Creciente
15-19	568.65	716.85	2.807		7092.96	7886.42	3.879	
	(471.52-679.05)	(582.27-827.14)	(2.762-2.852)	Creciente	(3617.28-11519.81)	(3695.24-12030.39)	(3.831-3.925)	Creciente
20-24	564.09	713.41	2.803		15337.32	16340.52	4.201	
	(467.58-674.44)	(578.70-823.77)	(2.758-2.850)	Creciente	(8183.08-22974.57)	(8566.50-22994.38)	(4.180-4.224)	Creciente
25-29	556.97	707.40	2.799		23274.33	24284.70	4.377	
	(460.73-667.59)	(572.59-816.73)	(2.752-2.846)	Creciente	(14273.49-33089.13)	(14814.94-33059.83)	(4.365-4.389)	Creciente
30-34	550.14	701.44	2.795		29513.97	30500.61	4.477	
	(453.90-660.14)	(565.68-810.46)	(2.747-2.843)	Creciente	(18346.16-39458.65)	(19088.99-40026.17)	(4.470-4.485)	Creciente
35-39	539.76	692.45	2.788		34206.31	35159.94	4.540	
	(444.77-648.57)	(556.93-802.77)	(2.739-2.837)	Creciente	(21476.40-43879.15)	(21927.23-44384.38)	(4.532-4.548)	Creciente
40-44	525.92	680.68	2.779		36701.60	37644.96	4.567	
	(430.82-634.02)	(545.54-790.40)	(2.727-2.830)	Creciente	(24594.03-45660.72)	(25585.08-46868.72)	(4.562-4.578)	Creciente
45-49								

Fuente: Elaboración propia.

En el parto pretérmino se observó una tendencia creciente con un APC <3.0 en los tres países. En la enfermedad periodontal la tendencia también fue creciente con un APC hasta 4.5. No obstante, entre los grupos de edad se evidenció que a mayor edad mayor el aumento del APC en la enfermedad periodontal (tabla 5).

El análisis de regresión lineal entre el parto pretérmino y la enfermedad periodontal arrojó una asociación en todos los grupos de edad en Bolivia, alcanzando la asociación más alta en el grupo de 15 a 19 años con  $r^2:0.957$ , todos con significancia estadística ( $p<0.000$ ). Los coeficientes positivos implicaron que, por cada unidad de aumento de la enfermedad

periodontal, se esperaba un aumento de 2.065 en la prevalencia de partos pretérmino en este grupo. Si bien los valores de  $r^2$  fueron disminuyendo en los otros grupos de edad, lo que significó una menor asociación entre las dos variables, fue innegable que aún en las menores cifras (grupo 45-49 años) la fuerza de la asociación fue alta ( $r^2:0.888$ ).

En Chile, sólo el grupo de 15 a 19 años mostró una asociación con significancia estadística con un  $r^2:0.651$ . En este grupo de edad, por cada unidad de aumento de la enfermedad, se esperaba un aumento de 1.760 en la prevalencia del parto pretérmino, siendo cercanos a los valores en Bolivia. Los otros grupos de edad si bien mostraron una asociación positiva, ésta fue baja, y la ausencia de significancia estadística es coherente con los intervalos de confianza amplios.

En el caso de Colombia, la asociación se observó en los grupos de edad a partir de 30 años con un  $r^2$  que va de 0.305 hasta  $r^2$  de 0.707 en el grupo de 45 a 49 años. En los grupos de 15 a 29 años no hubo asociación. Aunque el grupo de 25 a 29 años tuvo un  $p:0.063$  (cercano a significancia estadística) con un  $r^2$  de 0.170. Por su parte, en Colombia en el grupo de 45 a 49 años, por cada aumento en la prevalencia de parto enfermedad periodontal, se esperaba un aumento en la prevalencia de parto pre-término en 0.1. En la tabla 6 se muestran los resultados de los análisis de regresión lineal

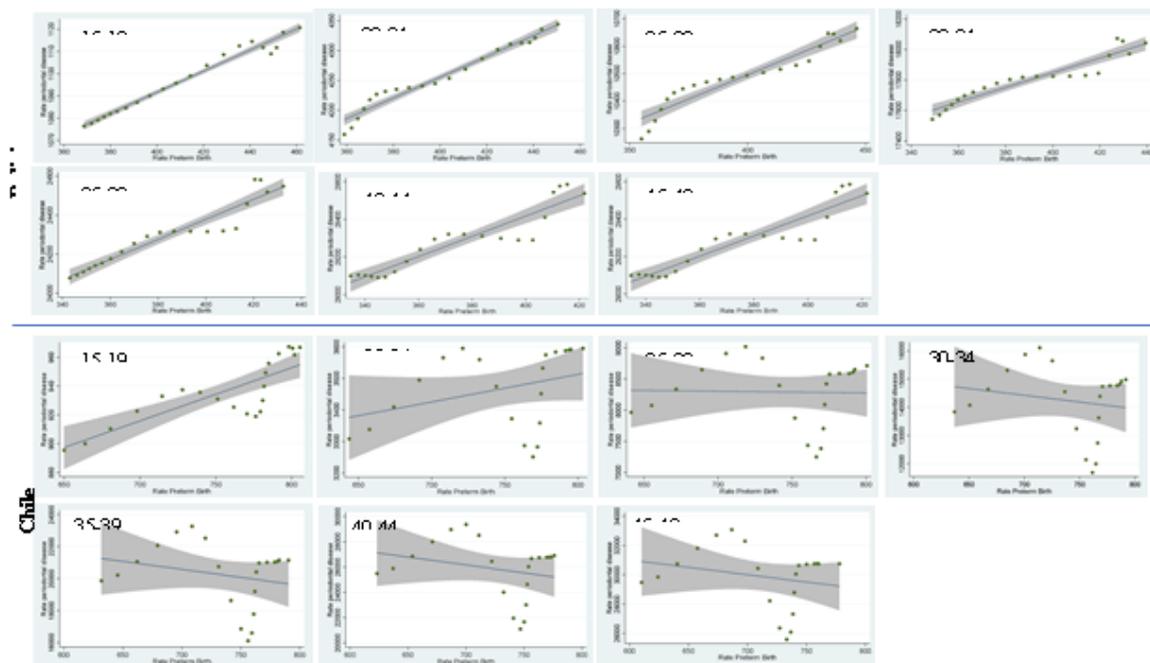
*Tabla 6 Regresión lineal de parto pre término y enfermedad periodontal según países y grupos de edad.*

País	Grupos de edad	$r^2$	$\beta$ (IC95%)	p
Bolivia	15-19	0.977	2.065 (1.925, 2.219)	0.000
	20-24	0.959	0.552 (0.498, 0.606)	0.000
	25-29	0.905	0.255 (0.216, 0.295)	0.000
	30-34	0.897	0.186 (0.155, 0.216)	0.000
	35-39	0.908	0.177 (0.150, 0.204)	0.000
	40-44	0.870	0.162 (0.132, 0.191)	0.000
	45-49	0.888	0.135 (0.111, 0.158)	0.000
Chile	15-19	0.651	1.760 (1.141, 2.378)	0.000
	20-24	0.113	0.129 (-0.044, 0.303)	0.136
	25-29	0.001	-0.002 (-0.046, 0.042)	0.914
	30-34	0.032	-0.007 (-0.025, 0.011)	0.436
	35-39	0.059	-0.006 (-0.016, 0.006)	0.307

	40-44	0.062	-0.004 (-0.014, 0.004)	0.276
	45-49	0.048	-0.005 (-0.016, 0.006)	0.340
Colombia	15-19	0.082	0.038 (-0.229, 0.097)	0.209
	20-24	0.089	0.019 (-0.010, 0.488)	0.188
	25-29	0.170	0.028 (-0.002, 0.582)	0.063
	30-34	0.305	0.052 (0.014, 0.090)	0.009
	35-39	0.596	0.088 (0.053, 0.123)	0.000
	40-44	0.673	0.097 (0.065, 0.130)	0.000
	45-49	0.707	0.099 (0.068, 0.130)	0.000

Fuente: elaboración propia

Figura 1 Asociación entre parto pretérmino y enfermedad periodontal en Bolivia, Chile y Colombia según grupos de edad.



La figura 1 muestra las gráficas de regresión lineal entre los partos pre-término y enfermedad periodontal en cada grupo de edad y país. Las pendientes reflejan la asociación positiva y los intervalos de confianza son coherentes con la ausencia de significancia estadística en algunos de los grupos, según se muestra en la tabla 6

## 8.1 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los partos pre-término, con sus consecuencias, así como la enfermedad periodontal son importantes problemas de salud pública. Nuestros hallazgos demuestran una prevalencia mayor de parto pre-término entre las mujeres más jóvenes, mayor prevalencia de enfermedad periodontal a mayor edad, y asociación entre el parto pretérmino y la enfermedad periodontal en todas las edades en Bolivia, sólo en las más jóvenes en Chile, y a partir de los 30 años en Colombia ( $p < 0.001$ ).

Si bien para establecer causalidad los estudios ecológicos no son el diseño indicado, la información poblacional de un lapso de 20 años si ayuda a ampliar la información en una temática que ha tenido conclusiones contradictorias a partir de estudios primarios, como es la relación entre el parto pre-término, otros resultados adversos del embarazo, y la enfermedad periodontal (103). Frente a las explicaciones para esta relación, se ha establecido que el embarazo acompaña a una serie de cambios significativos y complejos tanto para la madre como para su bebé en desarrollo. Estos cambios aumentan la susceptibilidad de la mujer a diversas infecciones, incluida la enfermedad periodontal, así, varios estudios han intentado demostrar la conexión entre el microbioma oral y los resultados adversos del embarazo (104–107). Las hormonas sexuales pueden provocar un cambio significativo en la composición del microbioma oral que conduce a disbiosis y una respuesta inmunitaria alterada (108). Las infecciones periodontales crónicas pueden provocar respuestas inflamatorias tanto locales como sistémicas (109). En el ciclo fisiopatológico del parto prematuro, el bajo peso al nacer, la preeclampsia y otras complicaciones del embarazo, la activación de las respuestas de las células inflamatorias maternas, la liberación de citocinas y la disbiosis en el microbiota oral pueden desempeñar un papel explicativo (109-110). Es importante considerar que la variabilidad en los datos obtenidos hasta la fecha puede deberse a varios factores como el patrón dietético, la etnia, la ubicación geográfica y la metodología de investigación utilizada.

Considerando los estudios que reflejan asociación entre la enfermedad periodontal y los resultados adversos del embarazo, se resalta que los microorganismos periodontales pueden

actuar como patógenos no solo en la cavidad bucal sino también en otras áreas del cuerpo. Esto se debe a las siguientes características de las bacterias: 1) la capacidad de colonizar rápidamente, 2) la capacidad de evadir los mecanismos de defensa del hospedero y 3) la capacidad de producir sustancias que contribuyen directamente a la destrucción del tejido. Los patógenos / subproductos periodontales pueden alcanzar la placenta y entrar en el líquido amniótico y la circulación fetal, lo que sirve para activar las vías de señalización inflamatorias (84). Los hallazgos anteriores sugieren que las bacterias periodontales pueden estar presentes normalmente en la placenta. Sin embargo, los niveles de ciertos patógenos periodontales en la placenta pueden depender del estado periodontal materno (86).

En cuanto a la plausibilidad biológica, la evidencia actual sugiere que el parto pretérmino se origina principalmente en infecciones ascendentes del cuello uterino, o propagación por sangre de fuentes no genitales. La periodontitis materna es una fuente no genital de microorganismos que ingresan de forma rutinaria al torrente sanguíneo y tienen potencial para influir en la salud fetoplacentaria (87). En el estudio de Escobar-Arregocés et al en el 2018, evaluaron la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes embarazadas con y sin riesgo de parto prematuro y su relación con la enfermedad periodontal. Los resultados mostraron que las pacientes con alto riesgo de parto prematuro presentaron niveles más altos de citocinas proinflamatorias (IL2, IL4, IL6, IL10, TNF $\alpha$  y INF $\gamma$ ) (88).

El indicador más importante asociado con el resultado del embarazo es el sangrado gingival (89). Los cambios hormonales debidos al aumento de los niveles de estrógeno y progesterona durante el embarazo tienen un efecto especial sobre la periodontitis. A medida que aumenta la permeabilidad vascular en el tejido gingival y las bacterias circulantes y sus productos pueden difundirse a través de los tejidos más fácilmente que con una salud normal. Dicho sangrado está presente durante la fase activa de la periodontitis y significa que el epitelio sulcular o el epitelio de la bolsa periodontal ya no está intacto, siendo más permeable a los lipopolisacáridos y otros productos bacterianos (89).

Entre los factores de riesgo reportados en el embarazo que puedan relacionarse con partos pre-término, se han destacado el bajo nivel de escolaridad, la edad menor de 15 años en la primera relación sexual, la ausencia de pareja, el antecedente materno de embarazo en la adolescencia y la falta de conocimiento y acceso a métodos anticonceptivos como presentes en la mayoría de los casos. A esto se suma el abandono escolar, la ausencia de planes futuros, la baja autoestima y el abuso de alcohol y drogas (92). A nivel global, se examinó el estado socioeconómico, la salud mental y el consumo de sustancias con los resultados adversos del embarazo encontrando que, de 25.263 mujeres embarazadas, 1080 (4,3%) tenían 19 años de edad o menos. Aproximadamente el 18% de las madres adolescentes vivían en barrios socioeconómicamente desfavorecidos, en comparación con el 11% de las madres de 20 a 34 años y el 9% de las mujeres de 35 años o más. Las madres adolescentes tenían tasas más altas de depresión durante el embarazo (9,8%) que las madres de 20 a 34 años (5,8%) y las de 35 años o más. Las madres jóvenes reportaron un mayor consumo de tabaco, marihuana y alcohol durante el embarazo que las madres adultas (101).

En el presente estudio, la asociación entre parto pre término y enfermedad periodontal en el grupo de 15 a 19 años fue de 0.977 en Bolivia, pero también mostró una asociación fuerte en Chile (0.651) ( $p=0.000$ ). Esto concuerda con Njim et al (111) y con las preocupaciones globales para disminuir la mortalidad en menores de 5 años y así alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible (112). Se ha considerado que las adolescentes pueden ser solteras, desempleadas y aún en proceso de educación, en el mejor de los casos. Debido a estas limitaciones financieras y educativas, estas adolescentes, pueden no tener acceso adecuado a una atención prenatal óptima, así como carencias nutricionales y factores de riesgo como tabaquismo y consumo de alcohol (113-115). Esto sugiere la necesidad de fortalecer las inversiones y de contar con políticas de salud pública más amigables con las adolescentes orientadas a reducir la prevalencia de esta condición, y mejorar las posibilidades de alcanzar los ODS. No obstante, se resalta la disminución de la prevalencia de partos pre-término a mayor edad, lo que supone un avance de las medidas de control por parte de las políticas relacionadas y de los equipos de salud.

Además de las implicaciones para la salud de la madre y el hijo, señalamos que la gestación durante la adolescencia genera graves consecuencias tanto para la madre como para el niño, como la falta de cuidado y el abandono del hijo; problemas emocionales; abandono de escuela; pérdida de empleo o disminución de las opciones de crecimiento en el mercado laboral; y multiparidad en un corto período de tiempo (93). Todo esto aumenta los riesgos de resultados adversos y menor acceso a las posibilidades necesarias.

Durante la etapa gestacional, las enfermedades de la cavidad oral y dentro de estas la enfermedad periodontal pueden tener altas tasas de progresión. En general, el riesgo de teratogenicidad en el feto por procedimientos médicos y odontológicos durante el embarazo está sobrevalorado entre las mujeres embarazadas, lo que a su vez provoca que eviten el tratamiento necesario, lo que perjudica su salud. Los pacientes, los médicos y los odontólogos son cautelosos y, a menudo, evitan el tratamiento de los problemas de salud bucal durante el embarazo (90). Es necesario tener en cuenta que la Asociación Dental Americana ha sugerido que se eviten los tratamientos dentales “electivos” durante el primer trimestre y la última mitad del tercer trimestre. Idealmente, los procedimientos dentales deben programarse durante el segundo trimestre del embarazo, cuando la organogénesis está completa. La atención dental urgente puede realizarse a cualquier edad gestacional (91); esta aclaración es un argumento que apoya la posibilidad de tratamiento periodontal en mujeres embarazadas. Otro estudio sugirió que el tratamiento periodontal durante el embarazo no solo es seguro tanto para el niño como para la madre, sino que también proporciona efectos beneficiosos para el embarazo y el desarrollo embrionario, lo que reduce la morbilidad y la mortalidad en los recién nacidos con parto prematuro (90).

A pesar de reconocer la importancia de la salud bucal materna, algunos odontólogos no están convencidos de la seguridad de los procedimientos dentales y dudan en tratar a las mujeres embarazadas. Los médicos generales y las parteras están poco informados sobre el impacto de la mala salud bucal materna y rara vez inician este tema durante la atención prenatal (97). Muchos médicos generales también creen que los procedimientos dentales no son seguros durante el embarazo. Los obstetras / ginecólogos están bien informados sobre la salud bucal perinatal y apoyan los procedimientos dentales, pero debido a la falta de

capacitación en esta área y las demandas de salud en competencia, rara vez se enfocan en la atención de la salud bucal durante su atención prenatal (102).

Nuestro estudio encontró una asociación positiva entre los partos pre-término y la enfermedad periodontal en todos los grupos de edad en Bolivia. Este es el país con el menor IDH en la región (IDH=0.703; Medio) (42). En general, los países han logrado avances en sus indicadores de IDH gracias a las políticas que inciden en un aumento en la esperanza de vida (98) y en la escolaridad (43), aunque el ingreso per cápita ha sido más difícil de equiparar, es ahí en donde Bolivia tiene las mayores diferencias frente a Colombia, Chile y los otros países de la región que comparten la misma clasificación de IDH (solo Venezuela tiene un ingreso menor). Al respecto, se ha encontrado que un menor ingreso, incluso la pobreza, aumenta el riesgo de tener menor acceso geográfico a atención de salud de primer nivel, que incluye atención prenatal, reduce la utilización de los servicios de salud, y aumenta el riesgo de partos pre-término (114,122). De hecho, a nivel individual hay una relación directa entre menor ingreso, mayor riesgo de partos pre-término y menor acceso a servicios de salud de primer nivel, en los que se enmarca la promoción de la salud y prevención de las enfermedades orales en las adolescentes (123).

Resulta preocupante el aumento de la prevalencia de la enfermedad periodontal a mayor edad en el período de estudio en los tres países, lo que coincide con los datos globales (96,116). El escenario de salud global, y en especial en países diversos entre si y en su interior como son Bolivia, Chile y Colombia, muestra una epidemia de enfermedades no transmisibles que conducen a condiciones crónicas a largo plazo, algunas de las cuales son incurables. Entre todas estas condiciones crónicas existe una interrelación significativa con la salud bucal, tanto en eventos paralelos como en factores de riesgo comunes. Sin embargo, es innegable que la salud bucal ha sido pasada por alto en las políticas dirigidas a combatir las enfermedades crónicas (117). La salud pública actual y las respuestas del sistema de salud son en gran medida inadecuadas, inequitativas y costosas, dejando a miles de millones de personas sin acceso ni siquiera a la atención básica de la salud bucal. Las enfermedades bucodentales afectan de manera desproporcionada a los grupos más pobres y marginados de la sociedad, y están muy vinculadas al nivel socioeconómico y a

determinantes sociales y comerciales más amplios (118). Existen intervenciones sencillas, rentables y equitativas, así como medidas de políticas para toda la población para reducir los riesgos que son comunes a las ENT y las enfermedades bucodentales, dirigidas principalmente a los profesionales que trabajan en la atención primaria, mismos que han demostrado realizar un efectivo acercamiento a grupos específicos como las gestantes (119). El tratamiento oral por sí solo no puede resolver este problema. A medida que el mundo intensifica los esfuerzos para alcanzar los ODS en la próxima década, la salud bucodental ya no puede quedarse atrás y requiere una acción urgente y decisiva (117).

La prevalencia de pérdida de inserción  $\geq 5$  mm en Chile, se encuentra en más del 58% de la población adulta (99), posicionándola como la segunda causa de pérdida dental, lo que agrega otros elementos de relevancia en su concepción más global, como el consecuente impacto negativo en la calidad de vida de las personas y la generación de altos costos para su intervención (100). El aumento sostenido de la prevalencia de enfermedad periodontal a mayor edad en Colombia recuerda que el desarrollo de la enfermedad periodontal crónica usualmente se extiende durante un amplio periodo de tiempo, sin embargo, durante el transcurso de la vida hay espacios entre la exposición, el inicio de la enfermedad y el reconocimiento clínico (124,127). Algunos factores de riesgo asociados a la enfermedad periodontal, y a otras condiciones crónicas, como tabaquismo, consumo de alcohol, inadecuados hábitos de autocuidado (como la higiene oral) y limitado acceso a servicios de salud también siguen un patrón acumulativo en el tiempo (125). De esta forma, la cronicidad de la enfermedad periodontal puede servir de plataforma para los factores de infección localizada, respuesta inmunitaria, cascada inflamatoria y alteraciones sistémicas que se relacionan con los resultados adversos en mujeres con enfermedad periodontal (103). A pesar de la alta prevalencia de periodontitis y su relación con múltiples enfermedades sistémicas y el parto pre-término (126), en Colombia no existía una adecuada política de salud pública para su prevención y tratamiento. Actualmente se ha venido implementando la “Estrategia Soy Generación más Sonriente”, convirtiéndose en una de las herramientas operativas de la Ruta de Atención Integral de Promoción y Mantenimiento de la Salud (Resolución 3280 de 2018) en procura de favorecer el acceso, en este caso de la

población menor de 18 años, a las acciones de protección específica para mejorar las condiciones de salud bucal de la primera infancia, infancia, adolescencia y juventud, y la reducción de la prevalencia de caries y enfermedad periodontal (Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos Estrategia Incremental de Cuidado y Protección Específica en Salud Bucal para la Primera Infancia, Infancia y Adolescencia “Soy Generación más Sonriente”. Version 1 - 2021).

A pesar de que en Colombia existe la Política de Atención Integral en Salud (PAIS), que integra las Rutas de Atención en Salud (RIAS) en los Modelos de Atención Integral Territorial (MAITE), no se presenta una gran participación del talento humano en salud bucal en la gestión e implementación de este tipo de estrategias en el marco de la Atención Primaria en Salud. Debido a que las entidades promotoras de salud (EPS) sólo deben cumplir con la educación, la prevención y el diagnóstico de la periodontitis. Sin embargo, las EPS apenas llegan a diagnosticar al paciente, porque el tratamiento periodontal no se incluye dentro del Plan Obligatorio de Salud (POS) (94).

Es necesario implementar en el país políticas costo-efectivas de salud pública que disminuyan las desigualdades en la salud oral de la población (127). Las metas de salud oral para Colombia sólo se pueden cumplir por medio de una estrategia de salud pública que incluya el desarrollo de programas de educación a la comunidad, el estímulo de la colaboración médica-odontológica, el incremento del acceso de la población a la consulta odontológica y la financiación de proyectos de investigación interdisciplinarios. Adicionalmente, el tratamiento de la periodontitis debería estar incluido dentro del POS, en especial para los diabéticos y las mujeres embarazadas (95).

En el documento Plan Nacional de Salud Bucal 2018- 2030, el Ministerio de Salud de Chile (Minsal) declara los planes, estrategias, programas e iniciativas que se han desarrollado en respuesta a las necesidades relacionadas con la salud bucal de la población, (Minsal, 2018f).

Si bien Chile dispone de una política de salud bucal, no se dispone de documentos que reúnan todas las medidas que la favorecen, que incluyan aquellas específicas y tendientes a

mantener la salud general de las personas. Bajo esta perspectiva, es oportuno analizar ampliamente las políticas vigentes desde las recomendaciones que entrega la evidencia disponible.

Producto del análisis de las políticas públicas existentes en Chile, en comparación con las sugerencias técnicas proporcionadas por los diferentes organismos internacionales, basados en la evidencia actual, se establece que la política pública nacional muestra avances en aquellas estrategias destinadas a proveer de servicios odontológicos, a disminuir los factores de riesgo y favorecer los factores protectores. Se considera, no obstante, que es necesario avanzar en un mayor desarrollo de los siguientes aspectos: mejorar el acceso a la atención odontológica, fortalecer la formación profesional, mejorar los sistemas de información, cambios estructurales del medio ambiente, mecanismos legislativos y regulatorios; con el fin de reducir el impacto de las enfermedades de la cavidad oral, entre ellas la periodontitis. (CYNTHIA CANTARUTTI C,V. GUERRA,C. Políticas públicas que favorecen la salud bucal: recomendaciones internacionales y análisis de la situación en Chile, enero 2019).

El presente estudio ha avanzado en la indagación sobre la asociación entre los partos pre-término y la enfermedad periodontal al utilizar indicadores epidemiológicos poblacionales, lo que supera algunas de las limitaciones de los diseños primarios. Además, al explorar la asociación al interior de los grupos de edad, permite ahondar en el posible acceso que se están teniendo a los servicios de salud según características de la población. De esta manera, se pueden implementar políticas públicas y esfuerzos de los diferentes sectores enfocados en los grupos más susceptibles en los periodos apropiados de tiempo. No obstante, la principal fortaleza del estudio también debe ser interpretada con cautela de no caer en falacia ecológica al querer extrapolar los resultados al plano individual, de manera que no se puede hablar de causalidad entre las dos variables estudiadas, más si provoca a una mayor investigación en el campo usando diseños alternativos a la investigación clínica aplicada convencionalmente. Deben ser realizados estudios de diseño prospectivo que abarquen un amplio periodo del ciclo vital y se enfoquen en esta relación, de manera que puedan proveer evidencia sobre las asociaciones acá encontradas.

## 9 CONCLUSIONES

La asociación entre los partos pre-término y la enfermedad periodontal ha mostrado niveles significativos en todos los grupos de edad de Bolivia, aunque se limita al grupo de las más jóvenes en Chile y a las mujeres a partir de los 30 años en Colombia. Las prevalencias de partos pre-término parecen disminuir entre los grupos de edad de manera global, mientras la enfermedad periodontal aumenta a mayor edad. No obstante, las tendencias son crecientes en todos los casos.

De manera particular, las tasas estandarizadas por edad de enfermedad periodontal en cada uno de los grupos de edad supera en gran medida al anterior, lo cual demuestra la necesidad imperante de evaluar la efectividad que están teniendo los servicios de salud oral en todos sus niveles de atención. También se convierte en una provocación para los profesionales de la salud oral, tanto odontólogos generales como especialistas en periodoncia, a indagar sobre las percepciones particulares al interior de cada grupo de edad.

Los hallazgos del presente estudio permiten considerar que el embarazo en adolescentes es una situación que requiere especial atención en todos los contextos. Tanto por sus implicaciones para la madre y el hijo, como por la necesidad de reforzar el cuidado y seguimiento multidisciplinario que permita a estas mujeres acceder a todos los servicios de salud correspondientes.

Los estudios de diseño ecológico permiten abordar temáticas como la del presente estudio, en donde ha sido posible explorar fenómenos colectivos, tal como la posible respuesta poblacional ante programas preventivos de orden multidisciplinarios, y enfocados en una población prioritaria como son gestantes.

## 10 RECOMENDACIONES

Los profesionales de la salud, de todas las áreas, pueden considerar fortalecer el trabajo multidisciplinario, no solo en el grupo de gestantes, sino en cada acercamiento que se tenga con la población. Los niños requieren desarrollar hábitos de salud de forma amena que sean perdurables, y no solo acciones puntuales cuando lo que se requiera sean tratamientos, por demás, desagradables.

Una madre gestante que recibe atención oportuna y de calidad, puede ser más susceptible de vincular a su hijo con los servicios de atención. Esto generaría adherencia a las recomendaciones de salud. Por tanto, se considera hacer un llamado para que cada contacto que se tenga con este grupo poblacional genere una recordación relevante.

Los programas de formación de talento humano en salud requieren una perspectiva amplia, no solo a los avances tecnológicos, sino a aquellos temas que generan impacto a largo plazo en la comunidad, como es el trabajo en los primeros niveles de atención. A su vez, la formación de profesionales en salud oral requiere dar un peso innegociable a la inherencia de la salud oral en la salud general.

Del mismo modo, este tipo de ejercicios sirven de soporte para las mesas de discusión de tomadores de decisiones que requieren evaluar la efectividad de los programas actuales de prevención de la enfermedad, y para vincular en la asignación de recursos los temas de impacto como son los programas de salud oral.

## 11 REFERENCIAS

1. Otomo-Corgel J, Pucher J, Rethman M, Reynolds M. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pr.* 2012;12(Suppl 3):20–8.
2. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol* 2017;1–7. 2017;00:1–7.
3. Batchelor P. Is periodontal disease a public health problem? *Br Dent J.* 2014;217(8):405–9.
4. Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, Al. E. Association between periodontitis and arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am Hear J.* 2016;180:98–112.
5. Scannapieco F, Rethman M. The relationship between periodontal diseases and respiratory diseases. *Dent Today.* 2003;22(8):79–83.
6. Mawardi H, Elbadawi L, Sonis S. Current understanding of the relationship between periodontal and systemic diseases. *Saudi Med J.* 2015;36(2):150–8.
7. Soroye M, Ayanbadejo P, Savage K, Oluwole A. Association between periodontal disease and pregnancy outcomes. *Odontostomatol Trop.* 2015;38:5–16.
8. Vanterpool S, Been J, Houben M, Nikkels P, De Krijger R, Zimmermann L, et al. *Porphyromonas gingivalis* within placental villous mesenchyme and umbilical cord stroma is associated with adverse pregnancy outcome. *PLoS One.* 2016;11:e0146157.
9. Otomo-Corgel J, Pucher J, Rethman M, Reynolds M. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pr.* 2012;12(Suppl 3):20–8.
10. Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, Al. E. Association between periodontitis and arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am Hear J.* 2016;180:98–112.

11. Parihar A, Katoch V, Rajguru S, Rajpoot N, Singh P, Wakhle S. Periodontal disease: a possible risk-factor for adverse pregnancy outcome. *J Int Oral Heal*. 2015;7:137–42.
12. Corbella S, Taschieri S, Francetti L, De Siena F, Del Fabbro M. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Odontology*. 2012;100(2):232–40.
13. Konopka T, Paradowska-Stolarz A. Periodontitis and risk of preterm birth and low birthweight—a meta-analysis. *Ginekol Pol*. 2012;83(6):446–53.
14. 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):1453–63.
15. Cassini M, Pilloni A, Condo S, Vitali L, Pasquantonio G, Cerroni L. Periodontal bacteria in the genital tract: are they related to adverse pregnancy outcome? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26:931–9.
16. Cobb C, Kelly P, Williams K, Babbar S, Angolkar M, Derman R. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. *Int J Womens Heal*. 2017;9:551–9.
17. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc*. 2001;132(7):875–80.
18. Zi M, Longo P, Bueno-Silva B, Mayer M. Mechanisms involved in the association between periodontitis and complications in pregnancy. *Front Public Heal*. 2015;29(2):290.
19. Sant'Ana AC, et al . Periodontal treatment during pregnancy decreases the rate of adverse pregnancy outcome: a controlled clinical trial. *J Appl Oral Sci*. 2011;19(2):130–6.
20. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World health Organization

- Multicountry Survey on maternal and Newborn health. *BJOG*. 2014;121(suppl 1):14–24.
21. Walia M, Saini N. Relationship between periodontal diseases and preterm birth: recent epidemiological and biological data. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5:2–6.
  22. Schuch H, Peres K, Singh A, Peres M, Do L. Socioeconomic position during life and periodontitis in adulthood: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2017;45(3):201–8.
  23. Chawanpaiboon S, Vogel J, Moller A, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: A systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Heal*. 2019;7:e37–46.
  24. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet*. 2012;379:2162–72.
  25. McGaw T. Periodontal disease and preterm delivery of low-birth-weight infants. *J Can Dent Assoc*. 2002;68:165–9.
  26. Pawelec M, Palczynski B, Krzemieniewska J, Karmowski M, Korys J, Latkowski K, et al. Initiation of preterm labor. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22:283–8.
  27. Anderson J, Ebrahim S, Floyd L, Atrash H. Prevalence of risk factors for adverse pregnancy outcomes during pregnancy and the preconception period—United States, 2002–2004. *Matern Child Heal J*. 2006;10:S101–6.
  28. Saigal S, Doyle L. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371:261–9.
  29. Cunha Figueiredo A, Trujillo J, Freitas-Vilela A, Franco-Sena A, Rebelo F, Cunha G, et al. Association between plasma concentrations of vitamin D metabolites and depressive symptoms throughout pregnancy in a prospective cohort of Brazilian women. *J Psychiatr Res*. 2017;95:1–8.

30. Omran AR. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *Milbank Q.* 2005;83(4):731–57.
31. United Nations Development Programme. Human Development Reports. Documentation and resources: Calculating the Indices. 2020.
32. Hou J, et al. The dynamics of Human Development Index. *Soc Sci J.* 2015;52(3):331–47.
33. Howson C, Kinney M, Lawn J. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.* Geneva, Switzerland; 2012.
34. Scannapieco FA, Paju S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8(1):70–8.
35. Ide M, Papapanou, PN Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes--systematic review. *J Periodontol.* 2013;84(4):181–94.
36. Offenbacher, S Periodontal diseases: pathogenesis. 1996;1(1):821–78. *Ann Periodontol.* 1996;1(1):821–78.
37. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996;67(10):1103–13.
38. Boggess KA, Lief S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obs Gynecol.* 2003;101(2):227–31.
39. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Yu SM. Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obs Gynecol Surv.* 2007;62(9):605–15.
40. Ihezor-Ejiofor Z, Middleton P, Esposito M, Glenny AM. Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. *Cochrane Database Syst*

Rev. 2017;6(6):1–83.

41. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res.* 2002;81(5):313–8.
42. Moore S, Randhawa M, Ide M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2005;32(1):1–5.
43. Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, et al. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J.* 2004;197(5):251–8.
44. Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, Valachis A, Mauri D, Papanikolaou EG, et al. Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;342:91.
45. Fogacci MF, Vettore M V, Leão AT. The effect of periodontal therapy on preterm low birth weight: a meta-analysis. *Obs Gynecol.* 2011;117(1):153–65.
46. Manrique-Corredor E, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada J, Gil-Guillen V, Carratala-Munuera C. Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019;47(3):243–51.
47. Kornman K. Age, supragingival plaque, and steroid hormones as ecological determinants of the subgingival plaque. In: Genco RJ, Mergenhagen RJ, editors. *Host-parasite Interactions in Periodontal Disease.*
48. Armitage G. Effect of periodontal therapy on general health—Is there a missing component in the design of these clinical trials?. *J Clin Periodontol.* 2008;35(10):1011–2.
49. Mealey B, Klokkevold P AN. Impact of periodontal infection on systemic health. 2006;261–8.

50. Armitage G. Development of classification system for periodontal disease and condition. *J Periodontal Res.* 1999;4(1):1–6.
51. Page R. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. 1991;26(3):230–42. *J Periodontal Res.* 1991;26(3):230–42.
52. Hunter W. Oral Sepsis as a Cause of Disease. *BMJ.* 1900;2(2065):215–6.
53. Lohana M, Suragimath G, Patange R, Varma S, Zope S. Prospective Cohort study to assess and correlate the maternal periodontal status with their pregnancy outcome. *J Obs Gynecol India.* 2017;67(1):27–32.
54. Armitage G. Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease. . 2013;61(1):160–76. *Periodontol 2000.* 2013;61(1):160–76.
55. Suragimath G. Periodontal Disease and Pregnancy Outcome. *Gingival Disease - A Professional Approach for Treatment and Prevention.* 2019;1–13.
56. Saigal S, Burrows E, Stoskopf B, Rosenbaum P, Streiner D. Impact of extreme prematurity on families of adolescent children. *J Pediatr.* 2000;137(5):701–6.
57. Slattery M, J M. Preterm delivery. *Lancet.* 2002;360(9344):1489–97.
58. Lieff S, Jared H, McKaig R, et al. Periodontitis and pre-term low birth weight risk in pregnant women. *J Dent Res.* 2000;79:608.
59. World Health Organization. The incidence of low birth weight: an update = Fréquence de l'insuffisance pondérale à la naissance: mise à jour. *Wkly Epidemiol Rec = Relev épidémiologique Hebd [Internet].* 1984;59(27):205. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/225011>
60. Singh N, Perfect J. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1192–9.
61. Petty H, Kindzelskii A, Espinoza J, Romero R. Trophoblast contact deactivates human neutrophils. *J Immunol.* 2006;176(5):3205–14.

62. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. Prevalence and severity. 1963;21:533–51. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533–51.
63. Cohen D, Shapiro J, Friedman L, Kyle G, Franklin S. A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy and fifteen months post-partum: II. *J Periodontol.* 1971;42(10):653–7.
64. Lin D, Moss K, Beck J, Hefti A, Offenbacher S. Persistently high levels of periodontal pathogens associated with preterm pregnancy outcome. *J Periodontol.* 2007;78(5):833–41.
65. Villar J, et al. The preterm birth syndrome: A prototype phenotypic classification. *Am J Obs Gynecol.* 2012;206(2):119–23.
66. Yuan K, Jin Y-T, Lin M. The detection and comparison of angiogenesis associated factors in pyogenic granuloma by immunochemistry. 2000;71(5):701–9. *J Periodontol.* 2000;71(5):701–9.
67. Dorn B, Dunn W, Progulske-Fox A. Bacterial interactions with the autophagic pathway. *Cell Microbiol.* 2002;4(1):1–10.
68. Teshome A, Itayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. 2016;12(24):215. *Pan Afr Med J.* 2016;12(24):215.
69. Gil L, Mínguez I, Caffesse R, Llambés F. Periodontal Disease in Pregnancy: The Influence of General Factors and Inflammatory Mediators. *Oral Heal Prev Dent.* 2019;17(1):69–63.
70. Ataullah K, Syed A, Awaide I, Khan Z. Periodontal Health and Oral Hygiene Status during the Second Trimester and Its Effects on Pregnancy Outcomes -- Preterm & Low Birth Weight. 2014;34(3):481–5. *Pakistan Oral Dent J.* 2014;34(3):481–5.
71. Bulut G, Olukman O, Calkavur S. Is there a relationship between maternal periodontitis and pre-term birth? A prospective hospital-based case-control study. *Acta Odontol Scand.* 2014;72(8):866–73.

72. Mohr S, Amylidi-Mohr S, Stadelmann P, Sculean A, Persson R, Eick S, et al. Systemic Inflammation in Pregnant Women With Periodontitis and Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Prospective Case-Control Study. *Frente Immunol.* 2019;10:2624.
73. Figueiredo M, Takita S, Dourado B, Mendes H, Terakado E, Nunes H, et al. Periodontal disease: Repercussions in pregnant woman and newborn health-A cohort study. *PLoS Onene.* 2019;14(11):1–12.
74. Costa E, de Araujo Figueiredo C, Martins R, Ribeiro C, Alves C, Sesso M, et al. Periodontopathogenic microbiota, infectious mechanisms and preterm birth: analysis with structural equations (cohort-BRISA). *Arch Gynecol Obs.* 2019;300(6):1521–30.
75. Pérez-Molina J, González-Cruz M, Panduro-Barón J, Santibáñez-Escobar Quezada L, Figueroa N, Bedolla-Barajas M. Enfermedad periodontal como factor de riesgo adicional asociado con nacimiento pretérmino en México: un estudio de casos y controles. *Gac Med Mex.* 2019;155(2):143–8.
76. Kumar S, Badiyani B, Lalani A, Kumar A, Roy S. Influence of Lifestyle Factors on Oral Health-Related Quality of Life in Pregnant Women in Indore City. *Malays J Med Sci.* 2018;25(2):126–32.
77. Latorre Uriza C, Velosa-Porras J, Roa N, Quiñones Lara S, Silva J, Ruiz A, et al. Periodontal Disease, Inflammatory Cytokines, and PGE(2) in Pregnant Patients at Risk of Preterm Delivery: A Pilot Study. *Infect Dis Obs Gynecol.* 2018;1–7.
78. Vivares-Builes A, Rangel-Rincón L, Botero J, Agudelo-Suárez A. Gaps in Knowledge About the Association Between Maternal Periodontitis and Adverse Obstetric Outcomes: An Umbrella Review. *J Evid Based Dent Pract.* 2018;18(1):1–27.
79. Borja-Aburto V. Estudios ecológicos. *Salud pública Méx.* 2000;42(6):534–8.
80. Hegde R, K A. Effects of periodontal disease on systemic health. *Disease-a-Month.* 2018;65(6):185–92.
81. Papapanou P, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine D, et al. Periodontitis:

- Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *JPeriodontol*. 2018;89(1):173–82.
82. Stevens G, Alkema L, Black R, Boerma J, Collins G, Ezzati M, et al. Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting: the GATHER statement. *Lancet*. 2016;388(10062):19–23.
  83. de Lira Borges D, Fernandes de Sena M, Fernandes Ferreira M GRÂ. Mortalidade por câncer de boca e condição sócio-econômica no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(2):321–7.
  84. Ren H, Du M. Role of Maternal Periodontitis in Preterm Birth. *Front Immunol*. 2017;13(8):139.
  85. Turton M, Charlene W. Further evidence for periodontal disease as a risk indicator for adverse pregnancy outcomes. *Int Dent J*. 2017;67:148–156.
  86. Blanc V, O’Valle F, Pozo E, Puertas A, León R, Mesa F. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients. *Oral Dis*. 2015;21(7):905–12.
  87. Sanz M, Kornman K. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2014;40(S16):41–69.
  88. Escobar-Arregoces F, Latorre-Uriza C, Velosa-Porras J, Roa-Molina N, Ruiz A, Silva J, et al. Inflammatory response in pregnant women with high risk of preterm delivery and its relationship with periodontal disease: a pilot study. *Acta Odontol Latinoam*. 2018;31(1):53–7.
  89. Vidhalea P, Purib S, Bhongadec M. A relationship between maternal periodontal disease and preterm low birth weight: A cross-sectional study. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2020;8(4):1152–1154.

90. Jajoo N, Shelke A, Bajaj R, Patil P, Patil M. Association of periodontitis with pre term low birth weight: A review. *Placenta*. 2020;95:62–8.
91. Task Force on Periodontal Treatment of Pregnant Women, American Academy of Periodontology, American Academy of Periodontology statement regarding periodontal management of the pregnant patient. *J Periodontol*. 2004;75(3):495.
92. Amorim M, Lima L de A, Lop C, Araújo D, Silva J, César L, et al. Fatores de risco para a gravidez na adolescência em uma maternidade-escola da Paraíba: estudo caso-controlado. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2009;31:404–10.
93. Lima L, Tocci H. Gravidez na adolescência: intercorrências e prematuridade. *Einstein (São Paulo)*. 2015;13(4):618–26.
94. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 3997, octubre 30 de 1996, ARTICULO 1-4 [Internet]. 1996. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/RESOLUCIÓN\\_3997\\_DE\\_1996.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCIÓN_3997_DE_1996.pdf)
95. Cunha-Cruz J, Hijodel P, Kressin N. Oral health-related quality of life of periodontal patients. *J Periodontal Res*. 2007;42(2):169–76.
96. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol* 2017;1–7. 2017;00:1–7.
97. Pucca G, Gabriel M, de Araujo M, de Almeida F. Ten years of a national oral health policy in Brazil: innovation, boldness, and numerous challenges. *J Dent Res*. 2015;94(10):1333–40.
98. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1160–203.

99. Gamonal J, Mendoza V, Espinoza I, Munoz A, Urzúa I, Aranda W, et al. Clinical attachment loss in Chilean adult population: First Chilean National Dental Examination Survey. *J Periodontol.* 2010;81:1403–10.
100. Gamonal J, Lopez N, Aranda W. Periodontal conditions and treatment needs, by CPITN, in the 35-44 and 65-74 year-old population in Santiago, Chile. *Int Dent J.* 1998;48:96–103.
101. Wong SP., Twynstra, Jasna, Gilliland JA, Cook JL, Seabrook JA. Risk factors and birth outcomes associated with teenage pregnancy: A Canadian sample. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2019; Available from: <http://theheal.ca/wp-content/uploads/2020/06/Wong-et-al-Rick-Factors-and-Birth-Outcomes-Associated-with-Teenage-Pregnancy.pdf>
102. Martelli M, Brandi M, Martelli M, Nobili P, Medico E, Martelli F. Periodontal disease and women's health. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(6):1005–15.
103. Vivares-Builes AM, Et A. Gaps in knowledge about the association between maternal periodontitis and adverse obstetric outcomes: an umbrella review. *J Evid Base Dent Pr.* 2018;18(1):1–27.
104. Manrique-Corredor E, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada J, Gil-Guillen V, Carratala-Munuera C. Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019;47(3):243–51.
105. Walia M, Saini N. Relationship between periodontal diseases and preterm birth: recent epidemiological and biological data. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5:2–6.
106. Mohr S, Amylidi-Mohr SK, Stadelmann P, Sculean A, Persson R, Eick S, et al. Systemic Inflammation in Pregnant Women With Periodontitis and Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Prospective Case-Control Study. *Frente Immunol.* 2019;10:2624.
107. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynecol Obs.* 2020;150:17–23.

108. Cobb C, Kelly P, Williams K, Babbar S, Angolkar M, Derman R. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. *Int J Womens Heal*. 2017;9:551–9.
109. Kayar N, Çelik I, Alptekin N. Immune responses in women with periodontitis and preterm low birth weight: Levels of CD4+ and CD8+ T cells in gingival granulation tissue. *Arch Oral Biol*. 2020;109:104551.
110. Latorre Uriza C, Velosa-Porras J, Roa NS, Quiñones Lara SM, Silva J, Ruiz AJ, et al. Periodontal Disease, Inflammatory Cytokines, and PGE(2) in Pregnant Patients at Risk of Preterm Delivery: A Pilot Study. *Infect Dis Obs Gynecol*. 2018;1–7.
111. Gil L, Mínguez I, Caffesse R, Llambés F. Periodontal Disease in Pregnancy: The Influence of General Factors and Inflammatory Mediators. *Oral Heal Prev Dent*. 2019;17(1):69–73.
112. Njim T, Choukem S, Atashili J, Mbu R. Adolescent Deliveries in a Secondary-Level Care Hospital of Cameroon: A Retrospective Analysis of the Prevalence, 6-Year Trend, and Adverse Outcomes. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29:632e634.
113. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388:3027–35.
116. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24:3–10.
117. Cubbin C, Kim Y, Vohra-Gupta S, Margerison C. Longitudinal measures of neighborhood poverty and income inequality are associated with adverse birth outcomes in Texas. *Soc Sci Med*. 2020;245:112665.
118. Roberts S, Berglas N, Subbaraman M, Mericle A, Thomas S, Kerr WC. Racial differences in the relationship between alcohol/pregnancy policies and birth outcomes and prenatal care utilization: A legal epidemiology study. *Drug Alcohol Depend*. 2019;201:244–52.
119. Kassebaum N, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray C, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990–2015. *J Dent Res*. 2016;93:1045–53.
120. Watt R, Daly B, Allison P, et al. Ending the neglect of global oral health—time for radical action. *Lancet*. 2019;394:262–72.

121. Peres M, Macpherson L, Weyant R, Daly B, Venturelli R, Mathur M, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394:249–60.
121. Rodriguez M, Swartz J, Lawrence D, Caughey A. Extending Delivery Coverage to Include Prenatal Care for Low-Income, Immigrant Women Is a Cost-Effective Strategy. *Women's Heal Issues*. 2020;30(4):240–7.
123. United Nations Development Programme. Human Development Reports [Internet]. Documentarion an resources: Caluculating de Indices. 2020 [cited 2020 Dec 12]. Available from: <http://hdr.undp.org/en/content/calculating-indices>
124. Hou J, Al. E. The dynamics of Human Development Index. *Soc Sci J*. 2015;52:331–47.
125. Thurston H, Fields B, White J. Does increasing access to prenatal care reduce racial disparities in birth outcomes? *J Pediatr Nurs*. 2021;59:96–102.
126. Jairam J, Vigod S, O'Campo P, Park A, Siddiqi A, Ray J. Neighbourhood Income and Risk of Having an Infant With Concomitant Preterm Birth and Severe Small for Gestational Age Birth Weight. *J Obs Gynaecol Can*. 2020;42(2):156–62.
127. Schuch H, Peres K, Do L, Peres M. Can socioeconomic trajectories during the life influence periodontal disease occurrence in adulthood? Hypotheses from a life-course perspective. *Med Hypotheses*. 2015;84:596–600.