



# UNIVERSITAT DE BARCELONA

## La malaltia periodontal en gestants associada al part preterme

Jordi Moncunill i Mira

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. UB  
**Programa de Doctorat Medicina**  
Línia de Recerca Odontoestomatologia



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

**Tesi Doctoral**

# **La malaltia periodontal en gestants associada al part preterme.**

DOCTORAND

**Jordi Moncunill i Mira**

DIRECTORS

**Prof. Dr. Jaume Miranda i Rius**

**Dr. Lluís Brunet i Llobet**

**Barcelona, novembre 2020**





UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA i CIÈNCIES DE LA SALUT

## **Programa de Doctorat en Medicina**

Línea de Recerca Odontoestomatologia

---

**Títol de la Tesi:**

**La malaltia periodontal en gestants  
associada al part preterme.**

DOCTORAND

**JORDI MONCUNILL i MIRA**

Llicenciat en Odontologia.

Servei d'Odontologia Hospital Sant Joan de Déu. UB

DIRECTORS

**Prof. Dr. JAUME MIRANDA i RIUS**

Doctor en Medicina i Cirurgia. UB

Professor Agregat de Periodòncia

Departament d'Odontoestomatologia. UB

**Dr. LLUÍS BRUNET i LLOBET**

Doctor en Medicina i Cirurgia. UB

Coordinador de la Secció d'Odontopediatria

Servei d'Odontologia Hospital Sant Joan de Déu. UB



**“SI NO CONEC UNA COSA, LA INVESTIGARÉ”**

Louis Pasteur (1822-1895). Químic i Microbiòleg



## AGRAÏMENTS

Al Dr. Jaume Miranda Rius i al Dr. Lluís Brunet Llobet, directors d'aquesta tesi doctoral, per la seva inestimable ajuda i per haver-me guiat en l'elaboració d'aquest treball d'investigació tan apassionant.

Al Dr. Alejandro Rivera Baró , cap de servei d'odontologia i ortodòncia de l'Hospital Sant Joan de Déu, pel seu recolzament al llarg de tants anys.

A la Dra. Núria Lorente Colomé i la Dra. Rosalia Pascal Capdevila del servei d'obstetrícia i ginecologia de l'Hospital Sant Joan de Déu, per la valuosa contribució en tot lo relatiu a les seves àrees de coneixement.

Al Dr. Daniel Cuadras Pallejà, matemàtic i especialista en bioestadística de la Fundació per a la Recerca i Docència Sant Joan de Déu, per la seva gran entrega i accessibilitat.

A la Dra. Carlota Rovira Zurriaga i al Dr. Alfons Nadal Serra, patòlegs de l'Hospital Sant Joan de Déu i de l'Hospital Clínic respectivament, per la seva tasca en l'anàlisi de biòpsies placentàries.

Als nostres companys Jesús Marquez Pereira i Anna Codina Bergadà, tècnics del biobanc de l'Hospital Sant Joan de Déu per la seva assistència en el processament i custòdia de les mostres.

A tot l'equip d'infermeres i llevadores de la sala de parts de l'Hospital Materno-Infantil Sant Joan de Déu per la seva bona predisposició.





A la resta d'investigadors/es del grup "*Hospital Dentistry, Clinical Orthodontics & Periodontal Medicine Research Group*" (HDECORPEMrg) de l'Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD); pel seu compromís amb la recerca, la innovació i la transferència de coneixement.

Als col·legues i amics del servei d'Odontologia (Odontopediatria i Ortodòncia) de l'Hospital Universitari Sant Joan de Déu, pel seu suport incondicional.

A la Sònia i als nostres fills Estel i Woody, per la seva paciència i comprensió. Sense el seu sacrifici no hauria estat possible tirar endavant aquest projecte de tesi doctoral.

Als meus pares Vicenç i Leonor, per haver sabut infondre'm l'esperit de lluita, pel seu recolzament al llarg de tots els meus anys de formació universitària i posteriorment com a facultatiu en l'àmbit hospitalari.

A tots ells i elles, Moltes gràcies!



## 0. ÍNDEX

---



ÍNDIX

0. ÍNDIX.....	1
1. INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI.....	5
2. ESTAT DE LA QÜESTIÓ.....	11
I. El periodonci. Morfologia.....	13
1. Geniva.....	14
1.1. La geniva. Estructura histològica.....	15
1.2. La geniva. Vascularització, innervació i fisiologia.....	22
2. L'aparell d'inserció periodontal.....	24
2.1. Lligament periodontal, Cement radicular, Os alveolar..	24
II. Periodonci. Malaltia periodontal.....	31
1. Disbiosi: Biofilm supragingival <i>vs.</i> subgingival.....	32
2. Classificació de la malaltia periodontal.....	38
III. Medicina periodontal.....	44
IV. Inflamació local <i>vs.</i> sistèmica.....	45
V. Embaràs.....	49
VI. El part. Fisiologia.....	51
VII. Part preterme.....	52
Causes del part prematur.....	54
VIII. Relació part preterme-malaltia periodontal.....	55
IX. Odontologia hospitalària i medicina periodontal.....	58
3. HIPÒTESIS DE TREBALL I OBJECTIUS.....	61
4. MATERIAL I MÈTODE.....	65
I. Criteris d'inclusió.....	67
II. Criteris d'exclusió.....	68



III.	Consentiment informat.....	68
IV.	Variables estudiades.....	68
V.	Examen periodontal.....	69
VI.	Examen placenta.....	72
VII.	Càlcul grandària de la mostra i anàlisi estadística.....	73
5.	RESULTATS.....	75
I.	Estadística descriptiva.....	77
II.	Estadística comparativa.....	81
6.	DISCUSIÓ.....	91
7.	CONCLUSIONS.....	101
8.	ANNEX.....	107
I.	Full d'informació i consentiment de l'estudi.....	109
II.	Formulari dades pacient.....	111
III.	Document acceptació del manuscrit titulat: <i>“Do the clinical criteria used to diagnose periodontitis affect the association  with prematurity?”</i> .....	115
IV	Article original d'aquest estudi publicat a la revista (Q2): <i>“Odontology ”</i> .....	115
9.	BIBLIOGRAFIA.....	125





## **1. INTRODUCCIÓ i JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI**

---



### 1. INTRODUCCIÓ i JUSTIFICACIÓ de L'ESTUDI

La malaltia periodontal és un procés infecto-inflamatori que afecta les estructures tissulars que proporcionen suport i inserció a les dents. En una fase incipient de la malaltia, anomenada gingivitis, la geniva s'inflama i sagna com a resposta secundària de l'organisme a l'acumul de placa bacteriana supragingival. En la fase més avançada de la malaltia periodontal, designada amb el terme periodontitis, la geniva se separa de la dent i es formen unes lesions més profundes conegudes com a bosses periodontals que condicionen canvis en la microbiota *-biofilm-* subgingival. En l'interior d'aquestes lesions, la ulceració de l'epiteli facilitarà el contacte del contingut sèptic d'aquestes bosses amb els vasos sanguinis exposats. <sup>(1)</sup> La prevalença de la malaltia periodontal varia depenent de la classificació utilitzada i de la població estudiada. En àrees industrialitzades s'estima que entre el 20 i el 50% de les dones embarassades pateixen aquesta patologia infecciosa crònica del periodonci. <sup>(2-4)</sup>

L'embaràs, és normalment un procés de salut fisiològic on el cos de la dona experimenta una sèrie de canvis per garantir el creixement i desenvolupament del fetus. Aquestes modificacions, provocades i regulades per variacions hormonals, creen un entorn fetal favorable, però alhora són responsables del conjunt de signes i símptomes propis de la gestació.

La geniva de la gestant és un teixit especialment susceptible als estrògens i a la progesterona que promouen l'edema gingival. De fet, la coneguda com a gingivitis gestacional s'observa en dues de cada tres dones embarassades. A més a més, aproximadament el 50% de les dones que ja presentaven un cert grau de gingivitis abans de l'embaràs tenen major risc d'empitjorar i desenvolupar una periodontitis. L'increment de la permeabilitat vascular a aquest nivell afavoreix el pas de productes patològics derivats de la pròpia

malaltia periodontal cap al torrent sanguini fins a la unitat feto-placentària, incrementant-se així el risc d'algunes complicacions de l'embaràs com la prematuritat.

La Organització Mundial de la Salut (OMS), defineix el part preterme com el naixement que es produeix abans de les 37 setmanes o dels 259 dies de gestació. S'estima que cada any neixen uns 15 milions de nens prematurs en el món i aquesta xifra segueix augmentant. La taxa de naixements prematurs oscil·la, segons el país, entre el 5% i el 18% dels nadons, trobant-se en el nostre entorn al voltant del 7%.<sup>(5)</sup> Cal assenyalar que a nivell mundial, la prematuritat és la primera causa de mortalitat en els nens menors de cinc anys i pel que fa a totes les morts perinatals no relacionades amb malformacions congènites, el 28% estan associades a la prematuritat.<sup>(6)</sup>

La prematuritat té una etiologia que és multifactorial i en les darreres dècades també s'ha correlacionat amb la malaltia periodontal materna.<sup>(7)</sup> Conseqüentment la malaltia periodontal en la gestant promouria la dispersió a través del torrent sanguini de periodontopatògens, endotoxines bacterianes i mediadors inflamatoris subgingivals des de la cavitat oral fins a la unitat fetoplacentària, podent condicionar adversitats durant l'embaràs. No obstant això, aquestes associacions encara no estan prou ben definides i les investigacions continuen.<sup>(8,9)</sup> En aquest sentit cada vegada hi ha més evidència científica sobre la infecció intraamniòtica com a causa directa de part preterme, i la malaltia periodontal materna podria estar implicada en aquest procés. De fet alguns bacteris característics de la periodontitis s'han trobat en el líquid amniòtic, suggerint que la via hematògena amb disseminació transplacentària d'aquests microorganismes subgingivals i/o dels seus productes bacterians (endotoxines ó lipopolisacàrids) poden estar involucrats en la patogènia de la prematuritat.<sup>(10-15)</sup>

Pel que fa a l'associació entre patologia periodontal *vs.* patologia general el 1996, al *World Workshop in Periodontics*, es va introduir el terme medicina

periodontal. Aquesta és una nova disciplina centrada en l'avaluació de la relació bidireccional entre dues àrees de coneixement: medicina i periodòncia. Així doncs, la malaltia periodontal pot tenir un major impacte sobre la salut general dels individus, i de la mateixa manera les malalties sistèmiques poden influir també en el grau de patologia periodontal. (16,17)

### **Justificació de l'estudi:**

La literatura mostra un alt grau de controvèrsia sobre la possible relació entre la malaltia periodontal de la gestant *versus* determinades adversitats de l'embaràs. Això fa que els investigadors i experts en aquest camp continuïn plantejant-se alguns interrogants:

- La malaltia periodontal materna es pot considerar un factor de risc independent per la prematuritat?
- Els criteris clínics utilitzats per definir la pròpia periodontitis determinen el grau d'aquesta associació?

L'execució de qualsevol treball científic condiona l'elaboració d'una exhaustiva revisió bibliogràfica amb la intenció de conèixer els antecedents de la matèria objecte de recerca, i alhora intentar respondre les qüestions que altres autors plantegen en els seus treballs.

La nostra vinculació a través del servei d'odontopediatria dins un hospital materno-infantil de referència, ens permet aprofitar un context ideal per establir sinèrgies amb altres serveis clínics com el d'obstetrícia i alhora potenciar l'odontologia hospitalària. Finalment, des de l'Aula Pediàtrica de Sant Joan de Déu es podran dissenyar activitats formatives dirigides a obstetres, pediatres, llevadores, infermeres... tant en l'àmbit de l'assistència primària com hospitalària. Els resultats del nostre treball generarà informació útil per adequar programes preventius d'educació bucodental durant l'embaràs, reforçant les instruccions d'higiene oral i posteriorment indicant el tractament periodontal en les gestants que ho requereixin.



## 2. ESTAT DE LA QÜESTIÓ

---

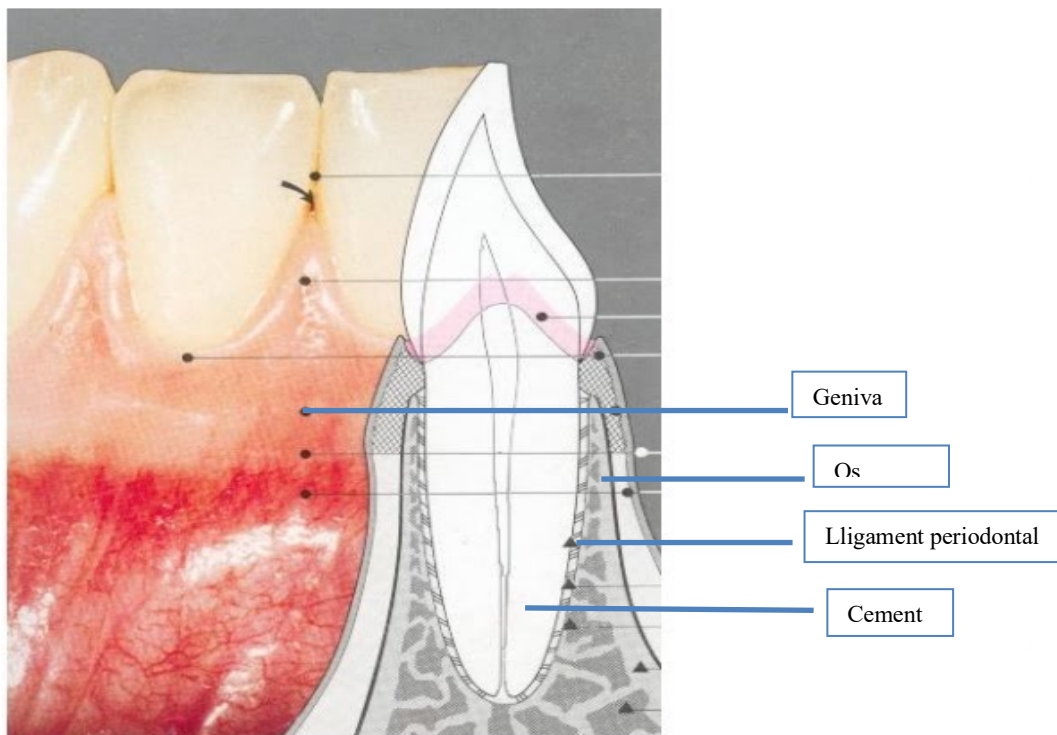




## 2. ESTAT DE LA QÜESTIÓ

### I. El Periodonci. Morfologia

S'anomena periodonci al conjunt d'estructures que configuren l'anomenat aparell d'inserció periodontal. Està integrat per la geniva i els teixits de suport de la dent (os alveolar, lligament periodontal i cement radicular). El cement radicular es considera part del periodonci perquè té un origen embrionari comú amb el lligament periodontal i l'os alveolar. (Figura 1)



**Figura 1. Periodonci:** geniva i aparell d'inserció periodontal

Atenent a la seva funció, el periodonci es pot subdividir en:

Periodonci de protecció: Esta format per una fibromucosa coneguda com **la geniva**. Aquesta presenta un fistonejat característic, en forma de collaret o rodet al voltant del coll de la dent, establint l'anomenada unió dentogingival. Així

doncs, el periodonci de protecció delimita la porció coronària exposada de les dents i protegeix les estructures de suport més profundes.

Periodonci d'inserció: Es troba constituït per i) **el cement radicular**; ii) **el lligament periodontal**; iii) **l'os alveolar**. El lligament assegura la inserció de la porció radicular de les dents en els alvèols ossis dels maxil·lars, mitjançant feixos de fibres col·làgenes que integren una veritable articulació alveolo-dentària del tipus gòmfoosi.

### 1. Geniva

La geniva és la part de la mucosa bucal masticatòria que entapissa els processos o vores alveolars, envoltant el coll de les peces dentàries, als quals s'adhereix a través de la unió dentogingival.

Anatòmicament, la geniva es divideix en tres regions:

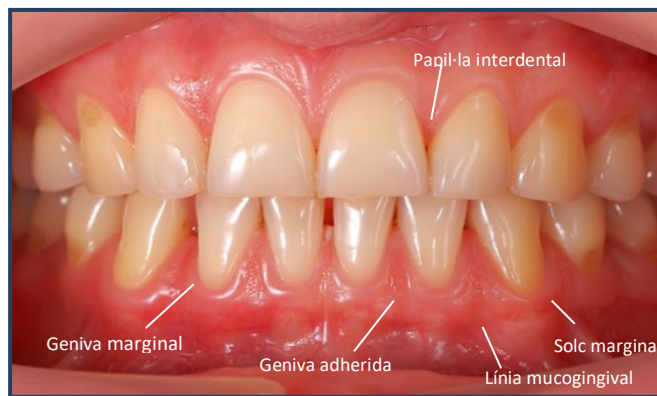
*La geniva lliure o marginal.* És la regió gingival que no està unida a l'os alveolar subjacent i que s'estén des de la vora gingival lliure fins l'anomenat solc gingival lliure o solc marginal. El **solc gingival** és la fenedura o espai poc profund al voltant de la dent, sent els seus límits: la paret de la dent, el límit coronal de l'epiteli d'unió i l'epiteli del solc gingival. (*Figura 2*)

La determinació clínica de la profunditat del solc gingival és un paràmetre important pel diagnòstic de malaltia periodontal. En una geniva clínicament sana és de 2 a 3 mm.

*La geniva fixa o adherida,* és la continuació apical de la lliure i aquesta es troba íntimament inserida al periosti de l'os alveolar. És una part de la geniva especialment gruixuda i resistent. La superfície vestibular de la geniva adherida s'estén fins a la mucosa alveolar, relativament laxa i mòbil, delimitada per la **línia mucogingival**.

L'amplada de la geniva adherida és generalment major a la regió de les dents incisives i menor a les regions posteriors; 3.5-4.5mm. a la regió maxil·lar *versus* 3.3-3.9mm. a la mandíbula. (Fig. 2)

*Geniva interdental.* És la porció triangular de geniva que omple l'espai existent entre els colls de les dents. Considerant la situació d'alineament dentari i correcte punt de contacte, la papil·la interdental ocupa l'espai interproximal en una situació apical al contacte dentari. La part central d'aquesta papil·la interdental té una forma afilada (de menys d'1mm. de gruix) i les seves vores gingivals són llises. En els sectors posteriors, degut a la mida dels molars en sentit vestibulo-palatí/lingual, aquestes àrees són dobles, més amples i es denominen cols. (Fig. 2)



**Figura 2.** Àrees anatòmiques de la geniva

### 1.1. La geniva. Estructura histològica

La geniva està formada per un revestiment epitelial de tipus masticatori que és l'**epiteli gingival** i un teixit connectiu subjacent anomenat **làmina pròpia** o **còrion**.

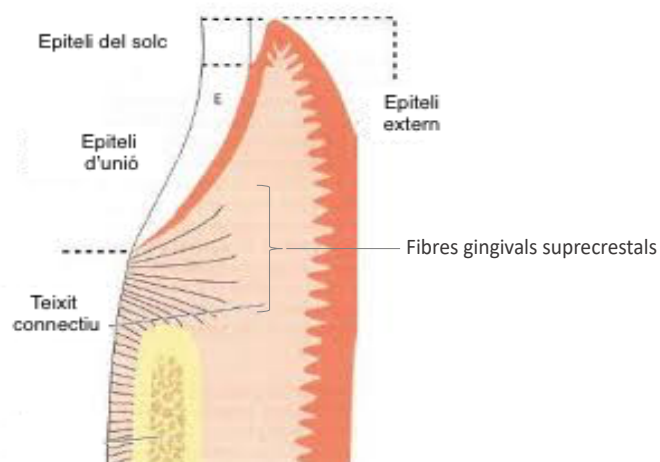
En l'epiteli gingival hi han tres àrees: i) epiteli extern; ii) epiteli del solc; iii) epiteli d'unió (*Figura 3*)

-L'*epiteli extern* cobreix la superfície externa de la geniva marginal i la adherida. És un epiteli escamós estratificat, queratinitzat o paraqueratinitzat.

-L'*epiteli del solc* és el que recobreix el solc gingival. Es tracta d'un epitelí escamós estratificat no queratinitzat i fi, sense prolongacions epitelials que va des del límit coronal de l'epitelí d'unió en el fons del solc fins la cresta del marge gingival.

-L'*epiteli d'unió* és una banda d'epitelí escamós estratificat i no queratinitzat. Es troba adherit a la superfície dentària per una làmina basal que consisteix en una làmina densa (adjacent a l'esmalt) i una altra de lúcida on s'hi insereixen els hemidesmosomes els quals són estructures d'unió cel·lular que connecten les cèl·lules epitelials a la membrana basal. Són especialment importants en els teixits sotmesos a tensió mecànica. Encara que guarden algunes similituds amb els desmosomes, la seva funció és diferent. El desmosoma uneix una cèl·lula amb la veïna, mentre que l'hemidesmosoma uneix la cèl·lula amb la matriu extracel·lular.

L'epitelí d'unió s'adhereix al cement radicular i al cement afibril·lar de la unió amelocementària de manera semblant. Aquesta inserció de l'epitelí d'unió a la dent es reforça per les fibres gingivals, que lliguen la geniva marginal contra la superfície dentària. Per aquest motiu, l'epitelí d'unió i les fibres gingivals supracrestals es consideren com una unitat funcional anomenada unió dentogingival.



**Figura 3.** Unió dentogingival: Epitelí gingival i fibres supracrestals.

El teixit connectiu de la geniva, conegut com a làmina pròpia, és una estructura densament col·làgena amb poques fibres elàstiques.

La làmina pròpia té dues capes:

1. La *capa papil·lar* subjacent a l'epiteli.
2. La *capa reticular* contigua al periosti de l'os alveolar.

Les fibres gingivals han de mantenir la geniva marginal adossada contra la dent, proporcionant rigidesa per tal de suportar les forces de la masticació.

Tant l'epiteli com el teixit connectiu subjacent tenen característiques pròpies segons la regió a considerar:

### *Geniva lliure o marginal*

a) L'epiteli de la geniva lliure està connectat al teixit connectiu per una interfície summament ondulada, a causa de les projeccions papil·lars que envia el teixit connectiu cap a l'epiteli i la presència de crestes epitelials interpapil·lars. La seva presència és un tret histològic típic de l'epiteli bucal. Contràriament, la interfase epiteli-còrion és recta a nivell de l'epiteli del solc i de l'epiteli d'unió.

L'epiteli de la geniva lliure pot ser de dos tipus: queratinitzat o paraqueratinitzat. Es poden trobar, igual que en l'epiteli de la mucosa bucal, **melanòcits**, **cè·l·lules de Langerhans** i cè·l·lules de **Merkel**. En els queratinòcits d'aquest epiteli, s'han identificat diferents citoqueratines, principal component del citoesquelet de les cè·l·lules epitelials. A més, aquests queratinòcits expressen molècules del complex major d'histocompatibilitat (CMH) el que suggereix la possibilitat que aquestes cè·l·lules, de la mateixa manera que les cè·l·lules dendrítiques de Langerhans, ocupin una funció immunològica. L'epiteli gingival actuarà, per tant, no només com una barrera física sinó també com una estructura de caràcter immunològic.

L'epiteli de la geniva interdental és estratificat pla paraqueratinitzat. Aquest tipus d'epiteli presenta característiques similars al queratinitzat a nivell dels

estrats basal, espinós i granulós, encara que aquest últim presenta grànuls poc desenvolupats.

Les diferències fonamentals es troben en els elements cel·lulars de l'estrat corni, ja que en aquest tipus d'epiteli, les cèl·lules d'aquest estrat conserven els seus nuclis i alguns orgànuls, cosa que indica un metabolisme cel·lular escàs. És per aquest motiu que la geniva interdental davant d'una agressió com pot ser la placa bacteriana, és més vulnerable i s'inflama amb més facilitat.

b) D'altra banda, el còrion o teixit connectiu de la geniva lliure o marginal, és semidens i té una quantitat similar de cèl·lules i fibres.

Els **Fibroblasts**: són les cèl·lules predominants del teixit connectiu. Aquests representen, aproximadament, el 65% de la població cel·lular total del còrion gingival. La seva funció és sintetitzar els diversos tipus de fibres connectives i també intervenen en l'elaboració de la substància fonamental d'aquest teixit. S'han descrit diferències entre els fibroblasts gingivals situats sota l'epiteli de la geniva i la unió dentogingival i els fibroblasts existents en el lligament periodontal. Existeixen dos tipus de fibroblasts: la cèl·lula jove amb una intensa activitat de síntesi, i que té una morfologia diferent a la del fibroblast decrepit anomenat fibròcit.

Els **Mastòcits** o **Cèl·lules cebades**: pertanyen al sistema immunitari i tenen el seu origen en la medul·la òssia. Es localitzen en general, a prop dels vasos sanguinis. Aquestes cèl·lules tenen una particular importància des del punt de vista patològic, ja que els mastòcits produeixen substàncies vasoactives que controlen el flux de sang i mantenen l'estabilitat del sistema microvascular.

Els **Macròfags**: són cèl·lules del sistema immunitari que deriven dels monòcits i participen activament en la defensa contra substàncies estranyes o irritants, per la seva funció fagocítica. Es pot trobar un petit nombre de macròfags, limfòcits i plasmòcits en el teixit connectiu de la geniva normal i intervenen en la defensa i reparació.

El còrion conté, a més, fibres col·làgenes, fibres de reticulina, escasses fibres elàstiques, fibres de elaunina i fibres d'oxitalàn, que, ultra-estructuralment, s'assemblen a les fibres elàstiques immadures. Les fibres col·làgenes són, principalment, del tipus I i III, distribuint-se aquestes últimes sota els epitelis i al voltant dels vasos sanguinis. (Taula 1)

Tipus	Composició	Ubicació	Funcions
<b>I</b>	$[\alpha 1 (I)]_2 \alpha 2 (I)$	Teixit connectiu de la pell, os, tendons, lligaments, dentina, esclera, fàscies i càpsules orgàniques (està al 90% de l'organisme)	Dona resistència a forces, tensions i estiraments
<b>II</b>	$[\alpha 1 (II)]_3$	Cartílag, notocordi i discos intervertebrals	Dóna resistència a la compressió intermitent
<b>III</b>	$[\alpha 1 (III)]_3$	Teixit connectiu lax de les vísceres, múscul llis, endoneuro, vasos sanguinis i pell fetal	Forma les fibres reticulars i dona suport estructural per cèl·lules especialitzades de diversos òrgans i vasos sanguinis
<b>IV</b>	$[\alpha 1 (IV)]_2, \alpha 2 (IV) \text{ o } \alpha 3(IV) \alpha 4(IV) \alpha 5(IV) \text{ o } [\alpha 5(IV)]_2 \alpha 6(IV)$	Làmines basals dels epitelis, glomèruls renals i càpsula del cristal·lí	Dóna suport i barrera de filtració
<b>V</b>	$[\alpha 1 (V)]_2, \alpha 2 (V) \text{ o } \alpha 1(V) \alpha 2(V) \alpha 3(V)$	Estroma de Teixit connectiu	Està a la superfície de les fibril·les del col·lagen tipus I amb el tipus XII i XIV per modular les propietats biomecàniques de les fibril·les
<b>VI</b>	$[\alpha 1(VI)]_2 \alpha 2(VI) \text{ o } \alpha 1(VI)\alpha 2(VI) \alpha 3(VI)$	Forma part de la matriu cartilaginosa que envolta els condrocits	Està a la superfície de les fibril·les del col·lagen tipus I amb el tipus XII i XIV per modular les propietats biomecàniques de les fibril·les. Fixa el condrocit a la matriu
<b>VII</b>	$[\alpha 1 (VII)]_3$	Pell, ulls, úter i esòfag	Fixa la làmina basal a les fibres del Teixit connectiu
<b>VIII</b>	$[\alpha 1 (VIII)]_2, \alpha 2 (VIII)$	Producte de les cèl·lules endotelials	Facilita el moviment de les cèl·lules endotelials durant la angiogènesi
<b>IX</b>	$\alpha 1 (IX) \alpha 2 (IX), \alpha 3 (IX)$	Sobre la superfície de les fibril·les de col·lagen de tipus II en el cartílag	Estabilitza la xarxa de fibres de col·lagen tipus II del cartílag
<b>X</b>	$[\alpha 1 (X)]_3$	A la zona de hipertrofia del disc epifisari	Contribueix en el procés de mineralització òssia



<b>XI</b>	$[\alpha 1 (XI)_2 \alpha 2 (XI) \text{ o } \alpha 1(XI) \alpha 2(XI) \alpha 3 (XI)]$	Forma el centre de les fibril·les de col·lagen tipus I	Regula la mida de les fibril·les de col·lagen tipus I; és indispensable per a les propietats cohesives de la matriu cartilaginosa
<b>XII</b>	$[\alpha 1 (XII)]_3$	Pell i placenta. Abundant als teixits que han de suportar una gran tensió mecànica	Juntament amb el col·lagen tipus V i XIV modulen les propietats biomecàniques de la fibril·la
<b>XIII</b>	$[\alpha 1 (XIII)]_3$	Detectat a l'os, cartílag, budell, pell, placenta i múscul estriat	S'associa a la làmina basal juntament al col·lagen tipus VII
<b>XIV</b>	$[\alpha 1 (XIV)]_3$	Placenta i medul·la òssia	Juntament al tipus I, V i XII modulen propietats biomecàniques de la fibril·la.
<b>XV</b>	$[\alpha 1 (XV)]_3$	Múscul cardíac i esquelètic	Participa a l'adhesió de la làmina basal al teixit conjuntiu
<b>XVI</b>	$[\alpha 1 (XVI)]_3$	Àmplia distribució en el teixit; s'associa als fibroblasts i cèl·lules llises arterials	Contribueix a la integritat estructural del teixit connectiu
<b>XVII</b>	$[\alpha 1 (XVII)]_3$	Membranes de les cèl·lules epitelials	Juntament a les integrines estabilitza l'estructura de l'hemidesmosoma
<b>XVIII</b>	$[\alpha 1 (XVIII)]_3$	Membrana basal epitelial i vascular	Proteoglicà de heparan sulfat de la membrana basal que inhibeix proliferació cel·lular i angiogènesi
<b>XIX</b>	$[\alpha 1 (XIX)]_3$	Fibroblasts del fetge	Participa a la angiogènesi.
<b>XX</b>	$[\alpha 1 (XX)]_3$	Còrnia, cartílag esternó i tendons	S'uneix a altres fibril·les de col·lagen
<b>XXI</b>	$[\alpha 1 (XXI)]_3$	Genives, múscul cardíac i esquelètic i altres teixits amb fibril·les de col·lagen tipus I	Manteniment de l'arquitectura tissular tridimensional de connectius densos
<b>XXII</b>	$[\alpha 1 (XXII)]_3$	Unions miotendinoses, múscul cardíac i esquelètic, unió cartílag articular i líquid sinovial i fol·licles pilosos i dermis	Influeix en interaccions epiteli-mesenquimatoses durant la morfogènesi i cicle fol·licles pilosos
<b>XXIII</b>	$[\alpha 3 (XXIII)]_3$	A cèl·lules de tumors metastàsics, al cor, retina, cèl. metastàsiques càncer pròstata	Transmembranal. Interactua amb les proteïnes de la matriu extracel·lular
<b>XXIV</b>	$[\alpha 1 (XXIV)]_3$	Coexpressió amb col·lagen I a l'os i ull	Regula fibrogènesi de col·lagen I a l'os i ull en període fetal.
<b>XXV</b>	$[\alpha 1 (XXV)]_3$	Col·lagen transmembrana del cervell	S'uneix al pèptid $\beta$ -amiloide fibrilitzat de les plaques d'amiloide a l'Alzheimer

**Taula 1.** Tipus, composició, característiques i distribució en teixits del col·lagen.

Convé recordar que s'han arribat a identificar més d'una vintena de varietats de col·lagen; els tipus de I al V, i el XI són els més habituals. El col·lagen de tipus I comprèn el 90% del total del col·lagen de l'organisme dels mamífers. Aquest tipus de col·lagen I conforma fibres i feixos molt forts i té com a funció proporcionar to i resistència a la geniva.

### *Geniva fixa o adherida*

a) **L'epiteli** d'aquesta àrea és de tipus estratificat pla queratinitzat. Presenta menys quantitat de glicogen que l'epiteli no queratinitzat. També se sol observar major quantitat de cèl·lules dendrítiques de *Langerhans* i melanòcits. Igual que en l'epiteli de la geniva lliure, s'observa la presència de queratinòcits superficials.

El grau de queratinització de l'epiteli d'ambdós tipus de genives, lliure i adherida, no té grans variacions en relació amb el gènere. En general, la queratinització de l'epiteli gingival està en relació amb els hàbits i els tipus d'alimentació, disminuint progressivament amb l'edat.

b) **El còrion** de la geniva adherida és de tipus dens, extremadament fibrós. Es caracteritza per la presència d'abundants papil·les delomorfe que aixequen l'epiteli que el revesteix; la superfície presenta un aspecte puntiforme.

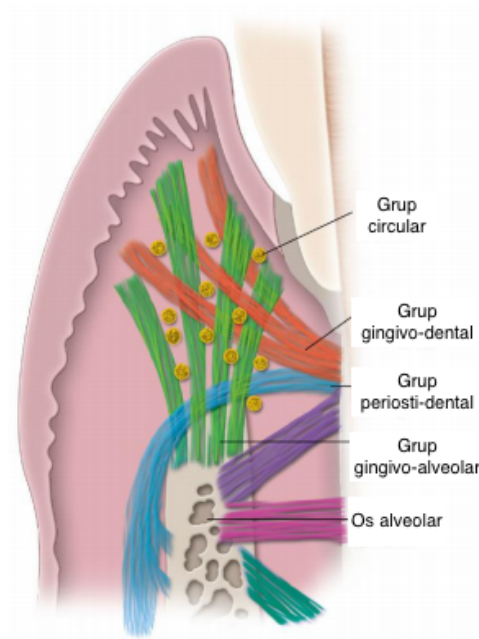
En el teixit connectiu de la zona corresponent a la connexió de la geniva adherida i la marginal es troben feixos gruixuts de fibres col·làgenes que es barregen amb els provinents del periosti i lligament periodontal, disposant-se en forma circular i formant el denominat lligament gingival o supracrestal.

Les fibres s'ordenen en els següents grups (Figura 4):

- i) Grup gingivo-dental: constituït per feixos de fibres de col·lagen que s'estenen des de la geniva al cement dentari.
- ii) Grup gingivo-alveolar: constituït per feixos de fibres de col·lagen que s'estenen des de la geniva al periosti de la cresta alveolar.

iii) Grup circular: els feixos de fibres de col·lagen formen una banda o anell al voltant del coll de la dent entrecreuant-se amb les anteriors.

iv) Grup periosti-dental o trans-septal: constituït per feixos de fibres de col·lagen que es dirigeixen des del periosti del vessant extern de la cresta alveolar cap al cement.



**Figura 4.** Tipus de fibres gingivals crestals i supracrestals

### 1.2. La geniva. Vascularització, innervació i fisiologia.

#### **Vascularització:**

L'aportació sanguínia al periodonci de protecció arriba per tres vies:

- Vasos suprapariètics: de la mucosa alveolar i paladar.
- Vasos de lligament periodontal: que s'anastomosen amb els vasos sanguinis suprapariètics.
- Vasos de l'os alveolar: que es ramifica cap a la papil·la interdental i el lligament periodontal.

A la geniva lliure, els vasos suprapariètics s'anastomosen amb els vasos que provenen del lligament periodontal i l'os. Els vasos suprapariètics en el seu

trajecte cap a la geniva lliure, emeten fines branques que formen un plexe subepitelial, que al mateix temps envia nanses capil·lars a cadascuna de les papil·les connectives interdigitades amb les invaginacions epitelials, tant en la geniva lliure com en la adherida. Per sota de l'epiteli del solc hi ha un plexe anomenat dentogingival, que consisteix en una fina xarxa vascular que corre paral·lela a la membrana basal d'aquests epitelis i que no presenta nanses capil·lars en condicions de normalitat. S'ha observat que el flux sanguini és més gran a la regió gingival que a la resta de la mucosa bucal. Això es relaciona amb un cert grau d'inflamació basal que encara que sigui mínim gairebé sempre està present. La presència d'Interleuquina-1 i lipopolisacàrids durant la inflamació gingival incrementa l'expressió de la molècula d'adhesió leucocitària-1 (ELAM-1) en les cèl·lules endotelials, facilitant la transmigració leucocitària des dels vasos sanguinis cap el focus inflamatori promogut per l'anomenat quimiotactisme.

### **Innervació.**

La geniva està innervada per les branques terminals del nervi trigemin -V parell cranial-, representat per les branques labials superiors -del nervi infraorbitari-, dentari superior i palatí anterior, sublingual -terminal del nervi lingual-, dentari inferior i mentonià. En les fibres nervioses que arriben a la regió de l'epiteli d'unió, s'han identificat majors nivells d'un neuropèptid, anomenat substància P, que els que es detecten a la regió de l'epiteli del solc i a la resta de l'epiteli que revesteix la cavitat bucal. La substància P és un neuropèptid que actua com un potent mediador de la inflamació neurogènica. Està involucrat en l'eix neuroimmune i en reaccions inflamatòries de diferents òrgans i sistemes, regula el flux sanguini i s'allibera en presència d'una inflamació. Aquest component també actua com a mitògen per als queratinòcits i com a estimulador de la fagocitosi pels leucòcits polimorfonuclears. Hi ha un major nombre de terminacions nervioses lliures relacionades amb l'epiteli

d'unió que amb l'epiteli del solc i el de la geniva. A més de terminacions lliures, en l'epiteli i el corion del periodonci de protecció existeixen complexos de Merkel i terminacions nervioses encapsulades -corpuscles de Meissner i Paccini- en escassa proporció. Els primers són mecanoreceptors d'adaptació lenta i els segons, d'adaptació ràpida al tacte, la vibració i la deformació.

### **Fisiologia.**

A més a més de la protecció estructural, la geniva desenvolupa una funció defensiva i ho fa a diferents nivells:

- Mecànic per l'acció lubricant de la saliva. A més el líquid crevicular i la descamació contínua de les cèl·lules epitelials superficials eviten la fixació de bacteris a la mucosa.
- Químic i cel·lular, a partir de les immunoglobulines amb propietats antibacterianes presents en el fluid gingivo-crevicular, a més de la presència constant de leucòcits polimorfonuclears.

## **2. L'aparell d'inserció periodontal.**

### **2.1. Lligament periodontal, Cement radicular, Os alveolar.**

#### **Lligament periodontal.**

El lligament periodontal és una capa prima de teixit connectiu fibrós que, per mitjà de les seves fibres, uneix estretament l'element dentari a l'os alveolar que l'allotja. Les seves fibres principals s'insereixen, per una banda, en el cement i, per l'altra, a la placa cribrosa de l'os alveolar.

Les funcions primordials del lligament són mantenir a la dent suspesa en el seu alvèol, suportar i resistir les forces utilitzades durant la masticació i actuar com a receptor sensorial propioceptiu, funció necessària per aconseguir el control posicional de la mandíbula i una correcta oclusió.

El lligament periodontal ocupa l'amplada d'un espai existent entre l'arrel de la dent i la porció compacta periodòntica de l'os alveolar.

El lligament periodontal, com a teixit connectiu dens, està constituït per cèl·lules, fibres, i substància fonamental amorfa, a més de vasos i nervis.

Els elements cel·lulars que el formen són molt heterogenis, tot i que predominen els fibroblasts. Des del punt de vista funcional podem distingir els següents tipus de cèl·lules:

- Cèl·lules formadores: fibroblasts, osteoblasts i cementoblasts.
- Cèl·lules reabsortives: osteoclasts i cementoclasts.
- Cèl·lules defensives: macròfags i mastòcits.
- Cèl·lules epitelials de Malassez.
- Cèl·lules mare ectomesenquimàtiques.

Pel que fa a les fibres del lligament periodontal, podem trobar diferents tipus de fibres: col·làgenes, reticulars, elàstiques, oxitalàniques i d'elaunina.

Cada fibra s'assembla a una corda retorçada i segueix un recorregut ondulat. Això permet cert grau de moviment a la dent, però, alhora, per la seva gran resistència a la tensió, oposen una ferma resistència a moviments de major intensitat.

Les microfibril·les individuals són remodelades de forma contínua, en qualsevol tros del seu recorregut, mentre que la fibra manté la seva arquitectura i funció intactes.

A aquests grups de fibres amb direcció definida se'ls denomina fibres principals i es divideixen en:

- Grup crestó-alveolar.
- Grup horitzontal o de transició.
- Grup oblic -transversal- descendent.
- Grup apical.
- Grup interradicular. (*Figura 5*)

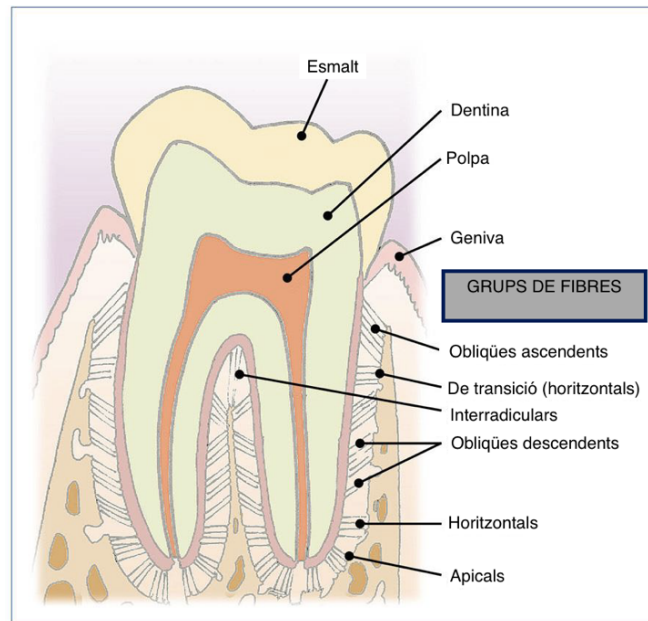


Figura 5. Distribució de les fibres del lligament periodontal.

Així doncs, el lligament periodontal té una funció física, formativa, nutritiva i sensorial:

- Física:
  - . Transmetre les forces oclusals a l'os.
  - . Inserir la dent a l'os.
  - . Mantenir els teixits gingivals en una relació apropiada respecte la dent.
  - . Resistir l'efecte de les forces oclusals.
  - . Aportar un embolcall de teixit tou per mantenir els vasos i els nervis.
- Formativa:

El lligament periodontal interactua amb el cement i l'os alveolar. Les seves cèl·lules participen en la formació i resorció d'aquests teixits quan es produeixen moviments fisiològics de la dent, quan s'acomoda el periodonci a les forces oclusals i quan es reparen lesions. El lligament periodontal experimenta una remodelació contínua.

- Nutritiva:

El lligament periodontal subministra nutrients al cement radicular, a l'os alveolar i a la geniva mitjançant vasos sanguinis, a més a més d'aportar-hi el drenatge limfàtic.

- Sensorial:

La innervació del lligament proporciona sensibilitat propioceptiva i tàctil, la qual detecta i localitza les forces externes que actuen en cadascuna de les dents, i juga un paper important en el mecanisme neuro-muscular que controla la musculatura masticatòria. Al lligament periodontal arriben abundants fibres nervioses sensibles que poden transmetre les sensacions de tacte, pressió i dolor per la via trigeminal, a centres neurològics superiors i des d'on es transmeten les respostes adequades als grups musculars efectors, per tal de produir les reaccions defensives.

### **Cement radicular**

El cement és un teixit connectiu mineralitzat, derivat de la capa cel·lular ectomesenquimàtica del sac o fol·licle dentari que envolta el germen dentari. De manera semblant a l'esmalt, el cement cobreix la dentina, encara que només en la porció radicular. En el terç apical de l'arrel, així com en les zones furcals, el cement presenta el seu gruix màxim. Té com a funció principal ancorar les fibres del lligament periodontal a l'arrel de la dent.

Hi ha dos tipus de cement radicular:

- *Cement primari -acel·lular-* es forma abans de que la dent arribi al pla oclusal. Cobreix aproximadament els dos terços cervicals de la dent, no conté cèl·lules, pel que se l'anomena acel·lular.



- *Cement secundari-cel·lular*- es forma amb posterioritat, és més irregular i conté cèl·lules en espais anomenats llacunes, que es comuniquen entre elles a través d'un sistema de canalicles anastomosats.

Des del punt de vista estructural, el cement és semblant a l'os, ja que la seva duresa i composició química són pràcticament iguals. Tots dos teixits proporcionen un lloc d'ancoratge o inserció a les fibres periodontals. No obstant això, presenten característiques que els diferencien:

- El cement cobreix i protegeix la totalitat de la superfície dentinària de l'arrel de la dent, des del coll anatòmic fins a l'àpex radicular.
- El cement no està vascularitzat i no té innervació pròpia.
- El cement no té capacitat de ser remodelat i és, en general, més resistent a la resorció que l'os. Aquest fet és important des del punt de vista clínic, ja que si fos reabsorbit fàcilment, l'aplicació de tècniques ortodòntiques induiria lesions a nivell radicular.

### **Estructura**

El cement està format per elements cel·lulars, especialment, cementoblasts i cementocits, i per una matriu extracel·lular calcificada. Les cèl·lules del cement radicular fenotípicament són diferents que les cèl·lules òssies.

**Cementoblasts:** estan adossats a la superfície del cement, al costat del lligament periodontal. En una dent funcional, els cementoblasts es consideren integrants estructurals d'aquest lligament.

**Cementocits:** una vegada que els cementoblasts queden inclosos en el cement mineralitzat, se'ls denomina cementocits. Aquests s'allotgen en cavitats anomenades cementoplasts, cementocèles o llacunes.

**Matriu extracel·lular:** conté, aproximadament entre el 46 i el 50% de matèria inorgànica, 22% de matèria orgànica i 32% d'aigua. El seu principal component inorgànic és el fosfat de calci, que es presenta com a cristalls d'hidroxiapatita.

Pel que fa al component orgànic, les fibres de col·lagen tipus I constitueixen el 90% de la fracció proteica d'aquest teixit. La substància fonamental està integrada per proteoglicans, glicosaminoglicans i glicoproteïnes, semblants a les de la matèria orgànica òssia.

### **Histofisiologia**

Les **característiques estructurals del cement radicular** i la seva ubicació permeten que aquest exerceixi nombroses funcions:

- Proporcionar un mitjà de retenció per ancoratge a les fibres col·làgenes del lligament periodontal que fixen la dent a l'os alveolar.
- Mantenir l'amplada de l'espai periodontal.
- Transmetre les forces oclusals a la membrana periodontal.
- Reparar la superfície radicular.
- Equilibrar el desgast de la dent per l'atrició.
- Contribuir en la remodelació que realitzen les forces ortodòntiques, afavorint canvis substancials del component mineral en el cas de forces intenses i més lleus, en el cas de forces moderades.

### **Os alveolar**

És la part més interna del procés alveolar on s'hi ancoren les fibres del lligament periodontal o lligament dentoalveolar.

Les apòfisis alveolars, anomenades també processos alveolars, formen part dels ossos maxil·lars superior i inferior; no hi ha un límit anatòmic precís entre la porció basal o cos del maxil·lar i els processos alveolars pròpiament dits. De fet, els processos alveolars corresponen a les porcions dels ossos maxil·lars que envolten i contenen els receptacles o alvèols dentaris, i funcionen com una unitat.

### Estructura

Els processos alveolars segueixen la curvatura dels respectius arcs dentaris, formant les parets d'una sèrie de cavitats còniques, obertes per les seves bases: els alvèols dentaris, que contenen les arrels de les dents. Aquests alvèols poden ser cavitats simples o compostes, amb dos o tres septes interns, segons els ocupin dents uni, bi o trirradiculars.

A cada alvèol es poden distingir dos tipus de parets o vores alveolars:

Les *tables alveolars lliures* (vestibular, palatina o lingual), cadascuna de les quals presenta una cara alveolar i una altra lliure.

Els septes alveolars poden apreciar-se en un tall mesiodistal i quan separen els alvèols de dues dents veïnes s'anomenen *septes interdentalis*; en canvi, si separen dos espais d'un mateix alvèol, se'ls anomena *septes interradiculars*.

### Estructura histològica

El teixit ossi que forma les làmines compactes o corticals dels processos alveolars té un doble origen: la capa més perifèrica de la compacta és d'origen periodòntic i la zona més interna, en canvi, és d'origen medul·lar.

Aquesta làmina dura constituïda per unes làmines òssies que corren paral·leles a la superfície alveolar, està travessada per nombrosos feixos de fibres que procedeixen del lligament periodontal i s'anomenen fibres de *Sharpey*.

Des del punt de vista funcional, aquesta làmina dura o làmina cribosa s'anomena *os d'inserció*. D'altra banda, la resta del teixit ossi de la vora alveolar, que correspon a la part d'origen medul·lar, porció esponjosa, s'anomena *os de suport*.

La làmina compacta d'origen periòstic representa la continuació de la cortical de l'os maxil·lar i té, per tant, la seva mateixa estructura, funció, relació i origen; està formada per teixit ossi laminar penetrat per una moderada quantitat de fibres del periosti. Pel que fa al teixit ossi compacte d'origen medul·lar de les

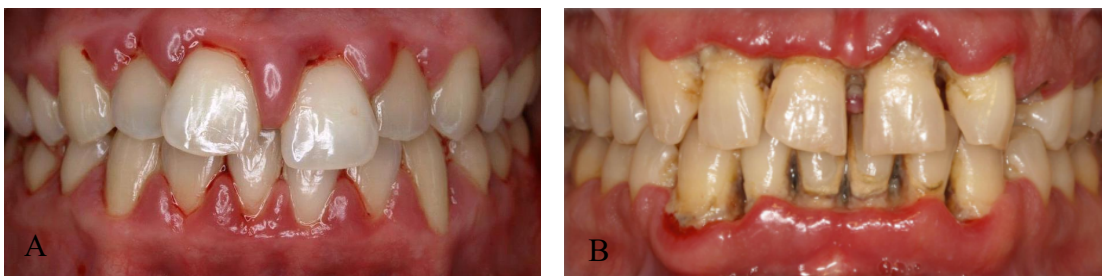
dues corticals, presenta làmines amb una disposició més irregular. En canvi, el teixit ossi esponjós o medul·lar, és un teixit compost per trabècules, espícules i espais medul·lars.

L'aportació sanguínia de l'os alveolar es deriva dels vasos ramificats de les artèries alveolars superior i inferior. Aquestes arterioles entren en el septe interdental dins dels conductes nutrients, juntament amb les venes, nervis i limfàtics. Les arterioles dentàries també són ramificacions de les artèries alveolars. Envien connexions a través del lligament periodontal i algunes branques petites penetren en els espais medul·lars de l'os mitjançant les perforacions de la làmina cribiforme.

### **II. Periodonci. Malaltia periodontal**

La malaltia periodontal es defineix com la patologia infecto-inflamatòria que afecta les estructures tissulars que proporcionen suport i inserció a les dents.

A la fase incipient de la malaltia, anomenada **gingivitis**, la geniva s'inflama i s'envermelleix com a resposta secundària de l'organisme a l'acumulació bacteriana supragingival. I en la fase més avançada, coneguda com a **periodontitis**, hi ha una separació de la geniva que facilita la formació de bosses periodontals profundes on hi ha canvis del *biofilm* subgingival. <sup>(1)</sup> (Figura 6)



**Figura 6. A. Gingivitis. B. Periodontitis.**

Pel que fa al diagnòstic i al grau d'extensió de la malaltia periodontal, la profunditat de sondatge és un bon indicador clínic de l'avenç de la malaltia. En aquest punt convé subratllar que el sagnat al sondatge *-bleeding on probing-* (BOP) es un clar indicador de que la malaltia periodontal està activa i mal controlada.

En un periodonci lliure de patologia, no hi ha pèrdua d'inserció epitelial ni formació de bosses, i la profunditat de sondatge del solc gingival en condicions de salut periodontal és de 2-3mm. En canvi, els pacients amb bosses periodontals de 4-5mm es diagnostiquen de periodontitis moderada i els que presenten bosses de 6mm o més són diagnosticats de periodontitis avançada o severa. Així doncs, la migració apical de l'epiteli d'unió és una condició *sine qua non* pel diagnòstic de periodontitis. No obstant això, degut a l'absència de dolor, símptomes mínims de sagnat gingival juntament amb la pèrdua d'inserció lenta i progressiva, sovint pot passar desapercibuda fins que les dents comencen a presentar mobilitat, podent arribar a comprometre el pronòstic de tota la dentició. <sup>(18)</sup>

### 1. Disbiosi: *Biofilm* supragingival i subgingival

El microbioma humà és el conjunt de gens dels microorganismes presents en el nostre cos. Així doncs es considera l'agregat de totes les microbiotes que resideixen en el nostre organisme: teixits, fluids i totes les localitzacions anatòmiques corresponents. De fet, els humans tenim un microbioma que es distribueix per diferents localitzacions i és molt divers i variable entre els individus. En qualsevol cas, convé posar de relleu que la major diversitat correspon al tracte gastrointestinal i a la boca. Aquesta última, alberga més de 700 espècies de bacteries i quan es trenca l'equilibri de l'ecosistema oral, es produeix una disbiosi afavorint que les bacteries que promouen la malaltia, es manifestin i causin afectacions com càries, gingivitis i periodontitis.

La colonització bacteriana s'inicia en el naixement però la forma d'adquisició de la microbiota -part natural *vs.* cesària- i l'alimentació -lactància natural *vs.* artificial- influeixen en la diversitat posterior del microbioma oral i sistèmic. Així, la lactància materna, als 3 mesos d'edat, ofereix una major colonització de lactobacils orals que les llets artificials. D'altra banda, l'erupció de les dents proporciona noves superfícies per a la colonització microbiana i constitueix un episodi ecològic important en la boca d'un infant. Més tard, el recanvi de les dents temporals per la dentició definitiva també modifica significativament l'hàbitat microbià oral.

Altrament s'ha vist que la falta de mesures higièniques bucodentals, així com el consum tant de begudes ensucrades com de productes amb sucres refinats juntament amb el tabaquisme, han contribuït a canviar la composició de la microbiota oral, potenciant així el predomini de determinats microorganismes en el *biofilm* i en alguns casos propiciant l'increment de la prevalença de càries i la malaltia periodontal.

La colonització del medi oral està afavorida per la presència d'una fina capa anomenada pel·lícula adquirida que està constituïda per proteïnes, lípids i altres components com hidrats de carboni o àcids nucleics procedents principalment de la saliva, però també derivats del líquid crevicular del solc gingival, de la mucosa oral i de les pròpies bactèries. Aquesta pel·lícula, en condicions de salut, modula la unió de diferents microorganismes bacterians sobre les superfícies dentàries i epitelials, i protegeix la mucosa.

La composició individual de la pel·lícula adquirida afavoreix l'adherència bacteriana, amb la que interactua i forma la pel·lícula colonitzada que constitueix la placa o *biofilm*, conformant una superfície amb activitat biològica.

La saliva contribueix al manteniment i control del *biofilm* i modula les capes de placa bacteriana, amb la participació de nombroses proteïnes i minerals, com la immunoglobulina A secretora, lactoferrina, lactoperoxidasa, lisozima, estaterina i les histatines. A més, la saliva i el líquid gingivo-crevicular proporcionen

nutrients per al creixement microbià i contenen components amb activitats antimicrobianes.

A la boca, es poden trobar diferents hàbitats de colonització microbiana com el de les dents, el solc gingival, la geniva, la mucosa jugal, llavis i paladar. Tots aquests, constitueixen un sistema ecològic molt heterogeni i afavoreixen el creixement de comunitats microbianes diferents sobre la pel·lícula adquirida prèvia. <sup>(19)</sup>

A nivell periodontal cal distingir dos tipus de *biofilm*:

- **Biofilm supragingival:** Es troba a les superfícies dentals per sobre del marge gingival i està constituït predominantment per bacteries sacarolítiques gram positives, entre les que es troben les espècies cariogèniques.

- **Biofilm subgingival:** Es localitza a l'interior del solc gingival i sobretot al fons de la lesió periodontal coneguda com a bossa periodontal. En cas de periodontitis actives les condicions d'aquest hàbitat més anaeròbic i la composició dels elements defensius de l'hoste, afavoreixen una microbiota diferent i rica en bacteries gram negatives proteolítiques. És en aquesta zona on preferentment es localitzen les bacteries conegudes com a periodontopatògens i que són responsables de la malaltia periodontal. <sup>(16)</sup>

Recentment s'ha indicat que la periodontitis crònica no es pot considerar una malaltia infecciosa en el sentit estrictament clàssic, sinó que aquesta entitat estaria més aviat associada a una disbiosi polimicrobiana. Aquesta disbiosi està caracteritzada no només per una major implicació dels patobionts o microorganismes causants "establerts", sinó també per la coexistència d'altres patobionts amb paper desconegut com el *Filofactor alocis* -un nou patògen periodontal emergent- que de forma conjunta repercuteixen en el desenvolupament de la patologia. <sup>(20)</sup>

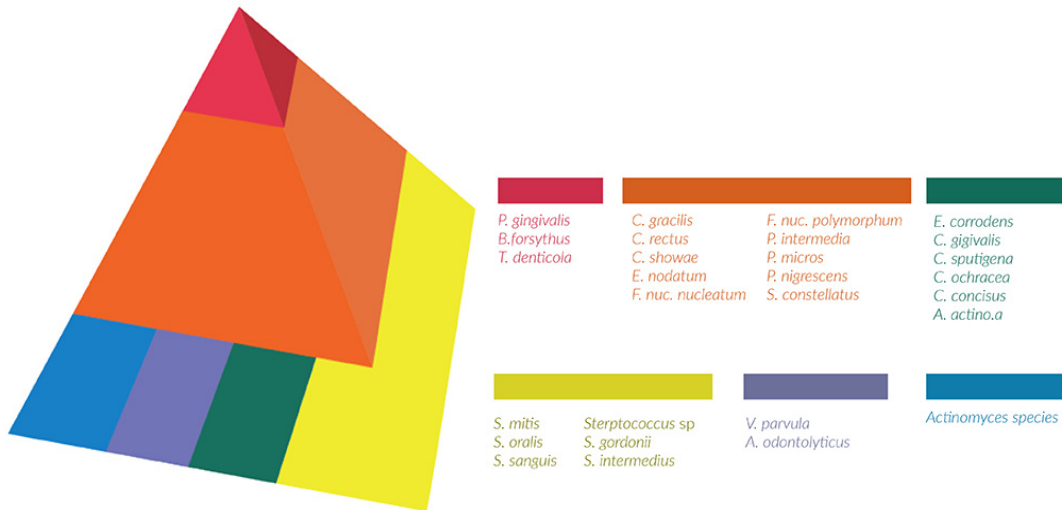
El *biofilm* doncs és una estructura complexa d'associació de microorganismes similars i de diferents espècies bacterianes, per tal d'organitzar-se en forma d'un

supraorganisme amb característiques superiors a les que presenten individualment els bacteris. El principi de la seva formació s'estableix com a part dels processos que es poden presentar en el mecanisme conegut com *quòrum sensing* (QS) on les bactèries mantenen una comunicació permanent entre elles, dins dels diferents ambients o microambients en els quals romanen i conviuen. Els mecanismes de comunicació permeten reconèixer quan s'arriba al llindar o nivell de presència per desenvolupar noves funcions. Especialment un comportament social, simbiòtic i de permanent reconeixement, útil per a les tasques que adquireixen a través de l'anomenat QS.<sup>(21,22)</sup>

El 1998 Socransky i cols. mitjançant la tècnica de *Checkerboard*, que consisteix en la hibridació ADN-ADN, utilitzaren sondes específiques per a 40 espècies bacterianes. Aquests investigadors, van determinar que en el *biofilm* subgingival les espècies bacterianes es troben estretament relacionades i, depenent de les condicions del seu microambient, algunes d'elles tendeixen a trobar-se en contacte. És així com aquests autors les van agrupar en 5 complexos principals, d'acord amb l'estat de desenvolupament de la placa microbiana i la gravetat de la malaltia periodontal. Les espècies més patogèniques (virulentes) es van situar en el **complex vermell**, és a dir *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella Forsythia* i *Treponema denticola*. D'altra banda, espècies detectades a l'inici de la formació de placa i normalment presents en el solc gingival de pacients sans, van ser agrupades en els **complexos groc i verd**, comprenent espècies del gènere *Streptococcus* i alguns bacils gram negatius anaerobis facultatius. La presència d'aquestes últimes espècies condiciona l'aparició d'altres com *Prevotella intermèdia* i *Campylobacter rectus* -**complex taronja**-, que estan directament implicades en la etiologia de la periodontitis. Espècies, com *Actinomyces odontolyticus* i *Veillonella parvula* han estat agrupades en un cinquè clúster -**complex blau lilós**- Altres espècies com *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotip b, *Actinomyces naeslundii* i *Selenomonas Noxia*, no han estat incloses en cap



grup ja que van resultar atípiques i no van mostrar relació entre si, ni amb els cinc principals complexos. <sup>(23)</sup> (Figura 7)



**Figura 7.** Complexes microbians del *biofilm* subgingival descrits per Socransky *et al.* 1998.

L'estudi de les comunitats microbianes bucal, com els *biofilms in-vitro*, posen de relleu la importància de les interaccions estructurals i fisiològiques entre les espècies bacterianes de la placa.

La comunitat bacteriana oral no és una acumulació aleatòria i desordenada de les espècies que alberga. Certes espècies, com els colonitzadors primaris en el desenvolupament del *biofilm*, estableixen les condicions i actuen com a receptors per a la subseqüent colonització d'altres organismes. Per això, algunes espècies s'associen freqüentment amb un grup definit d'altres espècies. Moltes es lliguen a un grup limitat de "socis", mentre que altres, com la *Fusobacterium nucleatum*, s'adhereixen a una àmplia gamma d'espècies. L'adhesió inicial a una superfície sòlida i la coagregació tenen un paper important en l'organització entre espècies, juntament amb la implicació d'adhesines i receptors específics. Però a més hi ha una comunicació i/o senyalització tant intraespècies com interesespècies que regula els gens que controlen el desenvolupament dels *biofilms*.

Mitjançant l'ús de la microscopia òptica confocal s'ha pogut observar que en els biofilms les bactèries es troben: i) incorporades en una matriu polimèrica composta per polisacàrids, proteïnes, sals minerals, DNA i altres restes cel·lulars, ii) constitueixen entre un 10 i un 20% del *biofilm*; iii) s'organitzen en estructures que tenen forma de bolets, trobant-se circumscrites per canals d'aigua per on viatgen les bactèries i diferents metabòlits.

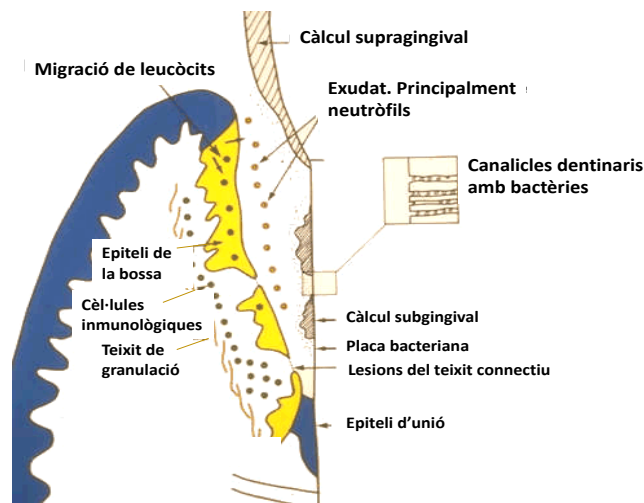
Així, la periodontitis és una malaltia inflamatòria crònica causada per la infecció dels teixits de suport al voltant de les dents. La infecció comença amb la colonització i el creixement d'un petit grup de bactèries i espiroquetes de forma predominantment Gram-negativa, principalment *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* i *Treponema denticola*. Aquestes bactèries incrustades, juntament amb altres nombroses espècies, en *biofilms* s'estenen per la superfície de les arrels de les dents per afavorir la formació de bosses periodontals i la destrucció de l'os alveolar i les fibres de col·lagen de fixació del lligament periodontal. (24)

Per això, la presència d'un gran nombre de bactèries pot induir indirectament la destrucció tissular mitjançant l'activació de cèl·lules de defensa de l'hoste, que al seu torn produeixen i alliberen mediadors que estimulen els efectors del trencament del teixit connectiu. Els components de la placa bacteriana tenen la capacitat d'induir un infiltrat inicial de cèl·lules inflamatòries, incloent limfòcits, macròfags i leucòcits polimorfonuclears (PMN). Els components microbians, especialment lipopolisacàrids (LPS), activen els macròfags per sintetitzar i segregar una gran varietat de molècules pro-inflamatòries, incloses les citocines interleukina-1 (IL-1) i el factor- $\alpha$  de necrosi tumoral (TNF- $\alpha$ ); prostaglandines, especialment la prostaglandina E2 (PGE2); i enzims hidrolítics. De la mateixa manera, les substàncies bacterianes activen els limfòcits T per produir IL-1 i la linfoxina (LT), una molècula amb propietats similars a la TNF- $\alpha$ . Aquestes citocines manifesten potents activitats pro-inflamatòries i catabòliques, i tenen

funcions clau en la descomposició dels teixits periodontals a través d'enzims col·lagenolítics com les metaloproteinases (MMPs)

Aquests enzims col·lagenolítics latents són activats per espècies reactives a l'oxigen en ambient inflamatori, incrementant-se els nivells de col·lagenasa intersticial en el teixit gingival inflammat. La pèrdua d'inserció comporta la migració apical de l'epiteli d'unió i consegüentment s'aprofundeix el solc gingival apareixent l'anomenada bossa periodontal. Aquesta lesió proporciona un nínxol microbià, de manera que les bosses periodontals amb profunditats de 4-12mm poden allotjar de l'ordre de  $10^7$  a  $10^9$  cèl·lules bacterianes. (18)

En el fons d'aquestes bosses, l'epiteli s'ulcera facilitant el sagnat al sondatge. (Figura 8)



**Figura 8.** Fisiopatologia de la periodontitis. Ulceració de l'epiteli de la bossa periodontal amb exposició dels vasos teixit connectiu i disseminació del seu contingut nociu per via hematògena.

## 2. Classificació de la malaltia periodontal

En les últimes dècades, els intents de classificar la periodontitis s'han centrat en un dilema sobre si la presentació de casos fenotípicament diferents representen diferents malalties o simplement variacions d'una sola malaltia. Poc abans del *International Workshop* de 1999 sobre la classificació de les malalties periodontals, la investigació en aquest camp emfatitzava les

característiques individuals de la periodontitis i, per tant, diferències de fenotip. Aquestes van sorgir de la identificació de bacteries o complexos bacterians específics com a agents etiològics de la periodontitis, el reconeixement de l'existència de múltiples factors de risc modificables i la rellevant identificació de la susceptibilitat genètica a més dels polimorfismes específics associats a la gravetat de la malaltia. Llavors la perspectiva de la investigació sobre la malaltia va afectar el sistema de classificació de 1999 que posà l'accent en les característiques úniques percebudes de diferents fenotips de periodontitis i va permetre reconèixer diferents formes:

- . Periodontitis necrotitzant.
- . Periodontitis crònica.
- . Periodontitis agressiva.
- . Periodontitis com una manifestació de malalties sistèmiques.
- . Abscessos periodontals.
- . Periodontitis associada a lesions endodòntiques.
- . Deformatats i trastorns del desenvolupament o adquirides. (23,25)

En qualsevol cas, la dificultat per aplicar alguns criteris estipulats en aquestes classificacions en la pràctica clínica i la superposició entre les categories de diagnòstic proporcionades, sovint representen un entrebanc a l'hora d'introduir les noves classificacions.

En general, el diagnòstic de la malaltia periodontal es basa en la presència d'inflamació gingival, i la pèrdua d'inserció mesurada amb una sonda periodontal. S'enregistra la profunditat de sondatge *-Probing Depth-* (PD) (Figura 9) i el nivell d'inserció clínica *-Clinical Attachment Level-* (CAL), juntament amb el patró i nivell de pèrdua d'os alveolar avaluats radiogràficament (Figura 10).



Figura 9. Profunditat de sondatge. Probing depth (PD)

La profunditat de sondatge -*Probing Depth*- (PD) és la distància des del marge gingival a la base del solc gingival de la bossa periodontal i en canvi el nivell d'inserció clínica -*Clinical Attachment Level*- (CAL) és la distància des de la unió amelocementària a la base del solc o la bossa periodontal.<sup>(22)</sup>

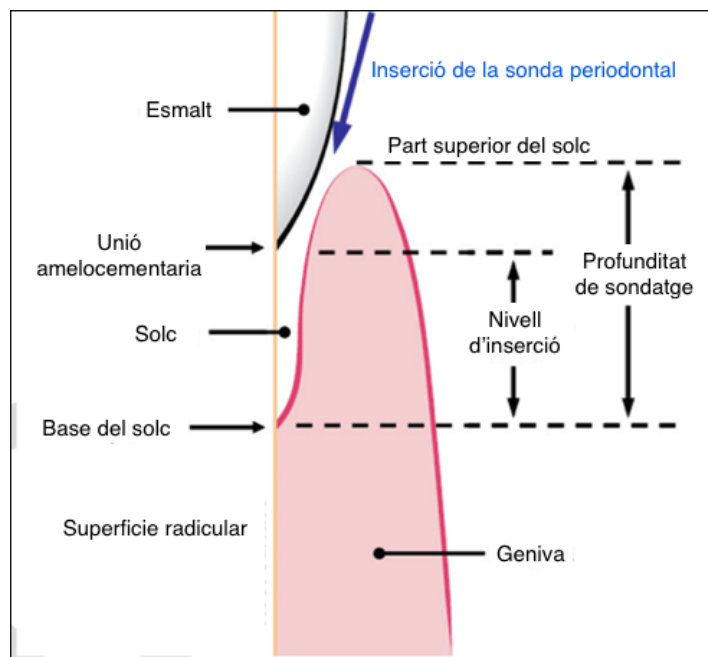


Figura 10. Mesures del periodonci.

En qualsevol cas, sempre és important enregistrar també el sagnat al sondatge *-bleeding on probing-* (BOP) perquè ens indicarà el grau d'activitat inflamatòria de la malaltia periodontal. (Figura 11)



Figura 11. Sagnat al sondatge. *Bleeding on probing* (BOP).

Cal tenir present l'existència d'altres condicions clíniques diferents de la periodontitis, que també poden comportar un pèrdua de inserció clínica, com és el cas de les recessions no associades a malaltia periodontal i relacionades amb altres factors com per exemple els traumàtics.

Per aquest motiu, posteriorment, grups d'experts de l'*European Federation of Periodontology* el 2005 i de l'*American Academy of Periodontology* el 2007, van proposar diferents definicions de periodontitis. Encara que tots dos grups compartien criteris, hi ha algunes diferències en relació a la categorització de periodontitis severa. Així, la Federació Europea proposava dos nivells de periodontitis:

1. Presència de pèrdua de inserció proximal de  $\geq 3\text{mm}$  a  $\geq 2$  dents no adjacents.
2. Presència de pèrdua de inserció proximal de  $\geq 5\text{mm}$  al  $\geq 30\%$  de les dents presents. <sup>(23)</sup>

En canvi la Acadèmia Americana va classificar:

1. Periodontitis moderada: Pèrdua d'inserció clínica (CAL)  $\geq 4$ mm a  $\geq 2$  llocs interproximals o profunditat de sondatge (PD)  $\geq 5$ mm a  $\geq 2$  llocs interproximals.
2. Periodontitis severa: Pèrdua d'inserció clínica (CAL)  $\geq 6$ mm a  $\geq 2$  llocs interproximals i profunditat de sondatge (PD)  $\geq 5$ mm en  $\geq 1$  lloc interproximal. <sup>(22)</sup>

Recentment s'ha acordat un nou sistema de classificació de les patologies periodontals i periimplantàries, promogut per l'Acadèmia Americana de Periodòncia i la Federació Europea de Periodòncia (2017).

La nova classificació identifica tres formes diferents de periodontitis, basant-se en la seva fisiopatologia:

- Periodontitis necrosant.
- Periodontitis com a manifestació directa de malalties sistèmiques.
- Periodontitis, que ha de ser caracteritzada addicionalment aplicant diferents estadis i graus. L'estadi descriu la gravetat de la malaltia en la seva presentació inicial i la complexitat prevista del seu maneig; addicionalment, també es registren l'extensió i distribució de la malaltia a la boca (Taula 2).

D'altra banda, el grau descriu la velocitat i el risc de progressió, les probabilitats d'obtenir un pronòstic incert després del tractament i el seu impacte sobre la salut general (Taula 3).

		Estadi I	Estadi II	Estadi III	Estadi IV
	CAL interdental en zona amb major pèrdua	1-2 mm	3-4 mm	≥5mm	≥8mm
Gravetat	Pèrdua òssia radiogràfica	Terç coronal (< 15%)	Terç coronal (15-33%)	Extensió a terç mig	Extensió a terç apical
	Pèrdues dentaries	No pèrdues dentaries	No pèrdues dentaries	≤ 4 pèrdues dentaries per raons periodontals	≥5 pèrdues dentaries per raons periodontals
		Profunditat de sondatge màxima ≤4mm	Profunditat de sondatge màxima ≤5mm	Profunditat de sondatge 6-7mm	Profunditat de sondatge ≥8mm
		Pèrdua òssia principalment horitzontal	Pèrdua òssia principalment horitzontal	A més de complexitat Estadi II:	A més de complexitat Estadi III:
Complexitat	Local			Pèrdua òssia vertical ≥3mm	Disfunció masticatoria. Trauma oclusal secundari: mobilitat dentaria ≥2
				Afectació de furca grau II o III	Colapse de mossegada, migracions, separació de dents
				21-28 dents residuals	<20 dents residuals
				Defecte de cresta moderat	Defecte de cresta greu
<b>Extensió i distribució</b>	Afegir a estadi com a descriptor	En cada estadi, descriure extensió com a localitzada (<30% de dents implicades), generalitzada, o patró molar/incisiva			

**Taula 2.** Classificació de la periodontitis per estadis, segons la gravetat del diagnòstic inicial i la complexitat en base a factors locals.

		Grau A	Grau B	Grau C
		Progressió lenta	Progressió moderada	Progressió ràpida
Evidència directa de progressió	Radiografies o evaluació periodontal en els 5 anys anteriors	No evidència de pèrdua de os/inserció	Pèrdua <2mm	Pèrdua ≥2mm
	Pèrdua òssia vs edat	<0,25	0,25-1	<1,0
Evidència indirecta de progressió	Fenotip	Acúmul sever de placa amb poca pèrdua	Destrucció coherent amb la placa	Destrucció no coherent/excesiva patró ràpida progressió
Factors modificadors	Tabaquisme	No	<10 cig./dia	≥10 cig./dia
	Diabetes	No	HbA1c<7 diabètics	HbA1c≥7 diabètics

**Taula 3.** Classificació de la periodontitis per graus. Aquesta està basada en l'evidència directa i indirecta de la progressió, així com en els factors modificadors de la malaltia.

En aquest *Workshop* mundial 2017 la definició de la periodontitis també va ser debatuda. Els experts van consensuar que la periodontitis es defineix, com a característica principal, per una pèrdua de suport dels teixits periodontals deguda a la inflamació: habitualment s'utilitza com a llindar una pèrdua d'inserció clínica interproximal de ≥ 2mm o ≥ 3mm en dues o més dents no



adjacents. Per a la nova definició, s'ha proposat que en el context de tractament clínic, un "cas de periodontitis" hauria de presentar:

- Pèrdua d'inserció clínica -*Clinical Attachment Level*- (CAL) interproximal en dues o més dents no adjacents, o bé
- CAL vestibular  $\geq 3\text{mm}$  amb bosses de  $>3\text{mm}$  en dues o més dents.

Es van enumerar una sèrie d'excepcions, per evitar situacions en què la pèrdua d'inserció no estava associada a periodontitis; entre aquestes condicions s'inclouen: i) recessió gingival per raons traumàtiques; ii) càries a la regió cervical; iii) CAL a la cara distal d'un segon molar -possiblement associada a una malposició o extracció del tercer molar-; iv) lesió endodòntica o fractura radicular vertical. (24)

### **III. Medicina periodontal**

La "medicina periodontal" és un concepte introduït per Offenbacher, els anys 90, que posteriorment va permetre establir una relació bidireccional entre la periodontitis i la salut general.(16,26) Fins al moment, les malalties sistèmiques més investigades en relació amb la malaltia periodontal han estat la malaltia cardiovascular i la diabetis, juntament amb les complicacions de l'embaràs.

Hi ha nombrosos estudis que mostren que els marcadors de resposta inflamatòria estan elevats en subjectes que pateixen periodontitis en comparació amb els que tenen salut periodontal. Alguns d'ells han avaluat simultàniament diferents biomarcadors del líquid crevicular gingival i a nivell sanguini, basant-se en la hipòtesi que la inflamació periodontal activa promou un estat inflamatori sistèmic crònic. (27)

Tal i com ja va suggerir Page el 1998, la malaltia periodontal pot afectar la susceptibilitat d'una persona a les patologies sistèmiques de tres maneres diferents: (1) factors de risc compartits com el tabaquisme, l'estrès, l'envelliment, la raça o l'ètnia i el gènere, que situen les persones amb un risc elevat de malalties periodontals i de malalties sistèmiques com per exemple les

cardiovasculars; (2) *Biofilms* subgingivals que actuen com a dipòsits renovadors continus de bacteris Gram negatius, que tenen un fàcil accés al teixit gingival i al sistema circulatori; (3) El periodonci com a dipòsit renovador de citocines: el factor de necrosi tumoral- $\alpha$ , interleucina-1 $\beta$  i interferó- $\gamma$ , així com la prostaglandina E2 per a la propagació d'aquests mediadors, que poden entrar a la circulació i induir, així com perpetuar, efectes sistèmics. (28)

Altrament convé posar de relleu algunes de les malalties sistèmiques més investigades en relació a la malaltia periodontal com per exemple les musculoesquelètiques; cardiovasculars; urogenitals femenines; adversitats de l'embaràs; i patologies nutricionals i metabòliques. (29)

#### IV. Inflamació local vs. sistèmica

La inflamació és un procés complex i inespecífic que comporta modificacions locals coordinades dels vasos sanguinis amb el teixit connectiu. De fet la inflamació és un procés propi del teixit connectiu vascularitzat on hi participen els mediadors inflamatoris, els vasos sanguinis i diferents tipus de cèl·lules: granulòcits, monòcits-macròfags, plaquetes, cèl·lules endotelials i fibroblasts, aquests últims amb un important rol en la inflamació crònica (*Figura 12*).

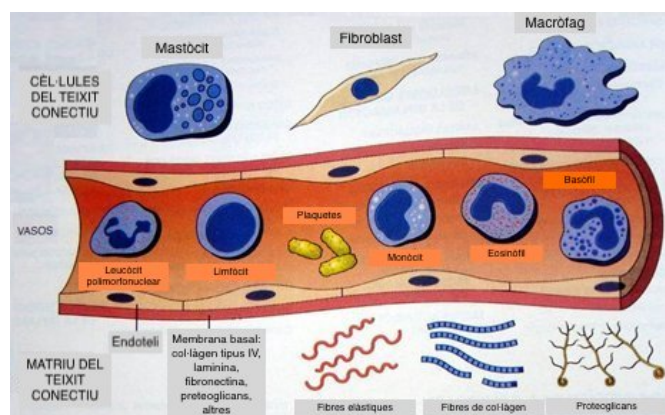


Figura 12. Elements que participen en el procés inflamatori.

D'una forma resumida, el procés inflamatori s'inicia quan els leucòcits que viatgen pel torrent sanguini s'adhereixen a l'endoteli, atrets per molècules que produeix el propi endoteli i d'altres cèl·lules inflamatòries; després el leucòcit migra entre les cèl·lules endotelials arribant fins el focus inflamatori, on es produirà la destrucció tissular.

Els mediadors de la inflamació poden ser d'origen plasmàtic o cel·lular. Els mediadors d'origen plasmàtic es troben en: el sistema de complement, el sistema de coagulació, el sistema fibrinolític i el sistema de quinines. Entre els mediadors d'origen cel·lular destaquen la histamina, serotonina i heparina que actuen en la fase inicial del procés inflamatori a més de prostaglandina E2, leucotriè B4 i factor activador plaquetari (PAF). Dins dels mediadors cel·lulars el grup de les citocines té un paper fonamental en la propagació i cronicitat de la inflamació, en especial la interleucina 1 (IL-1) i el factor de necrosi tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). (Figura 13) El macròfag és el principal productor de citocines en la inflamació crònica; quan és activat per diferents senyals de perill com agents patògens, complexos immunes i altres citocines. En la inflamació aguda els macròfags s'activen i sintetitzen interleucina 8 (IL-8), 6 (IL-6) i 12 (IL-12).

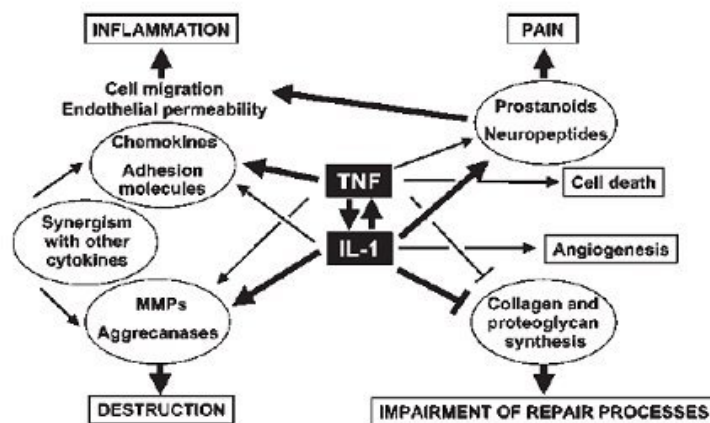


Figura 13. Rol de TNF- $\alpha$  i IL-1 en la inflamació crònica

La interleucina 1 (IL1), en la inflamació crònica, afavoreix la destrucció tissular i el seu rol patogènic més important consisteix en dificultar la reparació dels

teixits inhibint la síntesi de col·lagen i proteoglicans. En canvi, el TNF- $\alpha$  és una citocina més aviat pro-inflamatòria i la seva acció principal no és tant impedir la reparació.

Tal com s'ha dit anteriorment, la periodontitis és una patologia infecto-inflamatòria crònica i és considerada per la Organització Mundial de la Salut la sisena malaltia no contagiosa més freqüent. Es caracteritza per una inflamació gingival local, que en el cas de no ser tractada desembocaria finalment en pèrdua òssia i dentària. Però a més a més també està vinculada a la inflamació sistèmica i a una resposta crònica de l'hoste, que podria connectar-la amb patologies generals. <sup>(30)</sup>

En una revisió realitzada per Van Dyke et al., l'any 2013 es conclou que els tres aspectes de la patogènesi de la malaltia periodontal: infecció, inflamació i immunitat adaptativa tenen un paper potencial i un impacte sobre la resposta inflamatòria/immunològica sistèmica. Així doncs, la periodontitis intervé en una àmplia gamma de malalties sistèmiques com la malaltia pulmonar obstructiva crònica, pneumònia, malaltia renal crònica, artritis reumatoide, síndrome metabòlica, malalties cardiovasculars, parts prematurs, baix pes al néixer i diabetis mellitus.<sup>(31)</sup> De fet, la idea que les malalties orals i les sistèmiques estan interrelacionades, es remunta a la teoria de la infecció focal publicada ja l'any 1891 per Miller. Aquesta, indicava que els microorganismes i els seus productes són capaços d'accedir a altres parts del cos, adjacents o distants de la boca. <sup>(32)</sup>

Es considera que a la cavitat oral, el sistema de defensa innata de l'hoste pot actuar limitant la propagació de bacteries orals mitjançant el manteniment d'un epiteli gingival intacte com a barrera física. Aquest epiteli també és important per al desenvolupament de les respostes inflamatòries. No obstant, la presència d'àrees ulceroses exposades, faciliten l'entrada directa de les bacteries a la circulació inclús durant la masticació o el simple raspallat de les dents. Per tant,

es pensa que aquest mecanisme és la causa primària de les malalties sistèmiques relacionades amb la periodontitis.

És ben sabut que quan el teixit gingival se separa de les dents per la pròpia periodontitis, el revestiment epitelial de la bossa s'ulcera, es fa permeable i s'obre una via d'entrada. Conseqüentment existeix una entrada al torrent sanguini pels bacteris subgingivals i d'altres productes inflamatoris com els lipopolisacàrids i les citoquines que poden afavorir la colonització de dipòsits de greixos en els vasos sanguinis -plaques d'ateroma- o viatjar fins a altres òrgans o parts del cos on produeixen danys a distància.<sup>(33,34)</sup> Cal tenir present que en una periodontitis activa generalitzada, la suma de tota la superfície ulcerada de l'epiteli de les bosses periodontals equivaldria a una solució de continuïtat de dimensions aproximades al palmell de la mà.

Es descriuen tres vies possibles de relació entre la periodontitis i les malalties generals: 1) Bacterièmia; 2) Inflamació crònica; 3) Combinació de les dues anteriors.

En aquest sentit, s'ha identificat ADN bacterià no només en mostres de l'artèria caròtida sinó també en altres localitzacions a distància, confirmant la capacitat d'aquestes cèl·lules d'envair la barrera endotelial i posar en marxa una altra resposta local. Els bacteris també poden promoure un estat protrombòtic disseminant-se a ubicacions llunyanes, afectant la funció de les plaquetes o envaint les cèl·lules de l'hoste i activar processos inflamatoris locals.<sup>(33,34)</sup>

Les vies d'infecció/inflamació local perpetuen una resposta inflamatòria sistèmica de baix grau sostinguda, que afavoreix l'aparició i progressió de les malalties vasculars. També s'ha comunicat l'existència d'una reacció immunitària als patògens periodontals comuns, encara que aquesta resposta, en comptes de ser protectora, podria també dirigir-se a les cèl·lules de l'hoste i promoure la disfunció de l'endoteli vascular, un pas inicial de l'aterogènesi.<sup>(33,34)</sup>

Recentment, ha emergit una via mecànica nova i alternativa. Que interrelaciona la microbiota intestinal i la inflamació sistèmica a causa de

l'alliberament d'endotoxines. Estudis experimentals realitzats amb ratolins han mostrat que la *Porphyromonas gingivalis* pot causar alteracions en la microbiota intestinal, conduint a una inducció indirecta d'inflamació sistèmica. La ingesta de patògens orals i la posterior potencial colonització de la flora intestinal podria ser un fenomen a tenir en compte en pacients amb periodontitis. Així mateix, la disseminació dels metabòlits bacterians, per la seva deglució o per la seva dispersió al sistema circulatori, podria eventualment afectar directament a l'endoteli i la funció vascular. <sup>(35)</sup>.

Coincidint amb la pandèmia mundial de la COVID19 alguns investigadors han deixat entreveure que les bosses periodontals també podrien ser un nínxol pel virus SARS-CoV-2. El virus dins d'aquestes lesions, amb l'epiteli de la bossa ulcerat, trobaria un medi favorable per replicar-se. Llavors per mitjà del fluid crevicular gingival s'incrementaria la carga viral de la saliva i també es disseminaria sistèmicament per via hematògena, a través de l'epiteli ulcerat de la bossa periodontal, utilitzant els complexos vasculo-capil·lars exposats del teixit connectiu gingival dins d'aquestes lesions profundes. <sup>(36)</sup>

### **V. Embaràs**

L'embaràs és el període comprès entre la concepció i el part. En els éssers humans, la gestació dura aproximadament 288 dies, és a dir 40 setmanes des del primer dia de la última menstruació o 38 des de la fecundació.

Durant aquest període, en la gestant es produeixen una sèrie de canvis fisiològics, metabòlics i morfològics encaminats a protegir, nodrir i permetre el desenvolupament del fetus. Tot el procés es caracteritza per una sèrie de canvis sistèmics a diferents nivells de l'organisme tals com alteracions endocrines, del sistema circulatori, respiratori, urinari i digestiu.

A nivell circulatori, es crea la placenta que per via sanguínia s'encarrega de subministrar les substàncies necessàries per al desenvolupament del fetus i eliminar els residus. La placenta es troba adherida a l'úter i té dues cares: la cara

materna prové de la transformació de la mucosa de l'úter i la cara fetal procedeix de l'embrió. El cordó umbilical que uneix l'embrió amb la placenta, està fixat a la cara fetal. Aquest, conté tres vasos sanguinis: dues arteries per a la circulació de la sang del fetus cap a la placenta i una vena per a la circulació de retorn cap al fetus.

Entre l'inici i el final de la gestació, tots els vasos sanguinis es dilaten i la volèmia materna augmenta fins a 1500 ml aproximadament, incrementant tant la freqüència cardíaca com el filtrat glomerular renal. L'aparell digestiu de la gestant es veu alterat bàsicament per l'efecte de les hormones amb una alteració en els hàbits alimentaris - consum de sucres- i aparició de nàusees i vòmits. A nivell respiratori, durant l'última part de l'embaràs, l'úter empeny el diafragma reduint els seus moviments i afavorint una respiració més toràcica juntament amb la necessitat d'obtenir més oxigen per al fetus pel que hi ha un augment del volum d'aire circulat i pot aparèixer disnea.

En relació amb la **boca**, durant l'embaràs apareixen alteracions a nivell de les genives. En un alt percentatge de dones gestants s'ha vist que les variacions hormonals que experimenten produeixen canvis significatius a nivell del periodonci, produint un edema amb un augment de la permeabilitat vascular. Tot això, juntament amb la presència de placa bacteriana, afavoreix la inflamació i aparició de gingivitis.

A més d'aquestes alteracions vasculares altres canvis en el sistema immunològic, per permetre la tolerància del fetus també, poden influir en el periodonci i reduir la seva resistència a l'agressió bacteriana. També s'observen canvis en la composició bacteriana del *biofilm*, amb el creixement de certes espècies de periodontopatògens. Tots aquests esdeveniments fisiològics estan directament relacionats amb l'increment de la inflamació gingival que segons diferents autors apareix entre el 30% i el 75% de les gestants.

Aproximadament el 50% de les dones amb gingivitis abans de l'embaràs poden patir un empitjorament de la seva salut periodontal durant el període de gestació i inclús desenvolupar periodontitis. <sup>(37,38)</sup>

### **VI. El part. Fisiologia**

El part és un procés prospectiu de preparació i de finalització fisiològica d'una gestació, que culmina amb l'expulsió d'un fetus madur per les vies naturals, seguit immediatament, per la placenta i les membranes. <sup>(39)</sup>

El part requereix múltiples transformacions en les funcions tant uterines com cervico-uterines. Pot dividir-se de manera arbitrària en quatre fases superposades que corresponen a les principals transicions fisiològiques del miometri i el coll uterí durant l'embaràs. Aquestes fases del part són: 1) preliminar; 2) preparatòria; 3) part; 4) recuperació.

Aquest procés de la gestació, tal com s'ha comentat, finalitza com a mitjana als  $280 \pm 12,7$  dies post menstruals, o 40 setmanes. Els parts que es donen en aquest període es denominen parts a terme; els produïts entre els 140 i 252 dies (20-36 setmanes) preterme i aquells que superen la mitjana dels 281 dies, part post-terme a partir dels 287 dies (41 setmana). <sup>(40)</sup>

El creixement, desenvolupament i supervivència del fetus requereixen que l'úter estigui passiu durant la major part de l'embaràs. Són molts els elements que participen en la balança per mantenir l'equilibri entre aquesta quiescència uterina i l'inici del treball de part, però pocs d'ells estan suficientment estudiats. En general, només tenim coneixement d'alguns dels mecanismes que participen en la gènesi del treball de part, però falta aprofundir en molts altres que també són rellevants. Sembla que el part en l'ésser humà és el resultat coordinat de la retirada funcional de progesterona i l'activació d'estrògens en el teixit miometrial precipitant una sèrie de canvis que inclouen: 1) increment de la contractilitat miometrial; 2) modificacions en el cervix; 3) activació de la decídua i membranes corioamniòtiques.



En el cèrvix doncs hi ha una sèrie de canvis tant bioquímics com funcionals que es donen en el teixit connectiu, que comencen ja en el primer trimestre de la gestació i progressen fins al part resultant en un estovament, escurçament i dilatació d'aquest.

El desencadenant del part sembla estar basat en mecanismes endocrinològics, com el balanç progesterona/estrògens, l'hormona alliberadora de corticotropina, i immunològics. Existeixen nombroses molècules efectores, per tal de connectar el senyal a les cèl·lules. El conjunt d'aquestes accions actua, entre altres formes, per contigüitat entre els diferents microentorns que són el miometri, el coll uterí, les membranes fetals i la placenta. A més a més hi ha altres elements exògens, infecciosos però també ambientals, que poden interferir amb aquests mecanismes i provocar l'inici del part.

En resum, la quiescència miometrial, que manté l'embaràs fins al seu terme, s'aconsegueix mantenint la predominança de l'acció inhibidora de la progesterona sobre el miometri. Quan el fetus està madur per iniciar la seva vida extrauterina, o quan el medi es torna hostil, activa els mecanismes de part mitjançant missatges hormonals, que provoquen el desequilibri entre els factors estimulants i inhibidors; en aquestes circumstàncies les contraccions uterines i la maduració cervical són estimulades desencadenant el treball de part. <sup>(14)</sup>

### **VII. Part preterme**

Tal com s'ha definit prèviament, els parts preterme són aquells que es donen abans de les 37 setmanes de gestació. Es subdivideixen en extremadament prematurs (<28 setmanes), molt prematurs (28-31 setmanes) i moderadament prematurs (32-36 setmanes). Entre aquests moderadament prematurs, s'ha classificat un subgrup denominat "prematurs tardans" (34-36 setmanes).

Als EUA la taxa de parts preterme és del 12-13% mentre que a Europa i altres països desenvolupats generalment és del 5-9%. A Catalunya, segons l'Institut Català d'Estadística (IDESCAT), l'any 2018 se situava en el 6%.

D'altra banda, la taxa de naixements preterme ha augmentat en molts països industrialitzats tot i els avanços en el coneixement dels factors de risc i la introducció de molts programes de salut destinats a reduir els parts prematurs.

Els precursors obstètrics que condueixen al naixement prematur són: (1) **part per indicacions maternes o fetals**, en el qual s'indueix el part o el part es realitza mitjançant cesària prèvia; (2) **part prematur espontani amb membranes intactes**; (3) **ruptura prematura de les membranes (RPMM)**, independentment de si el part és vaginal o per cesària. Al voltant del 30-35% dels naixements prematurs estan indicats, el 40-45% segueixen el part prematur espontani, i el 25-30% segueixen la RPMM. Els naixements que segueixen al treball de part espontani i RPMM s'anomenen naixements prematurs espontanis. <sup>(41)</sup>

Les causes dels naixements prematurs difereixen segons el grup ètnic. Per exemple, el part prematur espontani sol ser causat per avançament del part en dones blanques, però en canvi per RPMM en dones negres.

Els naixements prematurs també es poden subdividir segons l'edat gestacional: aproximadament el 5% dels naixements prematurs es donen abans de les 28 setmanes -**prematunitat extrema**-, el 15% entre les 28-31 setmanes -**prematunitat severa**-, el 20% entre les 32-33 setmanes -**prematunitat moderada**- i el 60-70% entre les 34-36 setmanes -**casi a terme**-.<sup>(42)</sup>

Gran part de l'increment en la taxa de prematunitat s'explica per l'augment del nombre de naixements prematurs indicats pels facultatius. L'alt nombre de gestacions múltiples prematures associades amb tecnologies de reproducció assistida també és un factor important per a l'augment general dels naixements prematurs, però els embarassos únics després de la fertilització *in vitro* també tenen un major risc de naixements prematurs.

La RPMM es defineix com la ruptura espontània de les membranes amb menys de 37 setmanes de gestació i mínim 1 hora abans de l'inici de les contraccions. La causa de ruptura de la membrana en la majoria dels casos és

desconeguda, però la infecció intrauterina asimptomàtica, és un precursor freqüent.

Els factors de risc de la RPMM són generalment similars a les del part preterme espontani amb membranes intactes, encara que les infeccions i l'exposició al tabac són molt importants. Les membranes generalment formen una barrera per a la infecció genito-urinària ascendent, per això una complicació comuna de la RPMM és el desenvolupament d'una infecció intrauterina i el part prematur. <sup>(43)</sup>

### **Causes del part prematur:**

La patogènia del part prematur no és massa coneguda, però pot ser degut a una activació idiopàtica del procés de part normal o als resultats de causes patològiques.

Les teories proposades per explicar l'inici del part a terme són: (1) retirada de la progesterona, (2) iniciació de la oxitocina i (3) activació decidual.

La inversió en la proporció d'estrògens / progesterona augmenta la formació de prostaglandines, iniciant una cascada d'esdeveniments que culmina en el part.

En éssers humans, a diferència d'estudis fets en altres mamífers, les concentracions de sèrum de progesterona no cauen quan s'arriba al part. Així doncs, els agents progestacionals prevenen el part prematur però una disminució en les concentracions de progesterona local -úter- o en el nombre de receptors és un mecanisme plausible per a l'inici del part. <sup>(44)</sup>

D'altra banda, atès que l'oxitocina intravenosa augmenta la freqüència i intensitat de les contraccions uterines, la suposició és que l'oxitocina participa en la iniciació del part. No obstant això, les concentracions sanguínies d'oxitocina no augmenten abans del part i l'aclariment de la oxitocina roman constant; per tant, és poc probable que l'oxitocina inici el part.

Un altre camí important que condueix a la iniciació del part implica l'activació inflamatòria decidua -endometri-.

Així, es creu que el part prematur és una síndrome iniciada per múltiples mecanismes: infecció o inflamació; isquèmia uteroplacentària o hemorràgia; sobre-distensió uterina; estrès i altres processos mediatos immunològicament. Malauradament però, encara no s'ha pogut establir un mecanisme precís en la majoria de casos. En qualsevol cas i atès que la majoria dels factors comporten la inflamació sistèmica, l'augment de l'estímul infecciós o la via de la inflamació pot explicar alguns dels increments dels parts prematurs associats a múltiples factors de risc.

Hi ha moltes característiques maternes i/o fetals que s'han associat amb el part prematur, incloent les característiques demogràfiques maternes, l'estat nutricional, la història de l'embaràs, les característiques actuals de l'embaràs, les característiques psicològiques, els comportaments adversos, la infecció, les contraccions uterines i la longitud cervical i els marcadors biològics i genètics <sup>(45)</sup>. El que sí que s'ha vist en alguns estudis és que la corioamnionitis histològica i la funisitis -inflamació del cordó umbilical- augmenten el risc de resultats adversos perinatals en embarassos amb RPMM. <sup>(46)</sup>

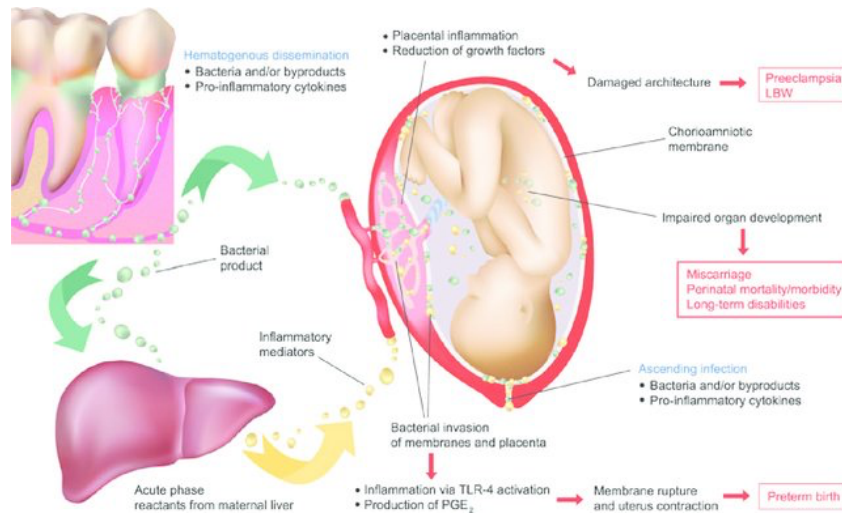
### **VIII. Relació part preterme - malaltia periodontal**

La gingivitis i la periodontitis normalment comporten infeccions cròniques actives que poden incrementar el risc de determinades complicacions o adversitats durant l'embaràs. La periodontitis s'associa amb una flora microbiana complexa que conté aproximadament 500 entitats bacterianes i diversos virus humans. Molts d'aquests microorganismes tenen un potencial significatiu de virulència. Alguns bacteris periodontopatògens com *l'Aggregatibacter actinomycetemcomitans* i *Porphyromonas gingivalis* són únics a la cavitat oral, on poden causar infecció periodontal crònica i afavorir la

disseminació a través de la circulació sistèmica fins afectar altres òrgans a distància. (47)

A l'interior de les bosses periodontals, la presència d'un epitelí ulcerat permetria aquests bacteris i els seus productes (endotoxines o lipopolisacàrids) arribar a altres parts de l'organisme, causant lesions a diferents nivells. Les endotoxines bacterianes són un component molecular de la membrana externa de les bactèries Gram negatives. Aquest component, també anomenat lipopolisacàrit (LPS) és un producte resultant de la lisi bacteriana, amb un potent efecte tòxic i amb suficient capacitat per a activar el sistema immunitari. La *Porphyromonas gingivalis* i l'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* poden fins i tot envair directament cèl·lules i teixits. (18,48,49) Les bactèries periodontals en dones gestants amb periodontitis poden activar la cascada de mediadors immuno-inflamatoris com: PGE2, IL-6, IL-1, i TNF- $\alpha$  els quals també poden estar implicats en algunes adversitats de l'embaràs. (2,11,50) S'ha observat que en les dones amb periodontitis i adversitats en l'embaràs els nivells dels marcadors inflamatoris IL-1 $\beta$ , COX-2, VEGFR1, podoplanin, i HSP70, estan més elevats que en les dones sense malaltia periodontal. (51,52)

D'altra banda, també s'ha apuntat que la presència de periodontopatògens i/o productes inflamatoris derivats de la periodontitis que arriben fins de la unitat feto-placentària, poden induir una resposta immuno-inflamatòria caracteritzada per la producció d'anticossos IgM contra aquests patògens. Tot plegat condicionaria la major secreció de mediadors inflamatoris a aquest nivell, els quals poden afavorir l'avortament o el part preterme. A més, aquest procés infecció-inflamatori pot causar canvis estructurals en la placenta que condueixin a la preeclàmpsia i a un suport nutricional deficient, que afectaria el pes del fetus. L'exposició fetal a aquest procés també pot comportar un dany tissular i un increment en el risc de morbi-mortalitat perinatal. (Figura 14)



**Figura 14.** Periodontitis materna amb afectació sistèmica. Disseminació per via hematògena de mediadors inflamatoris i patògens d'origen periodontal fins a la unitat fetoplacentària.

Fent referència als criteris de causalitat basats en la validesa interna dels estudis i la coherència científica -descrits per Bradford Hill el 1965-; la plausibilitat biològica o mecanisme patogènic d'aquesta associació s'explicaria a partir de la disseminació sistèmica de periodontopatògens / factors inflamatoris resultants d'una infecció crònicament activa localitzada en el periodonci.

Les dones embarassades han de conèixer la necessitat de mantenir la salut bucal durant la gestació. Fora bò que els/les obstetres incloguessin l'avaluació de l'estat periodontal de la gestant dins dels seus exàmens mèdics habituals.

En el cas d'una gestant amb gingivitis i/o periodontitis, caldrà insistir en la importància de reduir la carga bacteriana per reduir la inflamació i mantenir la dentició, amb una monitorització freqüent durant l'embaràs. No esta indicat esperar a finalitzar l'embaràs i son indispensables les instruccions d'higiene oral y la re-avaluació després del part. Les pacients hauran de ser informades pels membres de l'equip interdisciplinar, que la periodontitis es una malaltia crònica i que requeriria d'un seguiment al llarg del temps.

### **IX. Odontologia hospitalària i medicina periodontal**

Abans de concloure l'estat de la qüestió hem cregut convenient comentar alguns aspectes referents tant a l'odontologia hospitalària com a la medicina periodontal. És obvi que els odontoestomatòlegs, a més de promoure la salut oral i periodontal hauríem també d'ajudar als pacients a aconseguir una bona salut general. <sup>(53)</sup>

La Medicina Periodontal és una àrea de coneixement amb un gran potencial en l'àmbit hospitalari. Aquesta disciplina estudia les repercussions sistèmiques d'una malaltia infecto-inflamatòria crònica activa coneguda com periodontitis. A més a més, tal com s'ha comentat al llarg d'aquest apartat, la malaltia periodontal tradicionalment s'havia considerat una patologia únicament circumscribida a la geniva i a la cavitat oral. <sup>(53)</sup>

El maneig odontològic de pacients amb patologies generals sovint requereix d'un tractament integral. En un àmbit hospitalari hi ha una estreta relació entre l'odontologia i altres especialitats medicoquirúrgiques. A més a més la major disponibilitat de recursos afavoreixen el diagnòstic i el tractament de pacients amb criteri d'ingrés.

El servei d'anestesiologia, radiologia i els laboratoris d'analítiques / anatomia patològica, liderats per experts permeten una simbiosi en l'atenció integral als malalts ingressats amb patologia buco-dental. Certament, poder oferir un servei d'interconsultes odontològic en l'àmbit de l'assistència hospitalària contant amb el suport de la història clínica és cabdal; sobretot per a procediments com la cirurgia oncològica, radioteràpia, quimioteràpia, transplantaments i cirurgia cardiovascular. Aquestes valoracions odontològiques redundaran en una millora en la qualitat de vida del pacient durant la malaltia i permetran prevenir complicacions intraoperatòries i/o en el període posterior als procediments.

Així doncs, l'odontoestomatòleg hospitalari es converteix en un facultatiu especialista de recolzament per a pacients hospitalitzats i haurà de promoure la

salut bucal i diagnosticar, a més de tractar, patologies orals que condicionen els procediments medicoquirúrgics. <sup>(54)</sup>

L'especialitat requereix la vocació de l'odontòleg per treballar amb malalts de diversitat funcional i mèdicament compromesos. La importància d'aquesta pràctica hospitalària radica en atendre i també donar cobertura a la manca de prevenció i terapèutica en pacients amb malalties cròniques i amb discapacitats. Addicionalment, té l'objectiu de prevenir complicacions en pacients que passen per determinats procediments. D'aquesta manera, també es genera una disminució de complicacions i costos a l'usuari. Un odontòleg hospitalari ha d'estar capacitat per realitzar el diagnòstic i el tractament protocol·litzat de la patologia oral dels pacients mèdicament compromesos. Alhora ha de tenir l'habilitat de diagnosticar / tractar a pacients amb diferents discapacitats, tenir aprenentatge en procediments i tècniques sota anestèsia general, conèixer el maneig de les principals situacions d'urgència, incloent suport vital bàsic, i tenir l'actuació apropiada. Tanmateix, ha d'impulsar el principi d'investigació i generació de coneixement per una àrea encara poc desenvolupada com és aquesta, però que en la actualitat està demostrant ser de gran utilitat. Indubtablement des del punt de vista docent i investigador el estar vinculats tant a hospitals universitaris com a instituts de recerca són actius importants que complementen la nostra activitat assistencial. <sup>(55)</sup>

Els professionals de la salut tenim el repte d'aprofundir en el coneixement de les interrelacions dels diferents òrgans i sistemes del nostre cos, incloent-hi la boca. A més a més tenim l'obligació de divulgar-les a la població general. És possible que aquests coneixements també requereixin canvis en els programes de formació universitària. Conseqüentment s'haurà de treballar perquè a les facultats els odontòlegs incrementin els seus coneixements de medicina i els metges incorporin més coneixements relacionats amb l'odontologia.

Finalment comentar que el servei d'odontologia de l'Hospital Universitari Sant Joan de Déu, històricament, ja formava part d'un Campus de Ciències de la



Salut de la Universitat de Barcelona, però addicionalment el 2017 vàrem ser formalment acreditats per l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) com a grup de recerca emergent -SGR/GRE 453- amb el nom: "Odontologia Hospitalària i Medicina Periodontal". És per això que el present estudi està ajudant a visualitzar el rol investigador de l'odontòleg en els equips multidisciplinars del nostre hospital.

Certament, la maternitat és un moment important en la vida de les dones i a la vegada ideal per dur a terme educació sanitària, en un context hospitalari materno-infantil. Tot plegat, també des del punt de vista social, servirà per promoure la recerca en el camp de l'odontologia hospitalària i apercebre la figura de l'odontoestomatòleg en els hospitals.

### **3. HIPOTESIS DE TREBALL i OBJECTIUS**

---



### **3. HIPOTESIS DE TREBALL i OBJECTIUS**

#### **Hipòtesis nul·les:**

H<sup>0,1a</sup>: La malaltia periodontal en la gestant és una patologia crònica localitzada sense efectes adversos sobre l'embaràs.

H<sup>0,1b</sup>: L'heterogeneïtat de criteris clínics per definir la periodontitis és poc rellevant a l'hora d'estudiar la seva correlació amb la prematuritat.

#### **Hipòtesis alternatives:**

H<sup>1,1a</sup>: La malaltia periodontal materna és un factor de risc en determinades complicacions de l'embaràs com el part preterme.

H<sup>1,1b</sup>: Utilitzar criteris diagnòstics de periodontitis restrictius confereixen major robustesa a l'associació malaltia periodontal *vs.* adversitats de l'embaràs.

#### **Objectius principals:**

- Establir el grau d'associació entre la malaltia periodontal materna i el part preterme.
- Analitzar aquesta connexió -periodontitis *vs.* prematuritat- aplicant diferents definicions i/o criteris diagnòstics clínics de la pròpia periodontitis.

#### **Objectiu secundari:**

- Dissenyar activitats formatives d'odontologia hospitalària i medicina periodontal a professionals de l'àrea materno-infantil.



## 4. MATERIAL i MÈTODE

---



### 4. MATERIAL i MÈTODE

Es va dur a terme un estudi transversal a l'Hospital Universitari Materno-Infantil Sant Joan de Déu de Barcelona, del febrer del 2018 al juliol del 2019.

Totes les participants, durant l'embaràs, havien seguit el protocol de control vigent a l'Institut Català de la Salut. Aquest protocol implementa activitats preventives i afavoreix la salut de les dones embarassades i dels futurs nounats. S'aplica a tota la xarxa de salut pública al nostre entorn i utilitza eines per detectar problemes de salut mental en fases incipients, i millora la detecció del consum de drogues o alcohol i de violència de gènere, que pot afectar a la dona embarassada en aquesta etapa especialment vulnerable de la vida.

El projecte va ser avaluat i aprovat pel comitè d'ètica i d'investigació clínica de la Fundació Sant Joan de Déu (Codi intern: PIC: 26-18).

#### **I. Criteris d'inclusió:**

Es va considerar part a terme quan es donava entre les 37 i les 42 setmanes de gestació i part preterme si era entre les 28 i les 37 setmanes.

#### **S'inclogueren pacients amb:**

- Embaràs únic, per descartar el factor de risc de part prematur que suposen els embarassos múltiples.
- Edat entre 18 i 46 anys, ja que s'ha descrit que l'edat és factor de risc per la prematuritat.
- Edat gestacional entre 28 i 42 setmanes.
- Full de consentiment signat.



### II. Criteris d'exclusió:

#### Es van excloure:

- Gestacions múltiples.
- Pacients que a part de la periodontitis, patissin altres infeccions a qualsevol part de l'organisme.
- Es van descartar participants amb menys de 20 peces dentals conservades.
- Les pacients que haguessin pres antibiòtics, antiinflamatoris o corticoides durant l'embaràs.
- Pacients diabètiques.
- Les dones que durant el darrer any haguessin seguit tractament periodontal.
- Les candidates que no haguessin signat el full de consentiment informat abans del part.

### III. Consentiment informat.

Les candidates eren reclutades de forma successiva -no aleatòria- en el moment del seu ingrés on se'ls explicava l'objectiu de l'estudi, la simple exploració indolora i no invasiva que se'ls practicaria i signaven el consentiment informat. Només formaven part de l'estudi les participants que reunien els criteris d'inclusió i que de forma voluntària desitjaven participar en aquest treball d'investigació. (*Figura 15a i 15b. Annex*)

### IV. Variables estudiades:

Es va omplir un formulari de totes les pacients (*figures 16a,16b,16c,16d. Annex*) amb les dades:

- Demogràfiques: edat, estat civil, nivell d'estudis.

- Mèdiques: alçada, pes, índex de massa corporal, pressió arterial, medicació habitual i altres.
- Hàbits: tabac, alcohol, drogues.
- Antecedents obstètrics i ginecològics: part preterme, nadó amb baix pes, ruptura prematura de membranes, preeclàmpsia i eclàmpsia.
- Resultats de laboratori: HIV, malaltia venèria, toxoplasmosi, anàlisi orina, Hemoglobina, glucosa i grup sanguini.
- Registres del part: setmanes de gestació, ruptura prematura de membranes, preeclàmpsia, eclàmpsia, tipus de part, sexe i pes del nadó.
- Estat de salut bucodental: nombre de dents absents, hàbits d'higiene oral, raspallat, ús de col·lutoris i antecedents de tractament periodontal.
- Registre periodontal: mitjançant l'índex de placa bacteriana de Silness & Løe i l'índex d'inflamació gingival de Løe & Silness (lleu/moderada/greu), amb el sagnat al sondatge, les recessions gingivals i la mobilitat dental.
- Criteris clínics pel diagnòstic de la periodontitis: índex d'*Exposure Measurement* (EM) de Gomes-Filho, índex de la *European Federation of Periodontology* (EFP/2005) i índex de l'*American Association of Peridontology* (AAP/2007), a més del proposat en el 2017 *World Workshop* (WW17)

### V. Examen periodontal.

Es va realitzar un examen periodontal durant els dos primers dies del postpart per un sol observador. Abans de l'inici de l'estudi, es va realitzar la cal·libració intra-examinador. Aquest examinador desconeixia l'estat gestacional de la mare (Part preterme / Part a terme) en el moment de l'examen. El calibratge va ser supervisat per un periodoncista i un investigador sènior que van dur a terme diverses sessions consecutives amb les mateixes participants per tal de garantir la reproductibilitat de totes les mesures clíniques (Kappa intra-examinador 81,5%).

Es va utilitzar una sonda periodontal estàndard (Michigan 8/11, Hu-Friedy, Chicago, IL, EUA) i es va enregistrar la profunditat de sondatge i el nivell de recessió gingival de totes les dents que incloïa sis mesures per a cada dent: mesial-medial-distal per a les superfícies vestibulars i lingual/palatina respectivament. Es va avaluar el sagnat al sondatge als sis llocs on es va determinar la profunditat del sondatge i es va considerar positiu si es produïa en els 15 segons posteriors al sondatge.

Es va utilitzar l'Índex de placa de Silness & Løe per avaluar la presència de placa bacteriana.<sup>(56)</sup> És l'únic índex que mesura el gruix de la placa acumulada sobre la superfície de la vora gingival de totes les dents presents a la boca. Té 4 valors:

- 0- No hi ha placa a la zona gingival.
- 1- Hi ha una pel·lícula fina de placa que s'adhereix al marge gingival lliure i a la zona adjacent de la dent. La placa només pot ser reconeguda passant una sonda a través de la superfície dental o amb revelador de placa.
- 2- Acumulació moderada de dipòsits tous dins de la bossa gingival, sobre el marge gingival i/o adjacents a la superfície dental. Es reconeix a simple vista.
- 3- Abundància de material tou, gruix de 1-2 mm des de la bossa gingival i/o sobre el marge gingival i la superfície dentària adjacent.

El grau d'inflamació de la geniva s'enregistrà per mitjà de l'índex gingival de Løe & Silness <sup>(56)</sup>:

- 0- Absència d'inflamació.
- 1- Inflamació lleu; canvi lleu de color i poc canvi de textura.
- 2- Inflamació moderada; envermelliment, edema i sobrecreixement moderat. Sagnat a la pressió.
- 3- Inflamació severa; envermelliment marcat i accentuat engrandiment. Tendència al sagnat espontani. Ulceració.

El diagnòstic clínic de periodontitis en les dones examinades es va realitzar a partir de diferents classificacions i/o consensos. Fent-ho d'aquesta manera ens permetria categoritzar les pacients en dos grups ben diferenciats, participants afectes de periodontitis SI/NO. La primera classificació es va dur a terme d'acord amb l'estudi de Gomes-Filho que comparava la mesura de l'exposició (EM) -periodontitis- segons els paràmetres clínics obtinguts a partir de l'examen periodontal de totes les dents. A partir d'aquí, la profunditat de sondatge es va obtenir amb quatre tipus de mesura d'exposició (EM) com s'indica tot seguit. (57)

Gradació periodontitis -*Exposure Measurement* (EM)- :

- . EM1. almenys un lloc amb pèrdua d'inserció clínica  $\geq 3\text{mm}$  (58)
- . EM2. almenys un lloc amb profunditat de sondatge  $\geq 4\text{mm}$  (59)
- . EM3. almenys 4 dents amb un o més llocs tenen profunditat de sondatge  $\geq 4\text{mm}$  i presenten pèrdua d'inserció clínica  $\geq 3\text{mm}$  al mateix lloc (60,61)
- . EM4. almenys 4 dents amb un o més llocs tenen profunditat de sondatge  $\geq 4\text{mm}$  i presenten pèrdua d'inserció clínica  $\geq 3\text{mm}$  al mateix lloc a més de sagnat al sondatge (62)

Així doncs, el diagnòstic de periodontitis segons les conclusions de Gomes-Filho implicava quatre o més dents que mostraven una o més localitzacions amb: profunditat de sondatge  $\geq 4\text{ mm}$  i pèrdua de d'inserció clínica  $\geq 3\text{ mm}$ , és a dir, EM3 i EM4.

D'altra banda, també vam utilitzar la definició de periodontitis segons el consens elaborat per l'*European Federation of Periodontology* (EFP/2005) i l'*American Accademy of Periodontology* (AAP/2007), a més de la definició proposada l'any 2017 pel *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions* (WW17) descrits a la classificació de la malaltia periodontal de l'apartat Estat de la Qüestió (Taula 4). (22-24)

<i>EM (Gomes-Filho et al)</i>	
<b>1</b>	≥1 punts amb CAL≥3mm
<b>2</b>	≥1 punts amb PD≥4mm
<b>3</b>	≥4 dents amb ≥ 1 punts amb PD≥4mm i CAL≥3mm
<b>4</b>	≥4 dents amb ≥ 1 punts amb PD≥4mm i CAL≥3mm + sagnat
<i>EFP</i>	
<b>Incipient</b>	CAL Proximal ≥3mm a ≥2 dents no-adjacents
<b>Severa</b>	CAL Proximal ≥5mm a ≥30% de les dents
<i>AAP</i>	
<b>Moderada</b>	CAL≥4mm a ≥2 punts interproximals o PD ≥5mm a ≥2 punts interproximals
<b>Severa</b>	CAL≥6mm a ≥2 punts interproximals i PD ≥5mm a ≥1 punts interproximals
<i>WW17</i>	
	. CAL Interdental a ≥2 dents no-adjacents    o
	. CAL ≥3 mm bucal o oral amb bosses de >3 mm a ≥2 dents

Taula 4. Graus de periodontitis segons diferents classificacions.

## VI. Examen placenta.

Paral·lelament, per indicacions estrictament tocològiques i seguint un protocol intern del servei d'obstetrícia, es va dur a terme un anàlisi histològic d'algunes placentes. Les mostres de teixit placentari obtingudes per facultatius obstetres es guardaven en el Biobanc de l'Hospital Universitari de Sant Joan de Déu. Posteriorment i aprofitant aquests espècimens dos anatomopatòlegs van

analitzar -a doble cec- la presència/grau de corioamnionitis segons la classificació de l'*Amsterdam Placental Workshop Group Consensus* amb la intenció de determinar algun tipus d'associació entre l'adversitat de l'embaràs *versus* la periodontitis materna. (63)

### VII. Càlcul grandària de la mostra i anàlisi estadística

Al nostre hospital, el nombre de parts prematurs representa el 15,4% dels 3.200 parts anuals. D'altra banda, la prevalença de la malaltia periodontal en àrees industrialitzades afecta entre el 20-50% d'embarassades. Basant-nos en la literatura i també en estudis clínics previs realitzats pel nostre grup, la prevalença de malaltia periodontal assumida en gestants amb part preterme era del 30%, i en les gestants amb part a terme del 10%. Així, a partir d'aquestes dades de prevalença es podia assolir el 80% de potència estadística i detectar diferències intergrup. Es va utilitzar la prova de chi-quadrat unilateral amb un nivell de significació del 5%, obtenint que la mostra mínima necessària per a cada grup era de 49 participants.

Les comparacions entre grups de variables quantitatives es realitzar mitjançant la prova *t*-Student i la prova *U* de Mann-Whitney per a distribucions normals i no normals respectivament. La comparació de les freqüències de variables categòriques entre el grup de parts prematurs i el grup de parts a terme, es va establir mitjançant el test de Chi-quadrat o el test exacte de Fisher.

Es va realitzar una anàlisi de regressió logística multivariant per explorar la associació de la periodontitis *vs* prematuritat, però incloent altres factors confusors com el nivell d'estudis, l'índex de massa corporal (IMC), la pressió arterial, el consum de tabac i/o alcohol.

Finalment també es va avaluar el percentatge de baix pes al néixer corregit per la seva edat gestacional mitjançant el càlcul del percentil.

Així definírem baix pes al néixer quan el seu valor es trobava per sota del percentil 10. <sup>(64)</sup>

El paquet estadístic SPSS 23.0 (IBM Corp.; Armonk, NY) va ser emprat per a totes les anàlisis estadístiques. Els resultats amb una  $p < 0,05$  foren considerats estadísticament significatius.

## **5. RESULTATS**

---





### 4- RESULTATS.

#### I. Estadística descriptiva.

Es van obtenir 150 pacients de les quals se'n van descartar quatre per falta de dades clíniques. De les 146 pacients que quedaren, 60 havien tingut un part preterme i 86 un part a terme.

L'edat mitjana fou 31,7 anys; 86 van tenir un part a terme -controls- i 60 preterme -casos-. Més de la meitat tenien entre 26 i 35 anys. El 87,7% vivien en parella mentre que el 12,3% no, i per tant aquest darrer subgrup de mares constituïen un model de família monoparental. Les participants que tenien estudis de primària eren un 6,9%, secundària un 53,4% i estudis universitaris un 39,7%. Respecte al nombre de fills que tenien prèviament, un 56,8% de les pacients eren primíparaes i un 34,2% tenien un sol fill.

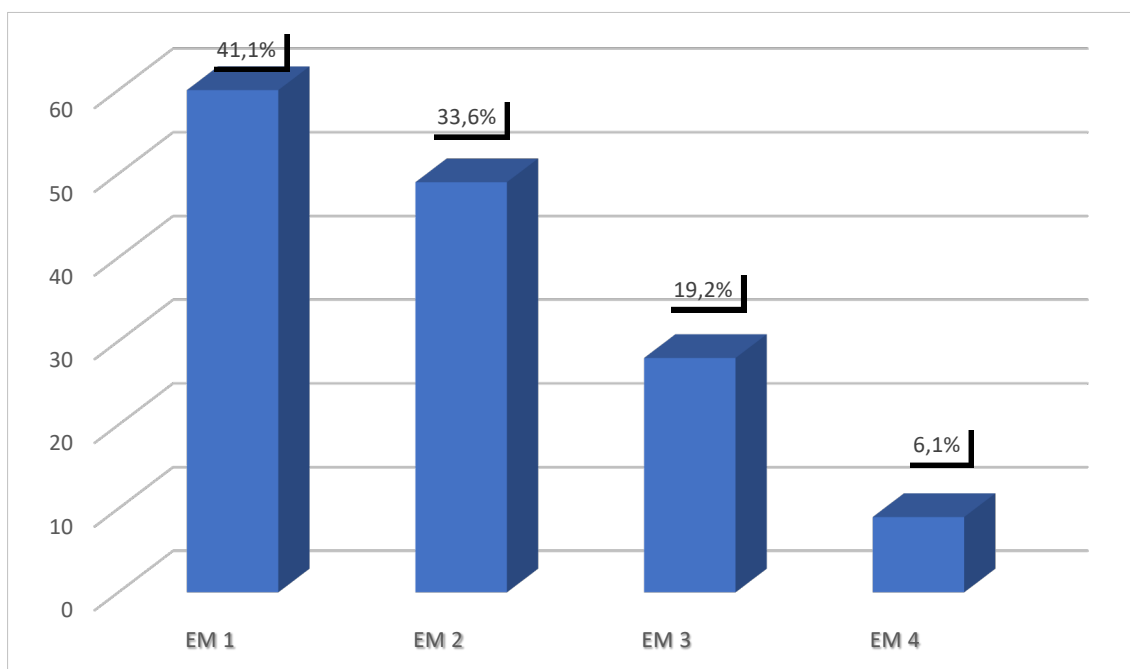
Mitjançant l'índex de massa corporal (IMC) es va veure que no hi va haver cap gestant que presentés baix pes, un 21,9% estava en el pes normal, un 50,7% tenien sobrepès i un 27,4% presentaven obesitat -considerant baix pes <18,5; pes normal 18,5-24,9; sobrepès 25-29,9; obesitat  $\geq$ 30.

Quan es van registrar els hàbits tòxics de les gestants es va trobar que un 16,4% d'elles havien fumats durant l'embaràs i un 2,1% prenién alcohol ocasionalment.

Del total de la mostra, 14 tenien antecedents de part prematur, 15 nadons amb baix pes i 8 de ruptura prematura de membranes. Només un 10% de les mares presentaven hipertensió arterial en el moment del part, essent considerat com un episodi de preeclàmpsia lleu en 5 casos. Pel que fa al sexe, 72 nounats foren nenes i 74 nens. La majoria dels parts (78,1%) van ser eutòcics, un 13,7% van ser assistits amb fòrceps i un 8,2% van ser cesàries. Del total de la mostra 55 gestants van presentar ruptura prematura de membranes.

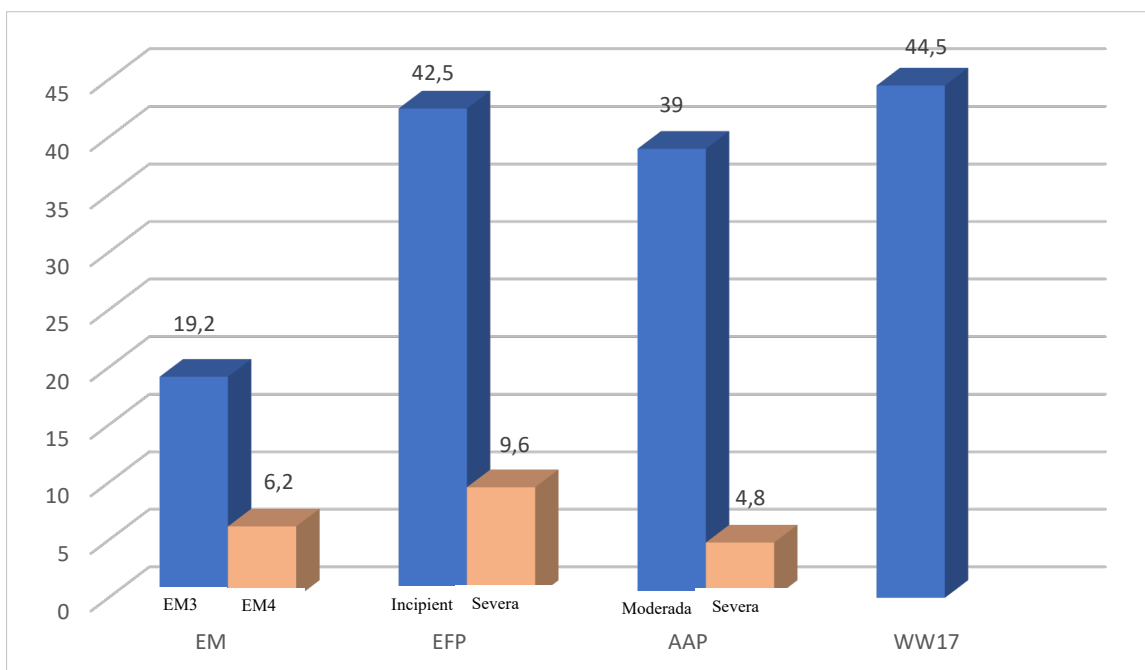
En quant a l'exploració intraoral es va constatar que la gingivitis estava present en més de la meitat de les puèrperes, presentant-se en el 22,6% com una

forma lleu, el 24% moderada i el 7,5% severa. Per una altra banda, la periodontitis, quan es diagnosticava utilitzant els criteris de periodontitis segons l'índex EM -grau EM3 o grau EM4-, estava present en un 25,3% de les participants. (Taula 5). (Gràfica 1).



**Gràfica 1.** Índex EM -Mesura Exposició- per a la gradació de la malaltia periodontal.

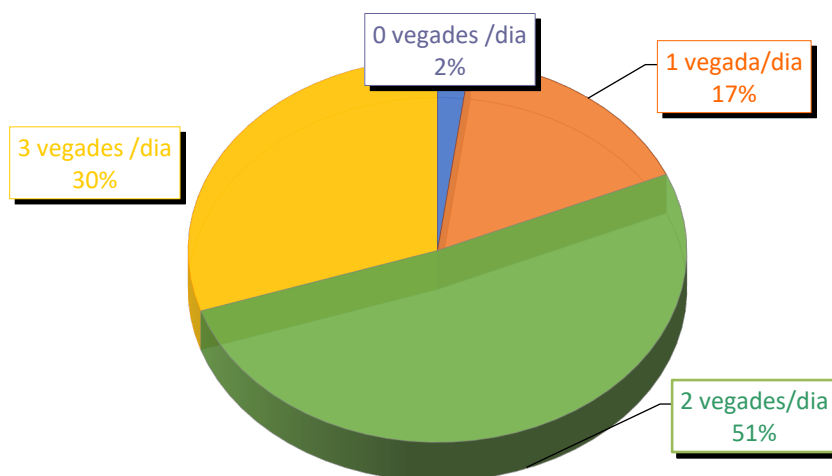
En canvi, quan la periodontitis es va avaluar segons la classificació de l'EFP, un 42,5% presentava periodontitis incipient i un 9,6% periodontitis severa. D'altra banda, segons l'AAP hi hauria un 39% de mares amb periodontitis moderada i un 4,8% amb severa i segons el WW17 un 44,5% de les pacients presentaven periodontitis. (Gràfica 2)



**Gràfica 2.** Valoració de malaltia periodontal segons les diferents classificacions. *Exposure Measurement de Gomes-Filho EM=Mesura d'Exposició; EFP=European Federation of Periodontology; AAP= American Association of Periodontology; WW17= 2017 World Workshop*

La mitjana de dents presents en boca fou de 29,4 (amb un rang de 23-32). Respecte a l'hàbit de raspallat, un 2,1% de la mostra no es raspallava mai, el 16,4% ho feia una vegada al dia, 51,4% dues i un 30,1% 3 cops al dia. (Gràfica 3).

El 29,5% de les gestants utilitzaven algun tipus de solució per fer glopejos bucal. Predominava l'ús de productes amb timol, mentol, eucaliptol combinats amb metilsalicilat i alcohol i els col·lutoris amb triclosan -agent antibacterià- com a principi actiu més rellevant.



**Gràfica 3.** Hàbit de raspallat dental en la mostra.

Variable	n	(%)
<b>Edat (anys)</b>		
≤ 25	26	17,8
26-35	78	53,4
≥ 36	42	28,8
<b>Nivell d'estudis</b>		
Primària	8	6,9
Secundària	62	53,4
Estudis universitaris	46	39,7
<b>Estat civil</b>		
Casada/parella	86	90,5
Sense parella	9	9,5
<b>Nombre de fills vius</b>		
0	83	56,8
1	50	34,2
2	6	4,1
3	4	2,7
4	3	2,1
<b>Índex de massa corporal (IMC)</b>		
Baix pes	0	0
Pes Normal	32	21,9
Sobrepès	74	50,7
Obesitat	40	27,4
<b>Pressió arterial</b>		
Normal	131	89,7
Hipertensió	15	10,3
<b>Consum alcohol</b>		
No	142	97,3
Si	4	2,7
<b>Consum tabac</b>		
No	122	83,6
Si	24	16,4
<b>Tipus de part</b>		
Vaginal	114	78,1
Cesària	12	8,2
Fòrceps	20	13,7
<b>Gingivitis</b>		
No	67	45,9
Lleu	33	22,6
Moderada	35	24
Severa	11	7,5

<b>EM</b>		
1	60	41,1
2	49	36,6
3	28	19,2
4	9	6,2
<b>EFP</b>		
No	70	47,9
Incipient	62	42,5
Severa	14	9,6
<b>AAP</b>		
No	82	56,2
Moderada	57	39
Severa	7	4,8
<b>WW17</b>		
No	81	55,5
Si	65	44,5

Taula 5. Característiques de les participants a l'estudi. Descripció de la mostra.

## II. Estadística comparativa.

L'edat mitjana d'ambdós grups fou similar: 31,9 anys en el grup -control- part a terme *versus* 31,4 en el -grup casos- part preterme.

En relació a la formació acadèmica les dones amb un part a terme tenien uns nivells d'estudis superiors que les del part preterme, sent aquestes diferències estadísticament significatives ( $p=0.034$ ).

En quant a l'estat civil es va presentar una major proporció de mares sense parella en els casos -Part preterme- respecte els controls -Part a terme- però aquestes diferències no foren significatives. (Taula 6)

Variable	Control		Cas		OR (95% CI)	(p)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
<b>Edat mitjana</b>	31,9	31,4				0,844
<b>Nivell d'estudis</b>						
Primària	1 (1,5)	7 (14,0)				
Secundària	35 (53,0)	27 (54)				
Universitaris	30 (45,5)	16 (32,0)				<b>0,034</b>
<b>Estat civil</b>						
Parella	49 (94,2)	37 (86,0)				
Sense parella	3 (5,8)	6 (14,0)	2,65			0,158

Taula 6. Comparativa de grups per l'edat, nivell d'estudis i estat civil.

En els controls -part a terme- hi hagueren més gestants primíparas (62,7%) que en el grup de parts preterme -casos- (37,3%) però aquesta diferència no fou significativa ( $p=0.188$ )

D'altra banda, les pacients amb part preterme -casos- tenien un pes menor que les que havien tingut un part a terme -controls-, amb diferències estadísticament significatives ( $p=0,03$ ), en canvi pel que fa a l'alçada no es va observar significança estadística. No obstant, tot i que els casos -part preterme- presentaren un Índex de Massa Corporal (IMC) menor, no hi van haver diferències significatives respecte als controls ( $p=0,053$ ).

Pel que fa a la presència d'hipertensió arterial, fou semblant en els dos grups ( $p=0,387$ ). Tampoc hi van haver diferències en el consum de begudes alcohòliques ni de tabac tot i que hi havia major proporció de gestants fumadores en el grup de parts preterme -casos- ( $p=0,455$  i  $p=0,050$ )

En quant al tipus de part, es va registrar major nombre de cesàries en els parts preterme que en els controls ( $p<0,001$ ); en canvi hi hagueren més parts amb fòrceps en aquest últim grup de gestants amb parts a terme, no essent aquesta diferència significativa. Respecte als parts eutòcics, el nombre fou similar tant en els casos -part preterme- com en els controls -part a terme-.

A banda de les gestants primíparaes, per raons obvies, es va observar major freqüència d'antecedents de part preterme en els casos (37,9%) que en els controls (8,8%) amb una significança de  $p=0,006$ . (Taula 7)

Variable		Control	Cas	OR (95% CI)	(p)
		n (%)	n (%)		
<b>Primípara</b>	No	34 (39,5)	29 (48,3)	0,70	0,188
	Si	52 (60,5)	31 (51,7)		
<b>IMC</b>	Mitja	28,8	27,4		0,053
<b>HTA</b>	No	76 (88,4)	53 (91,4)	0,72	0,387
	Si	10 (11,6)	5 (8,6)		
<b>Pes</b>	Mitja	76,36	72,09		<b>0,030</b>
<b>Antecedents part preterme</b>	No	31 (91,2)	18 (62,1)	6,32	<b>0,006</b>
	Si	3 (8,8)	11 (37,9)		

**Taula 7.** Comparativa de grups respecte a les variables: primípara, índex de massa corporal (IMC), Hipertensió Arterial (HTA), pes i antecedents de part preterme.



A l'analitzar l'índex de placa de Silness & Løe, es va veure que les mares amb parts preterme -casos- tenien valors més alts i significatius d'aquest índex  $p=0,020$ . (Taula 8)

Variable		Control	Cas	
		n (%)	n (%)	(p)
<b>Índex de placa de Silness &amp; Løe</b>	0	30 (34,9)	10 (16,7)	
	1	25 (29,1)	22 (36,7)	
	2	20 (23,3)	14 (23,3)	
	3	11 (12,8)	14 (23,3)	<b>0,020</b>

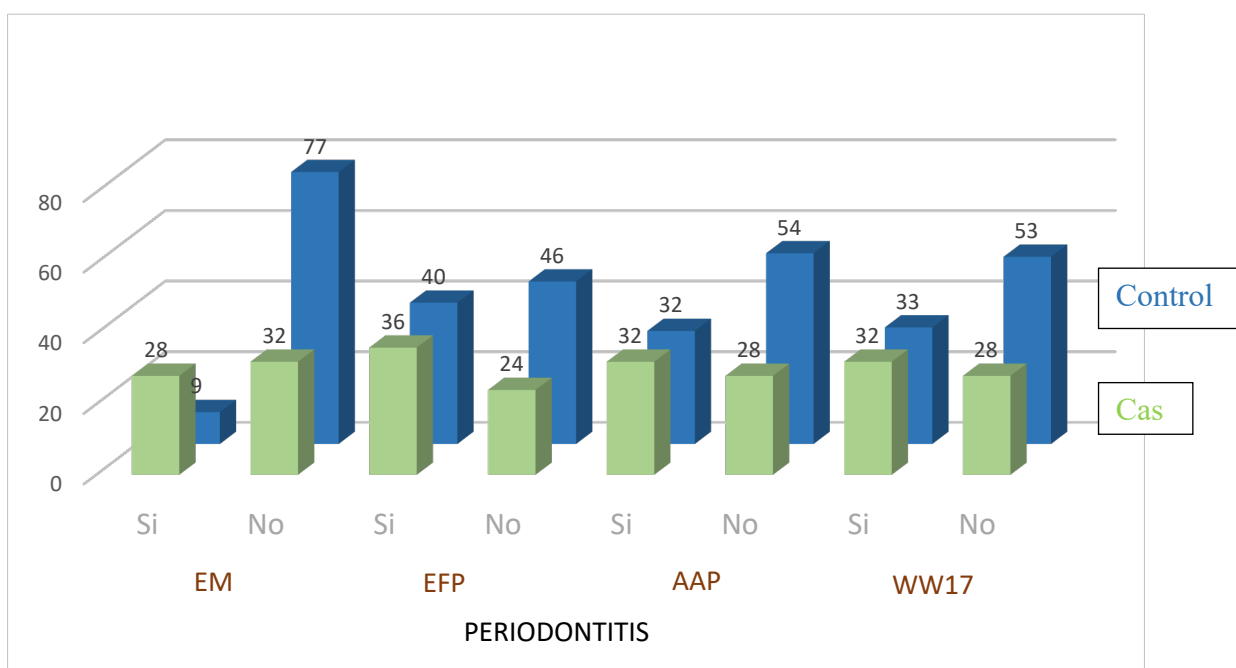
**Taula 8.** Comparativa intergrups de l'Índex de placa -Silness & Løe-, mitjançant el test gamma ordinal.

Pel que fa al sagnat gingival, en el 25% de parts prematurs -casos- la mare presentava sagnat al sondatge *vs.* 19,8% dels parts a terme -controls- però les diferències no foren significatives ( $p=0,290$  en el test chi-quadrat,  $OR=1,35$ ). (Taula 9).

En canvi quan es va avaluar la relació de la periodontitis entre grup -casos- de parts prematurs i grup -control- de parts a terme amb la classificació d'EM i l'AAP, la periodontitis materna es mostrava associada molt significativament a la prematuritat ( $p<0,001$ ). (Taula 9). (Gràfica 4)

Variable			Control	Cas	OR (95% CI)	(p)
			n (%)	n (%)		
<b>Sagnat gingival</b>						
	No		69 (80,2)	45 (75)	1,35	(0,290)
	Si		17 (19,8)	15 (25)		
<b>Periodontitis</b>						
<i>EM</i>	No		77 (89,5)	32 (53,3)	7,49	<b>(&lt;0,001)</b>
	Si		9 (10,5)	28 (46,7)		
<i>EFP</i>	No		46 (53,5)	24 (40)	1,73	(0,075)
	Si		40 (46,5)	36 (60)		
<i>AAP</i>	No		54 (62,8)	28 (46,7)	1,93	<b>(0,039)</b>
	Si		32 (37,2)	32 (53,3)		
<i>WW17</i>	No		53 (61,6)	28 (46,7)	1,84	(0,053)
	Si		33 (38,4)	32 (53,3)		

**Taula 9.** Avaluació sagnat gingival -Casos/Controls- vs. periodontitis segons les diferents classificacions i part preterme.



**Gràfica 4.** Distribució de la periodontitis segons el grup i les diferents classificacions.

Dins el grup casos -part preterme- les dones amb periodontitis, seguint els criteris EM, el 54.1% presentaren una ruptura prematura de membranes (RPM) i el 51.4% tingueren un nadó amb baix pes al néixer. Aquestes diferències foren significatives en relació a les mares que no presentaren aquesta adversitat:  $p=0,017$  (OR:2,49) i  $p<0,001$  (OR:4,13) respectivament (Taula 10).

		Periodontitis (EM)				OR (95% CI)	(p)
		No		Si			
		n	(%)	n	(%)		
<b>Grup</b>	Control	77	89,5	9	10,5		
	Cas	32	53,3	28	46,7	7,49	<b>0.000</b>
<b>RPM</b>	No	74	81,3	17	18,7		
	Si	35	63,6	20	36,4	2,49	<b>0,017</b>
<b>Baix Pes</b>	No	86	82,7	18	17,3		
	Si	22	53,7	19	46,3	4,13	<b>0,000</b>

**Taula 10.** Relació entre malaltia periodontal segons classificació/criteris de periodontitis de Gomes-Filho *Exposure Measurement -EM-* vs. Part Preterme, Ruptura Prematura de Membranes i Baix Pes al Néixer.

Vam analitzar el baix pes segons l'edat gestacional en base a les taules de percentil i definint baix pes quan aquest era inferior al percentil 10 segons la fórmula de Figueras et al. <sup>(64)</sup> En la mostra sencera, hi havien 24 nadons amb baix pes segons l'edat gestacional. (Taula 11). I en la mostra de casos -preterme-, se'n van trobar 13 amb baix pes per l'edat gestacional (Taula 12).

<b>Baix pes/ Edat gestacional</b>	Freqüència		%
	No	121	83,4
Si	24	16,6	

**Taula 11.** Percentatge de baix pes definit segons l'edat gestacional i els anomenats "Percentils Figueras"

		Freqüència	%
<b>Baix pes/ Edat gestacional</b> (prematur)	No	47	78,3
	Si	13	21,7

**Taula 12.** Baix pes segons l'edat gestacional en pacients amb parts preterme.

No vam trobar diferències en la relació entre periodontitis -segons criteris EM- i baix pes del nadó per edat gestacional (Taula 13). I quan es definia la periodontitis segons els criteris de l'EFP, l'AAP i el WW17 tampoc es van observar diferències significatives en la relació periodontitis *versus* RPM, ni *versus* el baix pes del nadó -per edat gestacional-. (Taulas 14,15,16)

		<b>Periodontitis (EM)</b>				OR (95% CI)	(p)
		No		Si			
		n	(%)	n	(%)		
<b>Baix Pes/Edat Gest.</b>	No	115	95,0	6	5,0	2,22	0,181
	Si	21	87,5	3	12,5		

**Taula 13.** Relació entre malaltia periodontal segons classificació EM vs. Baix Pes al Néixer -per edat gestacional-.

		<b>Periodontitis (EFP)</b>				OR (95% CI)	(p)
		No		Si			
		n	(%)	n	(%)		
<b>Grup</b>	Control	46	53,5	40	46,5	1,73	0,075
	Cas	24	40,0	36	60,0		
<b>RPM</b>	No	43	47,3	48	52,7	0,93	0,482
	Si	27	49,1	28	50,9		
<b>Baix Pes/Edat Gest.</b>	No	111	91,7	10	8,3	2,22	0,181
	Si	20	83,3	4	16,7		

**Taula 14.** Relació entre malaltia periodontal segons classificació de l'European Federation of Periodontology vs. Part Preterme, Ruptura Prematura de Membranes i Baix Pes al Néixer -per edat gestacional-.

		Periodontitis (AAP)				OR (95% CI)	(p)
		No		Si			
		n	(%)	n	(%)		
<b>Grup</b>	Control	54	62,8	32	37,2		
	Cas	28	46,7	32	53,3	1,93	<b>0.039</b>
<b>RPM</b>	No	51	56,0	40	44,0		
	Si	31	56,4	24	43,6	0,98	0,554
<b>Baix Pes/Edat Gest.</b>	No	116	95,9	5	4,1		
	Si	22	91,7	2	8,3	2,11	0,327

**Taula 15.** Relació entre malaltia periodontal segons classificació de l'American Academy of Periodontology vs. Part Preterme, Ruptura Prematura de Membranes i Baix Pes al Néixer -per edat gestacional-.

		Periodontitis (WW17)				OR (95% CI)	(p)
		No		Si			
		n	(%)	n	(%)		
<b>Grup</b>	Control	53	61,6	33	38,4		
	Cas	28	46,7	32	53,3	1,84	0.053
<b>RPM</b>	No	50	54,9	41	45,1		
	Si	31	56,4	24	43,6	0,94	0,503
<b>Baix Pes/Edat Gest.</b>	No	68	56,2	53	43,8		
	Si	13	54,2	11	45,8	1,09	0,514

**Taula 16.** Relació entre malaltia periodontal segons classificació del World Workshop 17 vs. Part Preterme, Ruptura Prematura de Membranes i Baix Pes al Néixer -per edat gestacional-.

En el subgrup casos (Preterme), es va comparar el baix pes -tenint en compte l'edat gestacional- versus la periodontitis materna amb criteris d'EM=3-4. Vàrem observar que el baix pes al néixer -ajustat a l'edat gestacional- era més freqüent quan hi havia periodontitis materna (32,1%) que en les mares periodontalment

sanes (12.5%), però aquestes diferències no foren significatives ( $p=0.065$  OR=2).  
(Taula 17)

		Periodontitis (EM)		OR (95% CI)	(p)
		No	Si		
		n (%)	n (%)		
<b>Baix Pes (prematur)</b>	No	28 87,5	19 67,9	3,32	0.065
	Si	4 12,5	9 32,1		

Taula 17. Comparació del baix pes segons l'edat gestacional amb la malaltia periodontal.

Finalment també es va realitzar un model de regressió logística, on la variable predictora era presentar periodontitis materna -segons EM- i la variable resposta era el part preterme, a més d'altres variables considerades factors de risc per la prematuritat. Un cop totes analitzades, la periodontitis segons els criteris diagnòstics d'EM, seguia tenint un efecte molt significatiu en la probabilitat de tenir un part prematur, fins i tot en un model corregit per la resta de variables -factors de confusió- també relacionades amb la prematuritat, (OR=8.75,  $p<0.001$ ). Aquestes altres variables, en el model de regressió obtingut, no foren significatives. (Taula 18)

	OR	I.C. 95% per a		(p)
		Inferior	Superior	
<i>EM</i>	8,754	2,872	26,682	<b>0,000*</b>
<b>Nivell Estudis</b>	0,548	0,261	1,148	0,111
<b>IMC</b>	0,915	0,818	1,023	0,120
<b>HTA</b>	1,643	0,392	6,897	0,497
<b>Tabac</b>	1,965	0,383	10,092	0,418
<b>Alcohol</b>	0,706	0,024	20,411	0,839

**Taula 18.** Model de regressió logística amb altres variables relacionades amb prematuritat.  
\*p<0,05

Per concloure els resultats del nostre treball, assenyalarem que de les 22 placentes estudiades, únicament 3 van presentar algun tipus de inflamació: 2 subcorionitis i 1 corioamnionitis. S'observà que les dues placentes afectes de

## 6. DISCUSSIÓ

---





## 6. DISCUSSIÓ.

La malaltia periodontal és una infecció crònica produïda per bacteries que proliferen dins el solc gingival. La gingivitis és la forma més lleu d'aquesta malaltia i sol afectar un alt percentatge de dones embarassades. Així, en aquestes gestants, la geniva està més edematosa. Les variacions hormonals provocades per l'embaràs promouen canvis a nivell del teixit gingival, produint un augment de la permeabilitat vascular i una subseqüent inflamació amb presència de placa bacteriana.<sup>(56)</sup> Els estudis més recents estableixen la prevalença de l'anomenada gingivitis gestacional al voltant del 38-49%.<sup>(65)</sup> En aquest sentit, a la nostra mostra, més de la meitat de gestants presentava algun grau de gingivitis.

També s'han observat canvis en la composició bacteriana del *biofilm* subgingival, amb el creixement de periodontopatògens i s'han proposat dos possibles mecanismes que explicarien aquesta modificació en la composició del *biofilm*: i) la via directa, indica que l'increment hormonal promouria el sobrecreixement de determinades espècies periodontopatògenes, augmentant la inflamació gingival; ii) la via indirecta, ho relaciona més amb canvis en els teixits gingivals, afavorits també per les variacions hormonals, transformant-los en un ambient més propici al sobrecreixement bacterià.<sup>(65)</sup> De fet, alguns estudis assenyalen que els patògens detectats amb major freqüència en gestants amb malaltia periodontal activa van ser la *Porphyromonas gingivalis* (36%), *Eikenella corrodens* (28%), *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* i *Campylobacter rectus* (26%)<sup>(66,67)</sup>

La periodontitis activa és una infecció bacteriana que comporta una inflamació crònica dels teixits periodontals més profunds. Aquesta es caracteritza pel sagnat al sondatge, la formació de bosses periodontals amb destrucció del teixit connectiu, i reabsorció òssia alveolar.

Els efectes directes del patògens bacterians i/o els seus productes sobre el periodonci indueixen la resposta inflamatòria inicial típica que comporta edema i sagnat gingival. Els efectes indirectes dels bacteris involucren predominantment processos destructius mediat per l'hoste. En la periodontitis la destrucció tissular és majoritàriament conseqüència de la reacció del sistema defensiu de l'hoste mitjançant l'activació de monòcits, limfòcits, fibroblasts i altres cèl·lules. A més a més, els lipopolisacàrids bacterians (LPS) estimulen la producció tant de citocines catabòliques com de mediadors inflamatoris. <sup>(68)</sup> Així doncs, la resposta inflamatòria crònica que es produeix a nivell periodontal és un procés complex que implica cèl·lules immunes i les seves molècules secretades. Actualment està provat que les citocines proinflamatòries produïdes localment pels teixits periodontals i les cèl·lules immunes inflamatòries contribueixen a la progressió de la periodontitis, assenyalant-les com a biomarcadors de la pròpia malaltia periodontal. <sup>(69)</sup> Recentment alguns investigadors han trobat majors concentracions d'àcid siàlic en la saliva de pacients amb periodontitis activa. De fet, l'àcid siàlic és un reactant de fase aguda i en aquests treballs s'apunta la utilitat d'aquest biomarcador per determinar brots d'activitat inflamatòria de la malaltia periodontal. <sup>(70)</sup>

Per altra banda una de les dificultats a l'hora d'enregistrar els paràmetres clínics periodontals, és l'heterogeneïtat de criteris existents per definir la pròpia periodontitis.

En el nostre estudi, aplicant els criteris més restrictius *EM* de Gomes-Filho, un 25,3% de la mostra presentava periodontitis en el moment de l'exploració. Convé assenyalar que aquest percentatge coincideix amb les dades de prevalença de periodontitis en població general del nostre entorn i dins aquesta franja d'edat, que se situa en el 25,4%. <sup>(71)</sup> En canvi, en la nostra mostra, aquest valor s'incrementava notablement al canviar els criteris que defineixen la pròpia periodontitis; així doncs a l'aplicar la classificació de la *EFP* la prevalença fou del 52,1%, del 43,8% amb l'*AAP*, i del 44,5% amb *WW17*.

Els resultats de la majoria d'investigacions, també realitzades en àrees industrialitzades, estimen una prevalença de la malaltia periodontal en dones embarassades del 20-50%.<sup>(2-4)</sup>

És important assenyalar que, de totes les classificacions utilitzades per definir i gradar la pròpia periodontitis únicament la de Gomes-Filho - *Exposure Measurement-* (EM) té en compte el sagnat gingival. En un estudi realitzat per Novák et al. sobre 77 gestants amb part preterme i 165 amb part a terme van concloure que la inflamació periodontal materna, estava representada particularment pel sagnat al sondatge. De fet aquest pot ser considerat un indicador d'activitat de la malaltia i va estar més associat tant al part prematur com al baix pes al néixer. En aquell mateix treball, en les dones amb més sagnat al sondatge periodontal el percentatge ajustat de probabilitats per al baix pes al néixer fou 2,28 vegades major ( $p=0,003$ ). En el mateix sentit era més probable que tinguessin part preterme, amb una taxa de 2,02 vegades més alta ( $p=0,01$ ).<sup>(72)</sup> En el nostre estudi també vam observar que hi va haver major sagnat al sondatge periodontal en les gestants -casos- que van tenir un part preterme, tot i que les diferències no van ser significatives. Tal i com s'ha indicat en la patogènia de la periodontitis, el sagnat al sondatge és un signe clínic que ens confirma la ulceració de l'epiteli de la bossa periodontal, permetent així el pas del seu contingut nociu al torrent circulatori. També es va veure que les mares amb parts preterme presentaven valors de l'índex de placa de Silness & Løe més alts, és a dir tenien major acúmul de placa bacteriana ( $p=0,020$ ). En un treball realitzat al Regne Unit on es valorava la presència de placa, mitjançant un sistema de fluorescència, en dones amb risc de part preterme i ho comparaven amb un grup control, van concloure de manera similar al nostre estudi, que hi ha més presència de placa en les pacients amb risc de part prematur.<sup>(73)</sup>

La malaltia periodontal s'ha associat amb varies patologies sistèmiques com la malaltia cardiovascular i la diabetis. Pel que fa a les complicacions de l'embaràs,

la periodontitis s'ha correlacionat amb adversitats com: part preterme, ruptura prematura de membranes, baix pes al néixer i pre-eclampsia.

En referència a la prematuritat cal subratllar que la OMS estima que cada any neixen uns 15 milions de nens prematurs en el món i aquesta xifra segueix augmentant. D'altra banda, la taxa de naixements prematurs oscil·la, segons el país, entre el 5% i el 18% dels nadons. En el nostre entorn, i segons dades de l'Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT), el percentatge de parts prematurs l'any 2016 era del 6,3%. Però en canvi, en el nostre hospital que està considerat un centre de referència per a gestants de risc, aquest percentatge s'incrementa fins el 15,4%. Hi ha força estudis similars al nostre -amb els criteris EM- que també observen una relació entre la periodontitis i el part preterme. No obstant, en altres estudis com el de Krüger et al. (2019) no van trobar associació significativa ni amb el part preterme ni amb el baix pes al néixer. (74)

Altrament en una recent revisió sistemàtica realitzada l'any 2019, d'un total de 20 articles, 12 (60%) observaven una associació positiva entre la periodontitis materna i el part preterme. En aquesta revisió però, es remarca com a punt feble que en els estudis revisats hi hagi molta variabilitat en els criteris diagnòstics de la pròpia periodontitis. (75)

És important tenir present que en el nostre entorn, al voltant del 30-35% dels naixements prematurs estan indicats pels facultatius, el 40-45% segueixen el part prematur espontani, i el 25-30% segueixen la ruptura prematura de membranes (RPM).<sup>(40)</sup> En el nostre estudi més de la meitat dels casos que havien patit una RPM, la mare tenia periodontitis -segons criteris *Exposure Measurement EM-* amb una diferència estadísticament significativa. Això contrasta amb l'estudi realitzat per Gesase et al. (2018) desenvolupat a Tanzània on malgrat trobar una certa relació entre la malaltia periodontal i la RPM, aquesta no va arribar a ser significativa. <sup>(12)</sup> De la mateixa manera, Abati et al. (2013) a Itàlia no va trobar cap associació entre la malaltia periodontal i efectes adversos de l'embaràs, incloent-hi la RPM.<sup>(8)</sup> Nabet et al.,(2010) en un estudi multicèntric de

casos-controls realitzat en 1108 dones amb parts preterme i 1094 amb parts a terme que es va fer en 6 centres francesos, va veure que la periodontitis no es va associar amb el naixement espontani preterme, ni amb la ruptura prematura de membranes, ni amb les altres causes. <sup>(9)</sup> En canvi, Radochova et al. (2019) van observar que les dones amb RPM tenien uns índexs de placa, una pèrdua d'inserció i una profunditat de sondatge amb valors més elevats, conclouent que aquestes dones tenien pitjor estat periodontal que les que presentaven embarassos sense complicacions. <sup>(76)</sup>

D'altra banda, en un estudi Euro-Peristat 2015 -*European Perinatal Health report*- on s'analitzaven 31 països, es descriu que Espanya és un dels països amb més nadons amb baix pes, indicant un percentatge del 8,3%. En el nostre àmbit i segons dades de l'IDESCAT, el nombre de naixements amb baix pes a Catalunya l'any 2016 era del 7,5%. Similarment, en el present estudi, aquest baix pes per l'edat gestacional en el percentil 10 fou del 6,5%. En canvi en l'estudi realitzat per Gesase et al. (2018) al nord de Tanzània amb n=1117 embarassades, observaren un 11% de recent nascuts amb baix pes al néixer. En aquell treball, a més a més es va trobar una relació significativa entre la periodontitis de la gestant i el baix pes al néixer. <sup>(12)</sup> Aquests resultats coincideixen parcialment amb els obtinguts per Pozo et al. (2016) on conclouen que la causa del baix pes al néixer és multifactorial -hàbits de consum, factors socials i episodis de infeccions- però que van associats amb la periodontitis i un increment de la expressió en placenta de determinades citocines, entre elles la IL-1 $\beta$ . A nivell periodontal, la IL-1 $\beta$ , és capaç d'activar el quimiotactisme per molècules d'adhesió i promoure tant la destrucció del connectiu com la reabsorció òssia osteoclàstica, afavorint el pas de més mediadors inflamatoris al torrent sanguini fins a la unitat feto-placentaria podent contribuir en la prematuritat.<sup>(51)</sup> En alguns estudis s'ha vist que la IL-1 $\beta$  pot estar involucrada en la patogènesi de la periodontitis, juntament amb altres citocines pro-inflamatòries com la IL-1 $\alpha$  i la IL-6. <sup>(77)</sup>

Un dels objectius del nostre estudi era veure com la variabilitat de criteris existents per definir la pròpia periodontitis podia influir sobre la seva correlació amb la prematuritat. Així doncs vam comparar els registres periodontals obtinguts de cada pacient segons els diferents criteris publicats a la literatura. En aquest sentit, basant-nos en la classificació *EM - Exposure Measurement-* de Gomes-Filho, els nostres resultats principals indiquen que la malaltia periodontal materna és un potencial indicador de risc per al baix pes al néixer, el part preterme i la ruptura prematura de membranes. Però en canvi aquests resultats no són significatius quan s'utilitzen classificacions menys restrictives com la de la *European Federation of Periodontology -EFP-*, *American Academy of Periodontology -AAP-* o del *World Workshop 2017 -WW17-*. Això concorda amb una revisió sistemàtica de 19 articles originals, realitzada l'any 2018, on s'estudiaven possibles fissures en els resultats d'alguns estudis. En aquesta revisió també es va determinar que un punt feble rau en les diferents definicions i criteris utilitzats per definir la pròpia malaltia periodontal. <sup>(78)</sup>

En una revisió sistemàtica realitzada per Madianos et al. l'any 2002, van observar que en els diferents estudis existia una associació significativa entre la periodontitis i el part preterme juntament amb el baix pes al néixer. <sup>(79)</sup>

I en una altra revisió més recent de Daalderop et al. 2018, es descriu que les revisions sistemàtiques amb el menor risc de biaix van demostrar associacions entre la malaltia periodontal i el part prematur (risc relatiu: 1,6), el baix pes en néixer (risc relatiu: 1,7), la preeclàmpsia (odds ratio: 2,2) i el baix pes dels prematurs (risc relatiu: 3,4), conclouent que existeix associació entre la malaltia periodontal i diversos resultats adversos de l'embaràs. <sup>(80)</sup>

Similarment, en un recent meta-anàlisi sobre la relació entre periodontitis i part prematur, Manrique-Corredor et al. (2019) van trobar una associació positiva en el 60% dels estudis. Els autors d'aquesta revisió remarquen que una de les majors limitacions dels estudis seleccionats foren les definicions

heterogènies, inconsistents i desiguals a l'hora de clínicament definir la periodontitis. <sup>(81)</sup>

No obstant això, cada vegada existeix més evidència de que el part preterme està relacionat amb múltiples processos patològics. D'aquests, només la infecció intraamniòtica s'ha atribuït directament com a causa de prematuritat.

Així, en un estudi histològic realitzat per Nadal et al. (2019), sobre 50 placentes de les pacients del treball de Gesase et al., van trobar més corioamnionitis - segons el *Amsterdam Placental Workshop group Consensus Statement*- en els espècimens que provenien de mares amb malaltia periodontal.<sup>(82)</sup> Al nostre estudi, possiblement degut a la poca mostra, en canvi, en les placentes de mares amb parts prematurs no vam trobar una major presència de corioamnionitis ni subcorionitis. En qualsevol cas, la pregunta clau és perquè unes dones desenvolupen una infecció intraamniòtica (IIA) i altres no. Sembla que la resposta estaria en l'ecosistema microbiològic. Per tant, és necessari comprendre l'ecologia microbiana, els factors genètics que controlen la predisposició a la infecció i la resposta inflamatòria, principalment per entendre la interacció entre gens i entorn que causen la predisposició al part preterme. <sup>(83)</sup>

Sobre aquest tema alguns estudis han apuntat que el microbioma placentari difereix en pacients amb part preterme. <sup>(84,85)</sup> Les noves tècniques de seqüenciació massiva i anàlisi metagenòmica han revelat l'existència d'un microbioma matern en una gran varietat d'ubicacions incloent la boca, la vagina, l'intestí, l'úter i la placenta. La hipòtesi de treball es basaria en investigar com aquest microbioma de la mare determinaria alguns resultats adversos de l'embaràs, inclòs el part preterme. <sup>(86,87)</sup> D'altres estudis també han intentat buscar la relació entre les infeccions periodontals i la salut sistèmica examinant si el tractament periodontal contribueix a produir canvis favorables dels nivells de marcadors inflamatoris sistèmics. Així, a partir d'alguns marcadors inflamatoris del sèrum s'ha vist que els pacients que presenten



periodontitis tenen pics elevats d'aquests marcadors, però el tractament periodontal sembla tenir poc efecte en la reducció d'aquests pics. (27)

Tal com s'ha comentat, diversos investigadors coincideixen en que una de les limitacions més importants dels estudis sobre malalties periodontals amb patologies generals i complicacions de l'embaràs és l'heterogeneïtat dels criteris clínics aplicats per definir la condició de periodontitis. (51,87-91)

En aquest sentit el present estudi i el nostre article original recentment publicat, Moncunill-Mira et al., confirmaria aquesta variabilitat.

A més a més, tant l'experiència clínica amb el sondatge periodontal com els criteris emprats per diagnosticar la periodontitis poden fer variar el grau de correlació entre la periodontitis materna i determinades complicacions de l'embaràs. Tot i això, sembla raonable suposar que en els estudis de causalitat, com més restrictius són els criteris de diagnòstic clínic a l'hora de definir la pròpia periodontitis, més ferma és l'associació que s'obté.

En futurs estudis, aquest enfocament estrictament clínic hauria de complementar-se amb anàlisis microbiològiques de patògens periodontals i mediadors inflamatoris derivats de la periodontitis. El fet de poder detectar altres productes biomoleculars característics de la malaltia periodontal també a nivell de la unitat feto-placentaria (sang de cordó/placenta), permetria obtenir uns valors tangibles i objectivables.

## **7. CONCLUSIONS**

---



### 7. CONCLUSIONS.

Donant resposta als objectius plantejats per aquest treball d'investigació, es pot concloure que:

1- Globalment es va observar una associació entre la malaltia periodontal materna i el part preterme.

2- La gingivitis es va detectar en un 54,1% de la mostra i fou similar en ambdós grups casos/controls. En canvi el 25,3% (EM) de les participants presentaren periodontitis, essent aquesta 4 vegades més prevalent en els casos -part preterme- que en els controls -part a terme-.

3- El sagnat al sondatge, indicador de l'activitat inflamatòria de la malaltia periodontal, va ser major en les gestants amb part preterme -casos-. Tot i que per aquesta variable, les diferències no van arribar a ser significatives.

4- L'ús de criteris clínics restrictius a l'hora d'establir el diagnòstic de periodontitis ens permet conferir una major robustesa entre la connexió: periodontitis materna *versus* prematuritat.

5- La prematuritat es va associar de forma significativa amb la malaltia periodontal materna quan s'utilitzaven els criteris més restrictius per definir la pròpia periodontitis.

6- La ruptura prematura de membranes i el baix pes al néixer també es van associar de forma significativa amb la periodontitis segons els criteris EM. Tanmateix, quan s'aplicaven les classificacions EFP, AAP o WW17 es constata una correlació positiva malgrat no ser estadísticament significativa.



7- Els resultats de l'estudi confereixen consistència a les hipòtesis alternatives principals formulades com a base del desenvolupament d'aquest treball d'investigació. S'ha pogut demostrar que la patologia periodontal crònica i activa de la gestant està associada a determinades complicacions en l'embaràs.

8- Finalment i fent atenció a les anteriors conclusions suggerim, per mitjà de l'Aula Pediàtrica i l'Institut de Recerca al *Campus* de Sant Joan de Déu de la UB, impulsar activitats formatives d'odontologia hospitalària i medicina periodontal adreçades a professionals de l'àrea materno-infantil



## 8. ANNEX

---





## 8. ANNEX.

### I. Full de informació i consentiment de l'estudi.



**ESTUDIO PARTO PRETÉRMINO / ENFERMEDAD PERIODONTAL**

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

TÍTULO DEL ESTUDIO: **Estudio de la enfermedad periodontal materna asociada al parto pretérmino.**  
SERVICIOS: Odontología y Obstetricia  
CENTRO: **Hospital Sant Joan de Déu. UB**

Nos dirigimos a Usted para informarle sobre el estudio al que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica "Institut de Recerca" del Hospital Universitario Sant Joan de Déu-Universitat de Barcelona

**PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que en cualquier momento puede retirar el consentimiento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

**DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

Pretendemos estudiar si a lo largo del embarazo algunos gérmenes/microbios de la boca son capaces de llegar al torrente circulatorio, a través del surco gingival/bolsa periodontal, y colonizar la placenta. Durante su ingreso en el hospital, un facultativo DENTISTA del servicio de odontología llevará a cabo una SIMPLE EXPLORACIÓN BUCODENTAL, PRESTANDO ESPECIAL ATENCIÓN A SUS ENCIAS. Registrará algunos parámetros gingivales/periodontales y DE FORMA NO INVASIVA e INDOLORA tomará con unas tiras de papel algunas muestras del fluido crevicular gingival. Finalmente las muestras serán analizadas por el servicio de microbiología molecular. Algunas muestras se podrán guardar en el Biobanco de nuestro hospital, para futuros estudios dentro de esta línea de investigación.

**BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:**

Tanto si usted ha sido incluida en el grupo de partos a término como en el grupo de partos pretérmino/prematuro, participar en el estudio le permitirá:

- Conocer su propio estado de salud bucodental y sobretodo el grado de infección/inflamación de sus encías.
- Además, en caso de que lo necesite, será asesorada para poder controlar su enfermedad gingival/periodontal.

**CONFIDENCIALIDAD:**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

El acceso a su información personal quedará restringido los facultativos colaboradores del estudio y al Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació per la Recerca Sant Joan de Déu.

**OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:**

No habrá ningún tipo de compensación económica por participar en el estudio.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

*Figura 15a.*

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**La enfermedad periodontal materna asociada al parto pretérmino.**

Durante los últimos años se han investigado las posibles relaciones entre la enfermedad periodontal de mujeres embarazadas y algunas de las principales complicaciones gestacionales.

Con este estudio pretendemos analizar si a lo largo del embarazo algunos gérmenes/microbios de la boca son capaces de llegar al torrente circulatorio, a través del surco gingival/bolsa periodontal, y colonizar la placenta. Todo ello nos permitirá investigar la posible afectación sistémica de la periodontitis.

Participar en este estudio y someterse a una exploración de sus encías no le comportará molestias ni tendrá ningún coste económico para usted.

Sra. \_\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_

Manifiesto voluntariamente que:

He sido informada del procedimiento del estudio por el equipo médico y acepto voluntariamente mi participación. La información me ha sido dada de forma comprensible y mis preguntas han sido contestadas.

Firma facultativo

Firma paciente

Dr./Dra. \_\_\_\_\_

Núm. H<sup>º</sup>C: \_\_\_\_\_

Las imágenes intraorales que se obtengan durante la toma de muestras pueden ser utilizadas en tareas de docencia y de investigación.  
(MARQUE SU ELECCIÓN CON EL SÍMBOLO X)

SI

NO

Barcelona, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

*Figura 15b*

## II. Formulari dades pacient.



		
Data _____	Història Clínica N° _____	Participant N° _____
Edat: _____	O Cas	O Control
=====		
Estat Civil _____	Nivell d'estudis _____	Paritat _____
Altura _____	Pes _____	Pressió Arterial _____
Fumadora abans o durant embaràs	(cigarrets/dia)	_____
Consum alcohol abans o durant embaràs (g/dia)		_____
Consum altres drogues abans o durant embaràs (tipus)		_____
Índex de massa corporal durant embaràs		_____
Control prenatal	O Si	O No _____
Antecedents de part preterme	O Si	O No _____
Antecedents de nadó amb baix pes	O Si	O No _____
Antecedents de ruptura prematura de membranes	O Si	O No _____
Antecedents de preeclàmpsia	O Si	O No _____
Antecedents d'eclàmpsia	O Si	O No _____
<u>Resultats de laboratori:</u>		
1. HIV(+) TEST	O Si	O No _____
2. TEST MALATIA VENÉREA	O SI	O NO _____
3. TOXOPLASMOSI	O SI	O NO _____
4. ANÀLISI ORINA	O SI	O NO _____
5. HEMOGLOBINA	O SI	O NO _____
6. GLUCOSA	O SI	O NO _____
7. GRUP SANGUINI I FACTOR Rh		_____
8. Antecedent tractament farmacològic durant embaràs:		_____
		_____
9. ALTRES:		_____

Figura 16a

Troballes Materno/Fetals:

1. Nadó sexe:            O Masculí        O Femení        O Nascut Mort
2. Gestació al part (en setmanes) \_\_\_\_\_
3. Ruptura prematura de membranes (presència de líquid vaginal)  
\_\_\_\_\_
4. Pes al naixement \_\_\_\_\_
5. Preeclàmpsia (pressió arterial 140/90 o superior - proteïnúria)  
\_\_\_\_\_
6. Eclàmpsia (convulsions) \_\_\_\_\_
7. Tipus de part        O vaginal        O cesària        O Fòrceps

*Figura 16b*

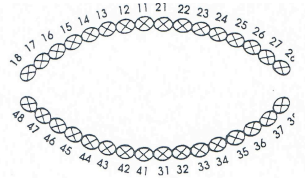
Exploració bucodental/periodontal:

Total dents: \_\_\_\_ Raspallat: O Mai/ocasional O 1/24h O 2/24 O 3/24

Colutoris: O SI \_\_\_\_\_ O NO

Tractament Periodontal darrers 6 mesos: O SI \_\_\_\_\_ O NO

**Índex de placa bacteriana de Silness & Løe**



0 – No hi ha placa

1 – Placa que es detecta al passar la sonda

2 – Placa moderada i visible

3 – Placa abundant,

cobreix >1/3 gingival superfície de la corona

ÍndexPuntuació: \_\_\_\_\_

**Salut periodontal:**

Gingivitis: O SI \_\_\_\_\_ O NO


O Lleu \_\_\_\_\_ O Moderada \_\_\_\_\_ O Severa


Periodontitis: O SI \_\_\_\_\_ O NO

O Lleu \_\_\_\_\_ O Moderada \_\_\_\_\_ O Severa

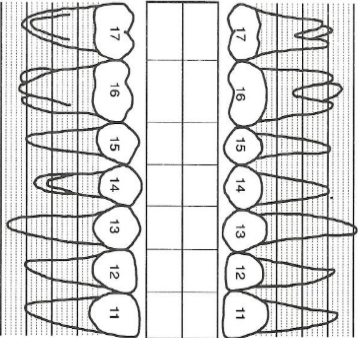
- O EM1 (1 dent -> CAL≥3mm)
- O EM2 (1 dent -> Prof.Sondatge≥4mm)
- O EM3 (4 dents-> Prof.Sondatge≥4mm  
CAL≥3mm)
- O EM4 (4 dents-> Prof.Sondatge≥4mm  
CAL≥3mm + Sagnat)

*Figura 16c*

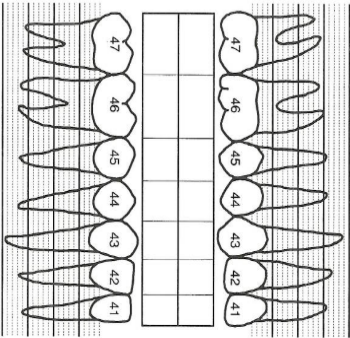




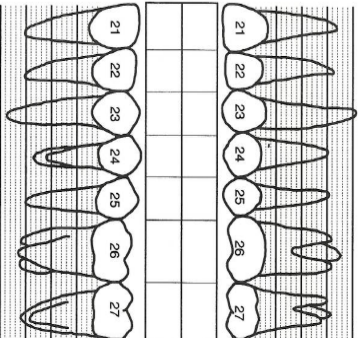
**Vestibular**  
**Palati**



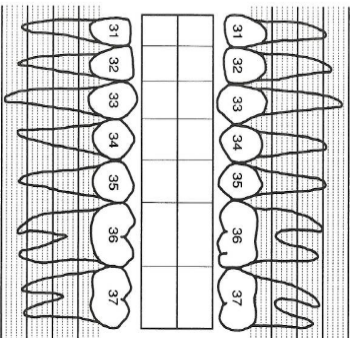
**Vestibular**  
**Lingual**  
**Vestibular**



**Vestibular**



**Vestibular**



**Profunditat de Sondatge**

PARTICIPANT

DATA

INDEX PUNTUACIÓ

EXAMINADOR

Figura 16d

### III. Document d'acceptació del manuscrit titulat:

*“Do the clinical criteria used to diagnose periodontitis affect the association with prematurity?”*

Autors: Moncunill-Mira et al.



The image shows a screenshot of an email notification from Springer. At the top left is the Springer logo. The header reads "Springer: My Publication" and the date is "21.10.2020". A link "visit us at [springer.com](https://www.springer.com)" is in the top right. The main heading is "Important Announcement". The body of the email starts with "Dear Author," followed by "Thank you for publishing with Springer. This message is to let you know that your article". A bulleted list contains:

- Article title: Do the clinical criteria used to diagnose periodontitis affect the association with prematurity?
- DOI: 10.1007/s10266-020-00562-4

The email concludes with: "has gone into production. Before we can send you your proofs, we have to ask you to provide some additional information. Please go to the following website (you may need to copy and paste the URL into your browser): <https://www.springer.com/home?SGWID=0-0-1003-0-0&aqlid=4165600&checkval=152214b5eaa86ad3d043babacc7b0026>".


### IV. Article original d'aquest estudi publicat a la revista: Odontology(Q2).

Moncunill-Mira, J., Brunet-Llobet, L., Cuadras, D., Lorente-Colomé N.,Pascal R, Rovira C.,Nadal A., Miranda-Rius J. Do the clinical criteria used to diagnose periodontitis affect the association with prematurity?. *Odontology* (2020).  
<https://doi.org/10.1007/s10266-020-00562-4>





# Do the clinical criteria used to diagnose periodontitis affect the association with prematurity?

Jordi Moncunill-Mira<sup>1,2</sup> · Lluís Brunet-Llobet<sup>1,2</sup> · Daniel Cuadras<sup>3</sup> · Núria Lorente-Colomé<sup>4</sup> · Rosalia Pascal<sup>4</sup> · Carlota Rovira<sup>5</sup> · Alfons Nadal<sup>6</sup> · Jaume Miranda-Rius<sup>1,2,7</sup> 

Received: 3 July 2020 / Accepted: 18 October 2020  
© The Society of The Nippon Dental University 2020

## Abstract

In recent years, several studies have examined the possible relationship between periodontal disease in pregnant women and preterm birth. One of the difficulties facing these studies is the heterogeneity of the clinical criteria used to define periodontitis. The aim of this cross-sectional study was to determine the degree of association between maternal periodontitis and preterm birth according to different consensus definitions of periodontal disease. In a study of 146 mothers (60 with preterm births and 86 with term deliveries) at the Sant Joan de Déu Maternal and Children's Hospital in Barcelona, a periodontal examination was carried out within 2 days of birth and the presence of periodontal disease was evaluated using the main clinical classifications published in the literature. The prevalence of periodontitis ranged from 25.4 to 52.1%, depending on the criteria used for its definition. Using the most restrictive criteria, pregnant women with periodontitis had a higher risk of preterm birth (OR: 7.49;  $p < 0.001$ ) and premature rupture of membranes (OR: 2.49;  $p = 0.017$ ). Premature infants born to mothers with periodontitis presented a tendency toward low weight, adjusted for gestational age (OR: 3.32;  $p = 0.065$ ). Our findings suggest that the association between periodontitis and preterm birth is influenced by the definitions of periodontitis used.

**Keywords** Clinical diagnosis · Periodontitis · Gingivitis · Epidemiology · Premature birth

---

✉ Jaume Miranda-Rius  
jmiranda-rius@ub.edu

Jordi Moncunill-Mira  
jmoncunill@sjdhospitalbarcelona.org

Lluís Brunet-Llobet  
lbrunet@sjdhospitalbarcelona.org

Daniel Cuadras  
dcuadras@fsjd.org

Núria Lorente-Colomé  
nlorente@sjdhospitalbarcelona.org

Rosalía Pascal  
rpascal@sjdhospitalbarcelona.org

Carlota Rovira  
crovira@sjdhospitalbarcelona.org

Alfons Nadal  
anadal@clinic.cat

<sup>1</sup> Department of Dentistry, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Hospital Dentistry, Clinical Orthodontics and Periodontal Medicine Research Group (HDCORPEMrg), Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD), Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Statistics Unit, Fundació Sant Joan de Déu (FSJD), Barcelona, Spain

<sup>4</sup> BCNatal-Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, Hospital Sant Joan de Déu - University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>5</sup> Department of Pathology, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>6</sup> Department of Pathology, Hospital Clínic, Agust Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>7</sup> Department of Odontostomatology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Feixa Llarga, s/n, L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain

## Introduction

The association between periodontitis and cardiovascular disease, diabetes mellitus and certain adverse pregnancy outcomes has been extensively investigated in the literature [1]. Applying the criteria of causality described by Bradford Hill (1965), numerous studies have indicated a possible correlation between the presence of periodontal disease in pregnant women and some of the major gestational complications, such as preterm birth (PB) or low birth weight (LBW). Active periodontal disease during pregnancy favors the spread through the bloodstream of bacteria and inflammatory mediators from the oral cavity to the fetoplacental unit [2–5].

A growing body of evidence has attributed PB to multiple pathological processes. Among them, only intra-amniotic infection has been identified as a direct cause of PB. Periodontitis may in fact be involved in this infection, since the bacteria that cause it have been detected in the amniotic fluid. If this is the case, it would explain the dispersion of pathogens from the periodontal pockets via the bloodstream and their spread across the placenta [5–10]. However, the results obtained so far regarding the risk of association between PB and periodontitis are controversial. The lack of clarity may be due, in part, to the use of different diagnostic criteria to define periodontal disease; in general, the clinical diagnosis is based on the assessment of the presence and extent of periodontal pockets, clinical attachment loss (CAL) and the amount of alveolar bone loss, or a combination of these factors. In a recent meta-analysis (2019) assessing the association between periodontitis and preterm birth, Manrique-Corredor et al. found a positive relationship in 60% of studies. The authors identified inconsistent and dissimilar definitions of periodontitis as the most important limitations [11].

Expert groups from the European Federation of Periodontology (EFP) in 2005 and the American Academy of Periodontology (AAP) in 2007 proposed definitions of the condition. Although the two groups applied the same criteria, there are some differences in relation to their categorization of severe periodontitis. [12, 13].

At the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions (WW17), the definitions and classifications of periodontitis currently in use were debated, and the problems with regard to reaching agreement on the diagnostic criteria were recognized. It was acknowledged that, despite many years of research, periodontal diseases had been classified using a range of clinical criteria which in some cases were not sufficiently accurate [14] (Fig. 1).

The same workshop established that a patient has periodontitis if: (i) interdental CAL is detectable in  $\geq 2$

EM (Gomes-Filho et al.)	
1	$\geq 1$ site with CAL $\geq 3$ mm
2	$\geq 1$ site with PD $\geq 4$ mm
3	$\geq 4$ teeth with $\geq 1$ site with PD $\geq 4$ mm and CAL $\geq 3$ mm
4	$\geq 4$ teeth with $\geq 1$ site with PD $\geq 4$ mm and CAL $\geq 3$ mm + bleeding
EFP (European Federation of Periodontology)	
Incipient	Proximal CAL $\geq 3$ mm in $\geq 2$ non-adjacent teeth
Severe	Proximal CAL $\geq 5$ mm in $\geq 30\%$ of teeth
AAP (American Academy of Periodontology)	
Moderate	CAL $\geq 4$ mm in $\geq 2$ interproximal sites or PD $\geq 5$ mm in $\geq 2$ interproximal sites
Severe	CAL $\geq 6$ mm in $\geq 2$ interproximal sites and PD $\geq 5$ mm in $\geq 1$ interproximal sites
WW17 (World Workshop 2017)	
	Interdental CAL at $\geq 2$ non-adjacent teeth or
	Buccal or oral CAL $\geq 3$ mm with pocketing $> 3$ mm at $\geq 2$ teeth

**Fig. 1** Diagnostic clinical criteria for periodontitis. CAL clinical attachment loss, PD probing depth

non-adjacent teeth or (ii) buccal/oral CAL  $\geq 3$  mm with pocketing  $> 3$  mm is detectable in  $\geq 2$  teeth. Based on the pathophysiology, three clearly distinct forms of the condition have been identified: necrotizing periodontitis, periodontitis as a direct manifestation of systemic diseases, and periodontitis whose presentation and aggressiveness can be classified by stage and grade [15]. Significantly, then, the prevalence of periodontitis may vary depending on the population studied and the definition used. In the present study, in addition to the definitions of the EFP, the AAP and the WW17, we used the more restrictive classification described by Gomes-Filho et al., which includes a greater number of affected teeth and allows their grading in the clinical setting [16] (Fig. 1).

Against this background, the aim of the present study was to determine the degree of association between maternal periodontal disease and preterm birth, taking into account the different criteria used to diagnose periodontitis.

## Materials and methods

A cross-sectional study was carried out at the Maternal and Children's University Hospital of Sant Joan de Déu in Barcelona, from February 2018 to July 2019. All the participants had followed the pregnancy monitoring protocol in place

in our health region. This protocol implements preventive activities and promotes the health of pregnant women and future newborns. It is applied throughout the public health network in our setting and uses screening tools to detect mental health problems at an early stage, and improves the detection of drug or alcohol use and gender violence, which may affect the pregnant woman at this especially vulnerable stage of life. The project was evaluated and approved by the ethics and clinical research committee of the Sant Joan de Déu Foundation (Internal code: PIC: 26-18).

### Inclusion and exclusion criteria

Single pregnancies of mothers aged between 18 and 46 years who had given birth between 28 and 42 weeks of gestation were included. The birth was considered as a term delivery (TD) when it occurred between 37 and 42 weeks of gestation and as preterm birth (PB) if it occurred between 28 and up to 37 weeks.

Multiple pregnancies were excluded, as were any infectious processes other than periodontitis, patients with diabetes, and those who had taken antibiotics, anti-inflammatory drugs, or corticosteroids during pregnancy. Women with fewer than 20 teeth and those who had received periodontal treatment in the year prior to the study were also excluded. In addition, all study participants were required to sign informed consent documentation before delivery.

### Variables studied

All socio-demographic and medical variables of the pregnant women were recorded in a questionnaire, as were their histories of childbirth and other pregnancies (i.e., smoking, alcohol consumption, illicit drug use, high cholesterol levels, hypertension or preeclampsia). Tooth brushing, dental prosthesis and the use of mouth wash were included in our data checklist. Term or preterm birth and low birth weight (LBW) were recorded [17].

In the dental examination, oral health habits were recorded and a complete periodontal examination was performed during the first 2 days of the postpartum by a single observer with previous experience in periodontics. Intra-examiner calibration was performed before the start of the study. This examiner was unaware of the mother's gestational condition (PB/TD) at the time of the examination. The calibration stage was overseen by a periodontist and a senior investigator, who carried out several consecutive sessions with the same participants in order to guarantee the reproducibility of all the clinical measures (intra-examiner kappa 81.5%).

A standard periodontal probe (Michigan 8/11, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) was used and the probing depth of all teeth (which included six measures for each tooth) was

recorded, as well as gingival recession and bleeding on probing. Bleeding on probing was assessed at the six sites where probing depth was determined and deemed positive if it occurred within 15 s after probing.

The degree of gingivitis was recorded using the Löe and Silness gingival index: (0) no inflammation; (1) mild inflammation: slight color change and little change in texture; (2) moderate inflammation: reddening, edema and moderate overgrowth as well as bleeding when pressure applied; (3) severe inflammation: marked reddening and swelling; tendency toward spontaneous hemorrhage; ulceration [18].

We applied the criteria of periodontal disease defined by Gomes-Filho et al., according to the four types of exposure measurement (EM) used: EM1 when there was at least one site with CAL 3 mm, EM2 when there was at least one site with a probing depth 4 mm, EM3 if there were at least four teeth with one or more sites with a probing depth 4 mm and with CAL  $\geq$  3 mm in the same site, and EM4 if at least four teeth were observed with one or more sites with probing depth 4 mm, with CAL  $\geq$  3 mm in the same site and the presence of bleeding on probing. Based on their results, for our study values of EM3 and EM4 were taken to indicate periodontitis [16, 19–21]. We also used the consensus definition of periodontitis developed by the EFP (EFP/2005) and the AAP (AAP/2007) in addition to the definition proposed in 2017 by the WW17 [12, 13, 15] (Fig. 1). In all of them, including the EM criteria, we excluded teeth with caries, fractures, endodontic problems and trauma.

In parallel, we performed a histological analysis of several placentas which were analyzed for strictly toxicological reasons and as part of the internal protocol in place at the obstetrics service. In double-blind mode, two pathologists analyzed the presence and degree of chorioamnionitis, according to the classification of the Amsterdam Placental Workshop Group Consensus, to determine an association between adverse pregnancy outcomes and maternal periodontitis [22].

### Sample size and statistical analysis

At our hospital, the number of preterm deliveries accounts for 15.4% of the 3200 annual deliveries. It is estimated that between 20 and 50% of pregnant women in industrialized areas present periodontal disease. Based on a literature search, and also on previous clinical studies carried out by our group, we assumed the prevalence of periodontal disease in pregnant women with preterm delivery to be 30%, and in pregnant women with term delivery at term we assumed it to be 10%. Thus, to reach 80% statistical power to detect intergroup differences of this prevalence, using a one-sided Chi-square test with 5% significance level, the minimum sample size necessary for each group is 49 participants, which was plausible to reach according to our annual numbers.

Comparisons between groups of quantitative variables were carried out using the Student's *t* test and the Mann–Whitney test for normal and non-normal distributions, respectively. The comparison of the frequencies of categorical variables between the PB group and TD group was established using the Chi-squared test or Fisher's exact test. A multivariate logistic regression analysis was performed to explore the association of periodontitis with prematurity, while including other risk factors as potential confounders, i.e.: level of education, body mass index (BMI), blood pressure, smoking and alcohol. Results with  $p < 0.05$  were considered statistically significant. SPSS 23.0 (IBM Corp.; Armonk, NY) was used for all statistical analysis.

The percentage of low birth weight for gestational age was assessed by calculating the percentile; birth weight was defined as low when it was below the 10th percentile.

## Results

Initially 150 participants were recruited, but 4 were eventually excluded due to missing medical data. Thus, the final sample comprised 146 pregnant women, 60 of whom had presented preterm birth and 86 a term delivery, with a mean age of 31.7 years (range 18–45 years).

More than half were between 26 and 35 years old. As regards schooling, 53.4% of participants had completed secondary school, 39.7% university and 6.9% primary school. Other data recorded, including marital status, body mass index or toxic habits, are shown in Table 1. The differences between the groups for these values were not statistically significant. In all, 56.8% of the women were primiparous and 34.2% secundiparous. Only 10% presented high blood pressure (values  $> 140$  mmHg or  $> 90$  mmHg). The majority of deliveries were spontaneous (78.1%), 13.7% were forceps assisted, and the remaining 8.2% were by cesarean section.

As regards oral hygiene habits, 81.5% of participants brushed their teeth two or three times a day, 16.4% once and 2.1% never or only occasionally. On oral examination, 54.1% had varying degrees of gingivitis (22.6% mild, 24% moderate and 7.5% severe). Gingival bleeding on probing was found in 21.9% of the sample ( $n = 32$ ); it was slightly more frequent in mothers of PB babies than in TD group, although the differences were not statistically significant ( $p = 0.290$ , OR = 1.35) (Tables 2, 3).

Using the EM criteria, 25.4% of the overall sample presented periodontitis. The rates were considerably higher with the other indices: 52.1% with the EFP criteria, 43.8% with the AAP criteria, and 44.5% according to WW17 (Table 2). Using the EM values, 46.7% of the PB group presented periodontitis compared with 10.5% of the TD group, a statistically significant difference ( $p < 0.01$ ); using the EFP ( $p = 0.108$ ), AAP ( $p = 0.053$ ), and WW17 ( $p = 0.074$ )

**Table 1** Characteristics of study participants. Overall description of the sample

Variable	<i>n</i> (%)	Control <i>n</i> (%)	Case <i>n</i> (%)	<i>p</i> value
Age (years)				
≤ 25	26 (17.8)	14 (16.3)	12 (20.0)	0.844
26–35	78 (53.4)	47 (54.7)	31 (51.7)	
≥ 36	42 (28.8)	25 (29.0)	17 (28.3)	
Level of education				
Primary education	8 (6.9)	1 (1.5)	7 (14.0)	0.021*
High school	62 (53.4)	35 (53.0)	27 (54.0)	
University	46 (39.7)	30 (45.5)	16 (32.0)	
Marital status				
Married/couple	86 (90.5)	49 (94.2)	37 (86.0)	0.175
Single mother	9 (9.5)	3 (5.8)	6 (14.0)	
Number of living children				
0	83 (56.8)	52 (60.5)	31 (51.7)	0.291
1	50 (34.2)	29 (33.7)	21 (35.0)	
2	6 (4.1)	2 (2.3)	4 (6.7)	
3	4 (2.7)	2 (2.3)	2 (3.3)	
4	3 (2.1)	1 (1.2)	2 (3.3)	
Body mass index (BMI)				
Underweight (< 18.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.135
Normal (18.5–24.9)	32 (21.9)	16 (18.6)	16 (26.7)	
Overweight (25–29.9)	74 (50.7)	41 (47.7)	33 (55.0)	
Obese (> 30)	40 (27.4)	29 (33.7)	11 (18.3)	
Blood pressure				
Normal	131 (89.7)	73 (84.9)	58 (96.7)	0.562
High	15 (10.3)	13 (15.1)	2 (3.3)	
Alcohol consumption				
No	142 (97.3)	83 (96.5)	59 (98.3)	0.507
Yes	4 (2.7)	3 (3.5)	1 (1.7)	
Tobacco consumption				
No	122 (83.6)	76 (88.4)	46 (76.7)	0.060
Yes	24 (16.4)	10 (11.6)	14 (23.3)	
Type of delivery				
Vaginal	114 (78.1)	69 (80.2)	45 (75.0)	0.000*
Forceps	20 (13.7)	17 (19.8)	3 (5.0)	
Cesarean	12 (8.2)	0 (0)	12 (20.0)	
Tooth brushing				
3 times a day	44 (30.1)	28 (32.5)	16 (26.7)	0.730
Twice a day	75 (51.4)	43 (50.0)	32 (53.3)	
Once a day	24 (16.4)	14 (16.3)	10 (16.7)	
Occasionally/never	3 (2.1)	1 (1.2)	2 (3.3)	

\* $p < 0.05$

criteria, rates of periodontitis were also higher in mothers of premature children, but the differences only reached significance when the AAP criteria were applied (Table 3).

Other adverse events included premature rupture of membranes (PROM) which occurred in 37.7% of the

**Table 2** Characteristics of the study participants. Periodontal description of the sample

Variable	<i>n</i> (%)	Control <i>n</i> (%)	Case <i>n</i> (%)	<i>p</i> value
Gingivitis				
No	67 (45.9)	41 (47.7)	26 (43.3)	0.020*
Mild	33 (22.6)	21 (24.4)	12 (20.0)	
Moderate	35 (24)	21 (24.4)	14 (23.3)	
Severe	11 (7.5)	3 (3.5)	8 (13.3)	
Gingival bleeding				
Yes	32 (21.9)	17 (19.8)	15 (25.0)	0.452
No	114 (78.1)	69 (80.2)	45 (75.0)	
EM				
1 (according to Noack et al.) [23]	60 (41.1)	41 (47.7)	19 (31.7)	0.000*
2 (according to Hujuel et al.) [24]	49 (36.6)	36 (41.9)	13 (21.7)	
3 (according to López et al.) [25, 26]	28 (19.2)	8 (9.3)	20 (33.3)	
4 (according to Gomes-Filho et al.) [16]	9 (6.2)	1 (1.2)	8 (13.3)	
EFP				
No	70 (47.9)	46 (53.5)	24 (40.0)	0.108
Incipient	62 (42.5)	35 (40.7)	27 (45.0)	
Severe	14 (9.6)	5 (5.8)	9 (15.0)	
AAP				
No	82 (56.2)	54 (63.9)	28 (46.7)	0.053
Moderate	57 (39)	29 (32.6)	28 (46.7)	
Severe	7 (4.8)	3 (3.5)	4 (6.7)	
WW17				
No	81 (55.5)	53 (61.6)	28 (46.7)	0.074
Yes	65 (44.5)	33 (38.4)	32 (53.3)	

\**p* < 0.05

sample ( $n = 55$ ) and low birth weight (LBW) ( $\leq 2500$  g), recorded in 28.1% ( $n = 41$ ). Periodontitis was recorded in 54.1% of mothers with PROM and in 51.4% of mothers with LBW children; the differences with respect to those without these adverse events were significant ( $p = 0.017$ ) ( $p < 0.001$ ) (Table 4). Thus, with regard to adverse pregnancy outcomes, women with periodontitis according to the EM criteria had a higher risk of presenting PB (OR: 7.49), LBW newborn (OR: 4.13) and PROM (OR: 2.49). In addition, a logistic regression model was carried out according to EM criteria adjusted for potential confounder variables (level of education, BMI, high blood pressure, smoking, alcohol), and maternal periodontitis was maintained as the main risk factor for PB (OR 8.75, 95% CI 2.87–26.7) (Table 4).

Correlating low birth weight with gestational age, 16.6% ( $n = 24$ ) of the total sample had LBW compared with 21.7% ( $n = 13$ ) of premature babies. Relating LBW adjusted for gestational age with periodontitis in the mothers in the PB group, this event was more frequent in mothers with periodontitis (32.1%), although the differences did not reach significance ( $p = 0.065$ , OR = 3.32) (Table 5).

Of the 22 placentas studied (14 PB and 8 TD), only three presented some type of inflammation: two presented subchorionitis and one chorioamnionitis. Both mothers with placentas with subchorionitis presented periodontitis according to EM criteria.

## Discussion

During pregnancy, significant alterations are known to occur in the gums. The increase in vascular permeability, especially in the presence of bacterial plaque, leads to gingivitis, the mildest form of periodontal disease [27]. In addition to these vascular alterations, changes in the immune system to allow tolerance of the fetus may also influence the periodontium, reducing its resistance to bacterial aggression [28]. Changes are also observed in the bacterial composition of the biofilm, with the growth of certain species of periodontopathogens. All these physiological events are directly related to the increase in gingival inflammation; this may explain why more than half of the pregnant women in our sample had some degree of gingivitis, and indeed other

**Table 3** Evaluation of gingival bleeding according to group and relation between periodontal disease (according to the different classifications) and preterm birth

Variable	Control		Case		OR (95% CI)	p value
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
<b>Gingival bleeding</b>						
No	69 (80.2)	45 (75)				
Yes	17 (19.8)	15 (25)	1.35 (0.6–3.0)		0.290	
<b>Periodontitis</b>						
<b>EM</b>						
No	77 (89.5)	32 (53.3)				
Yes	9 (10.5)	28 (46.7)	7.49 (3.2–17.6)		<0.001*	
<b>EFP</b>						
No	46 (53.5)	24 (40)				
Yes	40 (46.5)	36 (60)	1.73 (0.9–3.4)		0.075	
<b>AAP</b>						
No	54 (62.8)	28 (46.7)				
Yes	32 (37.2)	32 (53.3)	1.93 (1.0–3.8)		0.039*	
<b>WW17</b>						
No	53 (61.6)	28 (46.7)				
Yes	33 (38.4)	32 (53.3)	1.84 (0.9–3.6)		0.053	

EM Exposure Measurement de Gomes-Filho, EFP European Federation of Periodontology, AAP American Academy of Periodontology, WW17 World Workshop of 2017

Odds ratio with a confidence interval of 95%

\* $p < 0.05$

**Table 4** Logistic regression model according to EM criteria adjusted for potential confounder variables

	OR	C.I. 95% for OR		p value
		Lower	Upper	
EM (EM3 and EM4)	8.754	2.872	26.682	0.000*
Level of education	0.548	0.261	1.148	0.111
Body mass index	0.915	0.818	1.023	0.120
High blood pressure	1.643	0.392	6.897	0.497
Smoking	1.965	0.383	10.092	0.418
Alcohol	0.706	0.024	20.411	0.839

\* $p < 0.05$

authors have recorded gingivitis in between 30 and 75% of this population [28].

In the literature, the prevalence of periodontitis in pregnant women in industrialized regions is estimated to be between 20 and 50%. In our sample, the rate was 25.4% according to Gomes-Filho et al.'s EM criteria, but higher if the AAP, EFP and WW17 criteria were applied [1, 3, 29]. The heterogeneity of the criteria used for the clinical diagnosis of periodontitis is a controversial issue that may lead to errors when examining relations between periodontal disease and specific systemic pathologies. Nevertheless,

**Table 5** Relation between periodontal disease (according to the EM classification) and preterm birth, preterm premature rupture of membranes, and low birth weight

Adverse events	Periodontitis (EM)		OR (95% CI)	p value
	No	Yes		
<b>Group/PB</b>				
TD	77 (70.6)	9 (24.3)	7.49 (3.2–17.6)	
PB	32 (29.4)	28 (75.7)		<0.001*
<b>PROM</b>				
No	74 (67.9)	17 (45.9)	2.49 (1.2–5.3)	
Yes	35 (32.1)	20 (54.1)		0.017*
<b>LBW</b>				
No	86 (79.6)	18 (48.6)	4.13 (1.9–9.1)	
Yes	22 (20.4)	19 (51.4)		0.000*
<b>LBW<sup>(a)</sup> premature</b>				
No	28 (87.5)	19 (67.9)	3.32 (0.9–12.3)	
Yes	4 (12.5)	9 (32.1)		0.065

TD term delivery, PB preterm birth, PROM preterm premature rupture of membranes, LBW low birth weight

<sup>a</sup>LBW adjusted for gestational age (percentile < 10)

\* $p < 0.05$

it appears clear that the more restrictive the criterion for defining periodontal disease, the lower is the frequency of this disease [16]. In our study, we used Gomes-Filho et al.'s exposure measurements (EM) criteria for the definition of periodontitis which, in our view, are the most restrictive: for instance, the EM criteria require four affected teeth, while the WW17 criteria require only two. The EM criteria also attach particular importance to bleeding on probing as an indication of active periodontal disease [30]. Besides, the EM gradation facilitates recording; it applies a set of criteria which were carefully assessed and chosen by Gomes-Filho et al. based on previous studies carried out by other researchers [16].

Periodontitis has been associated with adverse pregnancy outcomes such as low birth weight, preterm birth, premature rupture of membranes and preeclampsia. In addition, periodontal bacteria have been isolated in the amniotic fluid in pregnant women, and certain periodontopathogens have been associated with adverse pregnancy outcomes [27, 31, 32]. In a sample of 57 placentas, Blanc et al. found a greater presence of *Fusobacterium Nucleatum* in placentas of mothers with periodontitis and in premature or low weight births [5]. In a recent review Vander Haar et al. found that this bacterium is also associated with adverse pregnancy results [33].

The combination of the spread of bacteria through the bloodstream and of inflammatory mediators originating in

periodontal tissues appears to be the mechanism that eventually compromises the fetoplacental unit, and is a risk factor for certain adverse pregnancy outcomes [34].

The WHO estimates that some 15 million premature children are born every year in the world and this figure continues to rise. About 30–35% of premature births are indicated for medical or obstetric complications, 40–45% are spontaneous, and 25–30% are due to PROM [35, 36]. In this regard, the results of this study indicate that maternal periodontitis defined according to the EM and AAP criteria is a potential risk indicator for PB and PROM; however, this is not the case if the criteria of EFP or WW17 are applied. In a sample of 84 cases and 345 controls, Martínez de Tejada et al.'s study in Switzerland compared cases of periodontitis defined according to the criteria of the American and European consensuses. These authors concluded that early preterm delivery was associated with periodontitis when the AAP definitions are used, but that the European definitions proved inadequate for the study population because of the lack of discriminatory power [37]. In the study by Gesase et al. in Tanzania, with a sample of 1117 participants and a prevalence of periodontal disease of 14.2%, the authors concluded that maternal periodontal disease is a potential independent risk factor for preeclampsia (OR: 4.12), low birth weight (OR: 2.41) and preterm birth (OR: 2.32) [38]. In that study, no association with PROM was observed, in agreement with Abati et al.'s study of 230 premature babies and 520 controls in Italy [2]. In a multicenter case–control study comprising 1108 women with preterm births and 1094 with term deliveries at six centers in France, Nabet et al. did not find a correlation between periodontitis and any adverse pregnancy outcome [39]; however, Radochova et al. found that women with PROM had higher plaque indices and higher values for CAL and probing depth, and concluded that pregnant women with PROM had poorer periodontal health than women with uncomplicated pregnancies [40]. In contrast, in the study by Krüger et al. the authors observed that periodontal state and the presence of generalized periodontitis was not associated with adverse pregnancy results [41]

A systematic review by Madianos et al. remarked a significant association between periodontitis and preterm birth along with low birth weight [42]. More recently, Daalderop et al. also showed associations between periodontal disease and PB (RR: 1.6), LBW (RR: 1.7), preeclampsia (OR: 2.2) and preterm LBW (RR: 3.4). In that study, the estimated population-attributable fractions for periodontitis were 5–38% for preterm birth, 6–41% for low birth weight, and 10–55% for preeclampsia [43]. These results coincide with some of our findings; in the present study, pregnant women suffering from periodontitis according to EM criteria presented a higher risk of adverse pregnancy outcomes: PB

(OR: 7.49), preterm LBW (OR: 4.13), and PROM (OR: 2.49).

In preterm delivery, the involvement of epidemiological factors and certain demographic and behavioral characteristics and obstetric history is well known [8, 15]. In our study population, in addition to periodontal disease, other potential confounder variables were taken into account and adjusted accordingly. Nevertheless, maternal periodontitis remained as the main risk factor for PB.

In a study of 96 pregnant women, Moreu et al. took periodontal records during the first, second and third trimesters and concluded that periodontal disease was a risk factor for newborn LBW (OR 1st trimester: 0.81; OR 2nd trimester: 1.08; OR 3rd trimester: 1.99) [44]. In the present study, LBW was previously adjusted for the corresponding gestational age in the 10th percentile, and was found to be 16.6% for the overall sample. Therefore, although periodontitis was a potential risk indicator for LBW in our sample, after adjusting for gestational age the results for this adverse outcome were not statistically significant.

In 2009, Katz et al. detected *Porphyromonas gingivalis* antigens in normal and asymptomatic human placenta. The authors indicated that *P. gingivalis* bacteremia spreads to the placenta and that disease occurs when there was a change in the overall host–microbe balance, much as in periodontal disease [45]. In addition, a study conducted by Nadal et al. of 50 placentas included in the study by Gesase et al. found a higher presence of chorioamnionitis (defined according to the Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement) in patients presenting periodontal disease [46]. In our sample, however, we did not find an increased presence of chorioamnionitis or subchorionitis in the placentas of mothers with premature births.

Therefore, the key question is why some women develop an intra-amniotic infection and others do not. It seems that the answer is related to the microbiological ecosystem. This means that we need to examine the microbial ecology and the genetic factors that control the predisposition to infection and the inflammatory response, to understand the interactions between genes and the environment that predispose to preterm birth [47]. It has been observed that the placental microbiome differs in patients with PB [48, 49]. The new techniques of mass sequencing and metagenomic analysis have revealed the existence of a maternal microbiome in a wide variety of locations including the mouth, vagina, bowel, womb and even the placenta, and have shown that this microbiome determines pregnancy outcomes, including PB [50, 51]. In future studies, the clinical assessment of maternal periodontitis and prematurity should probably be complemented with microbiological analyses of periodontal pathogens and inflammatory mediators, characteristic of periodontal disease. The aim should be to detect other

biomolecular products derived from periodontitis, in the fetus (umbilical cord blood) or placenta.

Several researchers agree that one of the most important limitations of studies relating periodontal disease to pregnancy complications is the heterogeneity of the clinical criteria applied to define the condition [9, 32, 52] and the present study underlines this variability. Clinical experience with periodontal probing and with the criteria used to diagnose periodontitis may alter the correlation rate between maternal periodontitis and certain adverse pregnancy outcomes. However, it seems reasonable to assume that in correlational research, the more restrictive the clinical diagnosis criteria when defining periodontal disease, the more robust is the association obtained.

**Acknowledgements** The authors are grateful to Dr Rivera-Baró, Dr Tobella-Camps and Dr Aznar-Gómez, members of the Hospital Dentistry, Clinical Orthodontics and Periodontal Medicine Research Group at the Sant Joan de Déu Hospital Research Institute, for their generous assistance. Likewise, we express special gratitude to the nursing and midwifery staff of the maternity department. The authors also thank Michael Maudsley, an expert in scientific English, for editing the manuscript.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors have no conflicts of interest to declare.

## References

- Beck JD, Papanou PN, Philips KH, Offenbacher S. Periodontal medicine: 100 years of progress. *J Dent Res.* 2019;98(10):1053–62. <https://doi.org/10.1177/0022034519846113>.
- Abati S, Villa A, Cetin I, Dessole S, Lugliè PF, Strohmeier L, Ottolenghi L, Campus GG. Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes: a multicentric epidemiologic study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(4):369–72.
- Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, McKaig RG, Jared HL, Mauriello SM, Auten RL Jr, Herbert WN, Beck JD. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):164–74.
- Williams CE, Davenport ES, Sterne JA, Sivapathasundaram V, Fearn JM, Curtis MA. Mechanisms of risk in preterm low-birth-weight infants. *Periodontol.* 2000;2000(23):142–50.
- 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.
- Pozo E, Mesa F, Ikram MH, et al. Preterm birth and/or low birth weight are associated with periodontal disease and the increased placental immunohistochemical expression of inflammatory markers. *Histol Histopathol.* 2016;31:231–7.
- Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S170–180.
- Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(1):12–9.
- Puertas A, Magan-Fernández A, Blanc V, Revelles L, O'Valle F, Pozo E, León R, Mesa F. Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;28:1–6.
- Figuero E, Han YW, Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: mechanisms. *Periodontol.* 2000;2020(83):175–88.
- Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quezada JA, Gil-Guillen VF, Carratala-Munuera C. Maternal periodontitis and preterm birth: systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019;47(3):243–51. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12450>.
- Tonetti MS, Claffey N, European Workshop in Periodontology Group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2005;32(Suppl 6):210–3.
- Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78:1387–99.
- Papanou PN, et al. Periodontitis: consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the classification of Periodontal and Peri-implant diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018;45(Suppl 20):s162–70.
- Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.* 2018;45(Suppl20):S149–61.
- Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJC, dos Santos CAST, Soledade KR, Magalhães MA, de Azevedo ACO, Trindade SC, Vianna MIP, de Passos SJ, Cerqueira EMM. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J Clin Periodontol.* 2007;34:957–63.
- Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, et al. Low birth weight: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine.* 2017;35(48):6492–500. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.049>.
- Löe H, Silnes J. Periodontal disease in pregnancy (I). Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533–51.
- de Pinho AM, Borges CM, de Abreu MH, Ferreira EEF, Vargas AM. Impact of periodontal disease on the quality of life of diabetics based on different clinical diagnostic criteria. *Int J Dent.* 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/986412>.
- Vivares-Builes AM, Rangel-Rincón LJ, Botero JE, Agudelo-Suárez AA. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2017.07.006>.
- Gomes-Filho IS, Sarmento VA, Cerqueira EMM, Sampaio FP, Rosing CK, Vianna MIP. Periodontal disease clinical diagnosis criteria. *J Brasil Clín Odontol Integr Saúde Bucal Coletiva.* 2005;9:88–9 ((in Portuguese)).
- Khong TY, Mooney EE, Ariel I et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions. Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 698–713
- Noack B, Klingenberg J, Weigelt J, Hoffman T. Periodontal status and preterm low birth weight: a case control study. *J Periodontal Res.* 2005;40:339–45.
- Hujoel PP, Lydon-Rochelle M, Robertson PB, del Aguila M. Cessation of periodontal care during pregnancy: effect on infant birthweight. *Eur J Oral Sci.* 2006;114:2–7.
- López NJ, Smith PC, Gutiérrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res.* 2002a;81:58–63.
- López NJ, Smith PC, Gutiérrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with



- periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2002b;73:911–24.
27. Canakci V, Canakci CF, Ildirim A, Ingec M, Eltas A, Erturk A. Periodontal disease increase the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. *J Clin Periodontol.* 2007;34:639–45.
  28. Barak S, Oettinger-Barak O, Oettinger M, Machtei E, Peled M, Ohel G. Common oral manifestations during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58(9):624–8.
  29. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25:134–44.
  30. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S9–16.
  31. Santa Cruz I, Herrera D, Martin C, Herrero A, Sanz M. Association between periodontal status and pre-term and/or low-birth weight in Spain: clinical and microbiological parameters. *J Periodont Res.* 2013;48:443–51.
  32. Chopra A, Radhakrishnan R, Sharma M. *Porphyromonas gingivalis* and adverse pregnancy outcomes: a review on its intricate pathogenic mechanisms. *Crit Rev Microbiol.* 2020;46(2):213–36. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1747392>.
  33. Vander Haar EL, So J, Gyamfi-Bannerman C, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* and adverse pregnancy outcomes: Epidemiological and mechanistic evidence. *Anaerobe.* 2018;50:55–9. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.01.008>.
  34. Kim M-A, Lee BS, Park Y-W, Seo K. Serum markers for prediction of spontaneous preterm delivery in preterm labour: markers for prediction of preterm delivery. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(7):773–80.
  35. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol.* 1991;77:343–7.
  36. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10:S2. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>.
  37. Martínez de Tejada B, Gayet-Ageron A, Combescurie C, Irion O, Baehni P. Association between early preterm birth and periodontitis according to USA and European consensus definitions. *J Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2012;25(11):2160–6.
  38. Gesase N, Miranda-Rius J, Brunet-Llobet LI, Lahor-Soler E, Mahande MJ, Masenga G. The association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes in Northern Tanzania: a cross-sectional study. *Afr Health Sci.* 2018;18(3):601–11.
  39. Nabet C, Lelong N, Colombier ML, Sixou M, Musset AM, Goffinet F, Kaminski M; Epipap Group. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study. *J Clin Periodontol.* 2010;37(1):37–45. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01503>.
  40. Radochova V, Stepan M, Kacerovska Musilova I, Slezak R, Vescicik P, Menon R, Jacobsson B, Kacerovsky M. Association between periodontal disease and preterm prelabour rupture of membranes. *J Clin Periodontol.* 2019;46:189–96.
  41. Krüger MSDM, Casarin RP, Pinto GDS, et al. Maternal periodontal disease and adverse perinatal outcomes: is there an association? A hospital-based case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(20):3401–7. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1464554>.
  42. Madianos PN, Bobetsis GA, Kinane DF. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? *J Clin Periodontol.* 2002;29(Suppl. 3):22–36.
  43. Daalderop A, Wieland BV, Tomsin K, Reyes L, Kramer BW, Vanterpool SF, Been JV. Periodontal disease and pregnancy outcomes: overview of systematic reviews. *JDR Clin Transl Res.* 2018;3(1):10–27.
  44. Moreu G, Tellez L, Gonzalez-Jaranay M. Relationship between maternal periodontal disease and low-birth-weight pre-term infants. *J Clin Periodontol.* 2005;32:622–7.
  45. Katz J, Chegini N, Shiverick KT, Lamont RJ. Localization of *P. gingivalis* in preterm delivery placenta. *J Dent Res.* 2009;88(6):575–8.
  46. Nadal A, Miranda-Rius J, Brunet-Llobet LI, Blanc V, Lahor-Soler E, Gesease N, León R, Masenga G. Maternal periodontal disease is associated with high grade/high stage chorioamnionitis. A cross-sectional analysis in Northern Tanzania. *Reprod Sci.* 2019;26(Sup.1):267.
  47. Gómez LM, Sammel MD, Appleby DH, Elovitz MA, Baldwin DA, Jeffcoat MK, Macones GA, Parry S. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(4):386.e1-6.
  48. McDonagh S, Maidji E, Ma W, Chang HT, Fisher S, Pereira L. Viral and bacterial pathogens at the maternal-fetal interface. *J Infect Dis.* 2004;190(4):826–34.
  49. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237–65.
  50. Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU, Jacobsson B, Preterm Birth International Collaborative (PREBIC). Maternal microbiome—a pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):94–9.
  51. Park OJ, Yi H, Jeon JH, et al. Pyrosequencing analysis of subgingival microbiota in distinct periodontal conditions. *J Dent Res.* 2015;94:921–7.
  52. Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes-systematic review. *J Clin Periodontol.* 2013;40(Suppl 14):S181-194.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## **9. BIBLIOGRAFIA**

---



### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Periodontal Disease Fact Sheet. American Academy of Periodontology - Perio.org.IL Chicago 2017 <https://www.perio.org/newsroom/periodontal-disease-fact-sheet> (Last accessed Feb 2017).
2. Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol.* 2001; 6(1):164 -74.
3. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, et al. Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;(629):605-15.
4. Agueda A, Ramón JM, Manau C, Guerrero A, Echeverría JJ. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(1):16-22.
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *The Lancet*, June 2012. 9;379(9832):2162-72.
6. Lawn JE, Wilczynska-Ketende K, Cousens SN. Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. *Int J Epidemiol* 2006;35:706-18.
7. H. Torchin, P.-Y. Ancel. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. 2016; 45(10): 1213-1230.
8. Abati S, Villa A, Cetin I, et al. Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes: a multicentric epidemiologic study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(4):369 -72.
9. Nabet C, Lelong N, Colombier ML, et al. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study. *J Clin Periodontol.* 2010; 37(1): 37-45.
10. Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, et al. The role of infection in

- preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001 Jul; 15 Suppl 2:41-56.
11. Williams CE, Davenport ES, Sterne JA, et al. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. *Periodontol 2000.* 2000; 23:142-50.
12. Gesase N, Miranda-Rius J, Brunet-Llobet LL, Lahor-Soler E, Mahande MJ, Masenga G. The association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes in Northern Tanzania: a cross-sectional study. *Afr Health Sci.* 2018; 18(3):601-11.
13. Puertas A, Magan-Fernández A, Blanc V, et al. Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 28: 1-6.
14. Madianos PN, Bobetsis YA & Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol.* 2013; 84(4 Suppl), S170 -80.
15. Shaddox LM, Wiedey J, Calderon NL, et al. Local inflammatory markers and systemic endotoxin in aggressive periodontitis. *J Dent Res* 2011; 90(9): 1140-44.
16. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996; 67(10 Suppl):1103-13.
17. Beck JD, Papapanou PN, Philips KH, Offenbacher S. Periodontal Medicine: 100 Years of Progress. *J Dent Res.* 2019; 98(10):1053-1062. doi:10.1177/0022034519846113.
18. Kim J & Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology.* 2006; 94(1):10 -21.
19. Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma. *Med Clin.* 2017;149(7) :305–309.

20. Tomás I, Camelo-Castillo A, Balsa-Castro C, Castellano A, Novoa L, Mira A. Nuevo modelo de patogenia de la periodontitis crónica: de la enfermedad infecciosa a la disbiosis polimicrobiana. *RCOE*. 2016; 21(3): 131-145.
21. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. 1998. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 25:134-44.
22. Page R.C, Eke P.I. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J. Periodontol*. 2007; 78 (7 suppl.): 1387-1399.
23. Tonetti MS, Claffey N; European Workshop in Periodontology Group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol* 2005;32 Suppl 6:210–213.
24. Tonetti M., Greenwell H., Kornman K. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology* 2018; 89: S159-S172
25. Armitage GC. (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology* 4, 1-6.
26. Offenbacher S, Beck JD. Changing paradigms in the oral disease-systemic disease relationship. *J Periodontol*. 2014; 85(6):761-4
27. Zekeridou A., Mombelli A., Cancela J., Courvoisier D., Giannopoulou C. Systemic inflammatory burden and local inflammation in periodontitis: what is the link between inflammatory biomarkers in serum and gingival crevicular fluid? *Clin Exp Dent Res*. 2019; 5:128–135.
28. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Ann Periodontol*. 1998; 3:108–20.
29. Monsarrat P, Blaizot A, Kémoun Ph, Ravaud Ph, Nabet C, Sioxiu M, Vergnes JN. Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers. *J Clin Periodontol* 2016; 43 (5), 390-400.

30. Marinovic MA. Inflammation, damage and repair in rheumatic diseases. *Medwave* 2008; 8(6):e502.
31. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (Suppl. 14): S1–S7.
32. Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos*. 1891; 33: 689-713.
33. Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldan S & Progulske- Fox A. Periodontal bacterial invasión and infection: contribution to atherosclerotic pethology. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013: 40 Suppl 14, S30-S50
34. Schenkein HA & Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013: 40 Suppl 14, S51-S69.
35. Arimatsu K, Yamada H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI, Gotoh K, Motooka D, Nakamura S, Jida T & Yamazaki K. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Scientific Reports*. 2014: 4, 4828
36. Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Medical Hypotheses*. 2020; 143,109907.
37. Flavigny L. (2001) *Larousse de los padres. Embarazo, nacimiento, cuidados y educación*. Larousse editorial.
38. Figuero-Ruiz E, Prieto Prieto I, Bascones-Martínez A. Cambios hormonales asociados al embarazo. Afectación gingivo-periodontal. *Avances en Periodoncia* 2006;18(2):101-113.
39. Lattus J (2007) *El parto en obstetricia*. DIBAM, Dirección de Bibliotecas, Archivos y Museos. Departamento de Derechos Intelectuales, N° 162149, 09 de Abril 2007. Registro IBSN, N° 978-956-310-715-9 Cámara Chilena del Libro.

40. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. (2015) *Williams Obstetricia. Trabajo de parto y parto normales*. Madrid. Editorial Médica Panamericana.
41. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol* 1991; 77: 343-47.
42. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1084-91.
43. Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D. *et al* Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 10, S2 (2013). <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>.
44. Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 763-72.
45. Godenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth . *The Lancet* 2008; 371: 75-84.
46. Panagiotis Tsiartas, Marian Kacerovsky, Ivana Musilova, Helena Hornychova, Teresa Cobo, Karin Sävman & Bo Jacobsson. The association between histological chorioamnionitis, funisitis and neonatal outcome in women with preterm prelabor rupture of membranes, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2013 26:13, 1332-1336.
47. Amar S, Han X. The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Med Sci Monit* 2003; 9: RA291-9.
48. Manji KP, Massawe AW & Mgone JM. Birthweight and neonatal outcome at the Muhimbili Medical Centre, Dar es Salaam, Tanzania. *East Afr Med J*. 1998; 75(7):382 -387.
49. Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol*. 1998; 3(1):206 -12.
50. Blanc V, O'Valle F, Pozo E, et al. Oral bacteria in placental tissues:



- increased molecular detection in pregnant periodontitis patients. *Oral Dis.* 2015; 21(7): 905-912.
51. Pozo E, Mesa F, Ikram MH, et al. Preterm birth and/or low birth weight are associated with periodontal disease and the increased placental immunohistochemical expression of inflammatory markers. *Histol Histopathol* 2016; 31:231-37.
52. Vander Haar EL, So J, Gyamfi-Bannerman C, Han YW. Fusobacterium nucleatum and adverse pregnancy outcomes: Epidemiological and mechanistic evidence. *Anaerobe.* 2018; 50:55-59. doi:10.1016/j.anaerobe.2018.01.008
53. Vallcorba Plana N. (2017) Salud periodontal y salud general: la alianza necesaria. Colección Real Academia Europea de Doctores. Barcelona: Ediciones Gráficas Rey. (37-63).
54. Enomoto A, Morikage E, Shimoide T, Matsunaga K, Hamada S. Effectiveness of an Interdisciplinary Medical Hospital Admission Center: The Role of the Dental Section in the Interdisciplinary System for Perioperative Management of Patients Awaiting Surgery. *J.Med.Syst.* 2017 Jun; 41(6):91.
55. Ramirez-Piña J. La importància de la odontologia hospitalària. *Dental Tribune.* Bogotá Colombia. (2019). Recuperat de <https://la.dental-tribune.com/news/la-importancia-de-la-odontologia-hospitalaria/>.
56. Løe H, Silnes J. Periodontal disease in pregnancy (I). Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533-551
57. Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJC, dos Santos CAST, Soledade KR, Magalhães MA, de Azevedo ACO, Trindade SC, Vianna MIP, de S. Passos J, Cerqueira EMM. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J. Clin. Periodontol.* 2007; 34: 957-963
58. Noack B, Klingenberg J, Weigelt J & Hoffman T. Periodontal status and

- preterm low birth weight: a case control study. *Journal of Periodontal Research* 2005; 40: 339-345.
59. Hujoel P. P, Lydon-Rochelle M, Robertson PB & del Aguila M. Cessation of periodontal care during pregnancy: effect on infant birthweight. *European Journal of Oral Sciences*. 2006; 114: 2-7.
60. López, N. J., Smith, P. C. & Gutiérrez, J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *Journal of Dental Research*. 2002;81: 58–63.
61. López, N. J., Smith, P. C. & Gutiérrez, J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized con-trolled trial. *Journal of Periodontology*. 2002;73: 911–924.
62. Gomes-Filho, I. S., Sarmiento, V. A., Cerqueira, E. M. M., Sampaio, F. P., Rosing, C. K. & Vianna, M. I. P. (2005). Periodontal disease clinical diagnosis criteria. (In Portuguese) *Jornal Brasileiro de Clínica Odontológica Integrada e Saúde Bucal Coletiva*. 2005; 9: 88–89.
63. Khong TY et al. Sampling and definitions of Placental Lesions. Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 698.
64. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standars for a Spanish population. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 136(1):20-4.
65. [https://www.sepa.es/web\\_update/wp-content/uploads/2019/05/Informe\\_SaludBucal\\_Embazarada-16.07.32.pdf](https://www.sepa.es/web_update/wp-content/uploads/2019/05/Informe_SaludBucal_Embazarada-16.07.32.pdf)  
Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (SEPA)-Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).
66. Tellapragada C, Eshwara VK, Acharya S, Bhat P, Kamath A, Vishwanath S, et al. Prevalence of Clinical Periodontitis and Putative Periodontal Pathogens among South Indian Pregnant Women. *Int J Microbiol.* 2014; 2014: ID420149.

67. Chopra A, Radhakrishnan R, Sharma M. *Porphyromonas gingivalis* and adverse pregnancy outcomes: a review on its intricate pathogenic mechanisms. *Crit Rev Microbiol.* 2020; 46(2):213-236. doi: 10.1080/1040841X.2020.1747392.
68. Hegde R, Awan H. Effects of periodontal disease on systemic health. *Disease-a-Month.* 2019; 65(6):185-192.
69. Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38 (Suppl 11): 85-105.
70. Hernández-Cedillo A, García-Valdivieso MG, Hernández-Arteaga AC, Patiño-Marin N, Vértiz-Hernández AA, José-Yacamán M, Navarro-Contreras HR. Determination of sialic acid levels by using Surface-enhanced Raman spectroscopy in periodontitis and gingivitis. *Oral diseases.* 2019; 25:1627–1633.
71. König J, Holtfreter B. and Kocher T. Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services -position paper 1. *European Journal of Dental Education.* 2010; 14 (s1): 4-24.
72. Novák T, Németh G, Kozinszky Z, Urbán E, Gorzó I, Radnai M. Could Poor Periodontal Status be a Warning Sign for Worse Pregnancy Outcome? *Oral Health Prev Dent.* 2020; 18: 165–170.
73. Hope CK, Wang Q, Burnside G, Adeyemi A, Quenby S, Smith PW, Higham S, Whitworth M. Assessing the association between oral hygiene and preterm birth by quantitative light-induced fluorescence. *The Scientific World Journal.* 2014; 2014: 374694.
74. Krüger MSDM, Casarin RP, Pinto GDS, et al. Maternal periodontal disease and adverse perinatal outcomes: is there an association? A hospital-based case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(20):3401-3407. doi:10.1080/14767058.2018.1464554

75. Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen VF, Carratala-Munuera C. Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2019; 47:243-251.
76. Radochova V, Stephan M, Kacerovska Musilova I, Slezak R, Vescicik P, Menon R, Jacobsson B, Kacerovsky M. Association between periodontal disease and preterm prelabour rupture of membranes. *J Clin Periodontol.* 2019;46:189–196.
77. Reis C, Da Costa AV, Guimarães JT, et al. Clinical improvement following therapy for periodontitis: association with a decrease in IL-1 and IL-6. *Exp Ther Med.* 2014; 8(1):323–327.
78. Vivares-Builes AM, Rangel.Rincón LJ, Botero JE, Agudelo-Suarez AA. Gaps in knowledge about the association between maternal periodontitis and the adverse obstetric outcomes: an umbrella review. *The Journal of evidence-based dental practice.* 2018; 18(1): 1-27.
79. Madianos PN, Bobetsis GA, Kinane DF. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? *J.Clin. Periodontol* 2002; 29 (Suppl.3): 22-36.
80. Daalderop A., Wieland B.V., Tomsin K., Reyes L.,Kramer B.W.,Vanterpool S.F., and Been J.V. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. *JDR Clinical & Translational Research.* 2018; 3(1): 10-27.
81. Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen VF, Carratala-Munuera C. Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019; 47(3):243-251. doi:10.1111/cdoe.12450
82. Nadal A, Miranda-Rius J, Brunet-Llobet LL, Blanc V, Lahor-Soler E, Gesase N, León R, Masenga G. Maternal periodontal disease is associated with high grade/high stage chorioamnionitis. A cross sectional analysis in

- Northern Tanzania [abstract]. In: the 66th *Annual Meeting of the Society for Reproductive Investigation*; 2019 March 12-16. Paris, France; 2019. Abstract nr 267
83. Gómez LM, Sammel MD, Appleby DH, Elovitz MA, Baldwin DA, Jeffcoat MK, Macones GA, Parry S. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Apr; 202(4):386.e1-6.
84. McDonagh S, Maidji E, Ma W, Chang HT, Fisher S, Pereira L. Viral and bacterial pathogens at the maternal-fetal interface. *J Infect Dis*. 2004; 190(4):826-34.
85. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014; 6(237):237-65.
86. Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU, Jacobsson B; Preterm Birth International Collaborative (PREBIC). Maternal microbiome - A pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016; 21(2):94-9.
87. Park OJ, Yi H, Jeon JH, et al. Pyrosequencing analysis of subgingival microbiota in distinct periodontal conditions. *J Dent Res* 2015; 94:921-7
88. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 Feb; 17(1):12-9.
89. Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes-systematic review. *J Clin Periodontol*. 2013; 40 Suppl 14: S181-94.
90. Martínez de Tejada B, Gayet-Ageron A, Combescure C, et al. Association between early preterm birth and periodontitis according to USA and European consensus definitions. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 25(11): 2160-6.

91. de Pinho AM, Borges CM, de Abreu MH, E Ferreira EF, Vargas AM. Impact of periodontal disease on the quality of life of diabetics based on different clinical diagnostic criteria. *Int.J.Dent.* 2012; 2012: 986412. doi:10.1155/2012/986412.

