

Relación entre enfermedad periodontal, infección bacteriana ascendente y patología placentaria con parto prematuro

Alfredo Ovalle¹, Jorge Gamonal², M Angélica Martínez³, Nora Silva⁴, Elena Kakarieka⁵, Ariel Fuentes¹, Alejandra Chaparro², Marta Gajardo⁴, Rubén León^{6a}, Alexis Ahumada², Carlos Cisternas².

Relationship between periodontal diseases and ascending bacterial infection with preterm delivery

Background: There is an association between periodontal diseases and preterm delivery. **Aim:** To assess the relationship between periodontal diseases, ascending bacterial infection and placental pathology with preterm delivery. **Patients and methods:** A periodontal examination and collection of amniotic fluid and subgingival plaque samples were performed in women with preterm labor with intact membranes, without an evident clinical cause or preterm premature rupture of membranes, without clinical chorioamnionitis or labor and a gestational age between 24 and 34 weeks. Microbial invasion of the amniotic cavity was defined as the presence of a positive amniotic fluid culture. Cervicovaginal infection was defined as a bacterial vaginosis or positive culture of cervix or vagina with a high neutrophil count. Ascending bacterial infection was diagnosed as the microbial invasion of the amniotic cavity by ascending bacteria or cervicovaginal infection. Chorioamnionitis, funisitis or vellositis were diagnosed. **Results:** Fifty-nine women were included: forty-two with preterm labor with intact membranes and seventeen with preterm premature rupture of membranes. The prevalence of periodontal diseases was 93.2%. Microbial invasion of the amniotic fluid was detected in 27.1% of patients. Periodontal pathogenic bacteria were isolated in 18.6% of amniotic fluid samples and 71.2% of subgingival plaque samples. The prevalence of ascending bacterial infection was 83.1% and in 72.9% of women it was associated with periodontal disease. Preterm delivery (<37 weeks) occurred in 64.4% of patients and was significantly associated with generalized periodontal disease and with the association of ascending bacterial infection and periodontal diseases. Patients with preterm delivery and generalized periodontal disease had a higher frequency of chorioamnionitis and funisitis. **Conclusions:** Generalized periodontal disease and its association with ascending bacterial infection are related to preterm delivery and placental markers of bacterial ascending infection (Rev Méd Chile 2009; 137: 504-14).

(Key words: Chorioamnionitis; Obstetric labor, premature; Periodontal diseases)

Recibido el 12 de mayo, 2008. Aceptado el 9 de enero, 2009.

Trabajo financiado por Proyectos de Investigación en Temáticas Nacionales DI 2003.

¹Servicio y Departamento de Obstetricia, Ginecología y Neonatología, Hospital San Borja Arriarán, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ²Departamento de Odontología Conservadora, Facultad Odontología, Universidad de Chile. ³Programa de Microbiología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ⁴Departamento de Patología, Facultad de Odontología, Universidad de Chile. ⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Borja Arriarán. ⁶Departamento de Bioquímica, Facultad de Odontología, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

^aBioquímico

Correspondencia a: Alfredo Ovalle S. Servicio de Obstetricia, Ginecología y Neonatología, Hospital San Borja Arriarán. Santa Rosa 1234, Santiago, Chile. Fax: 56 2 2327565. E mail: aovalle@hotmail.com

El parto prematuro complica actualmente en Estados Unidos de Norteamérica entre 12% y 13% y en Europa y países desarrollados entre 5% y 9% de las gestaciones¹ y es la causa más importante de morbilidad y mortalidad perinatal en todo el mundo^{1,2}. A pesar del conocimiento de los factores de riesgo y de los mecanismos relacionados con el parto prematuro y de la introducción de políticas de salud pública e intervenciones médicas, no se ha podido reducir este resultado adverso del embarazo¹.

La enfermedad periodontal (gingivitis y periodontitis crónica) es uno de los factores de riesgo invocados últimamente para nacimientos prematuros. Se produce por un crecimiento anormal de patógenos periodontales en la placa subgingival, seguido de una respuesta inflamatoria del hospedero. Tanto la bacteria periodontal como la respuesta inmune desencadenada, pueden causar destrucción tisular y pérdida de piezas dentarias³.

La enfermedad periodontal compromete los sitios subgingivales y libera al torrente sanguíneo crónicamente bacterias generalmente anaerobias Gram negativas, productos bacterianos, endotoxinas, lipopolisacáridos y respuesta inflamatoria del hospedero, que diseminados por vía hematogena transplacentaria resultan en infección-inflamación intrauterina y parto prematuro⁴⁻⁶. La embarazada, por los cambios hormonales (estrógeno y progesterona) posee un mayor riesgo de desarrollar esta patología.

La severidad de esta enfermedad depende de la magnitud de la respuesta inflamatoria, principalmente factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 1 y 6, prostaglandina E2 y metaloproteinasas^{7,8}. La mayor respuesta inflamatoria ocurre cuando la periodontitis clínicamente es severa o generalizada y en estos casos el riesgo de parto prematuro es mayor^{6,9-11}.

Inicialmente se encontró que la relación con parto prematuro era independiente de las infecciones genitourinarias y de otros factores de riesgo^{6,12}. Sin embargo, son escasas las publicaciones que se refieren a la asociación entre enfermedad periodontal e infección bacteriana ascendente (IBA) y su relación con parto prematuro.

Los hallazgos patológicos placentarios pueden ayudar a sugerir la participación de enfermedad periodontal o de IBA en el parto prematuro. La corioamnionitis histológica (CH) y la funisitis son

marcadores de IBA aguda y la vellositis, habitualmente lesión crónica, aparece de preferencia en las infecciones transplacentarias¹³⁻¹⁶.

El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre enfermedad periodontal, IBA y patología placentaria, con parto prematuro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de selección de pacientes. Embarazadas entre 24 y 34 semanas de gestación, ingresadas al Hospital Clínico San Borja Arriarán entre mayo de 2004 y diciembre de 2007, con el diagnóstico de trabajo de parto prematuro sin causa clínica evidente, con membranas intactas (MI) o con el diagnóstico de rotura prematura de membranas (RPM), fueron invitadas a participar en este estudio. El Comité de Ética aprobó la realización de este trabajo. Se obtuvo consentimiento informado de cada paciente. La Figura 1 describe el proceso de enrolamiento de pacientes.

La amniocentesis bajo guía ultrasonográfica para obtención de líquido amniótico (LA), la toma de muestras cervicovaginales y de la placa bacteriana subgingival, el diagnóstico clínico de enfermedad periodontal y el envío de placentas a estudio fueron requisitos indispensables de enrolamiento. Se incorporaron sólo pacientes admitidas durante la mañana de los días hábiles, porque los procedimientos descritos y el estudio microbiológico inmediato de LA, cervicovaginal y de la placa bacteriana subgingival realizados antes de administrar antibióticos a la madre, se pudieron hacer exclusivamente en estos horarios.

Se consideró como trabajo de parto prematuro sin causa clínica evidente la presencia de cuatro

Pacientes elegidas	=	595
Pacientes no enroladas	=	532
Pacientes enroladas	=	63
Pacientes excluidas	=	4
Cumplieron criterios de selección	=	59

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes enroladas.

contracciones o más cada 30 min objetivada con monitor por un período de 1 h, además de dilatación cervical de 1 (permeable a 1 dedo) hasta 2 cm o cuello 25 mm o menos de longitud medido por ultrasonografía.

La rotura de membranas fue clínicamente documentada visualizando pérdida evidente de LA a través del orificio cervical con espéculo estéril o empleando la prueba de la nitrazina. La edad gestacional se determinó por historia menstrual confiable o por ultrasonografía realizada antes de las 24 semanas.

Criterios de exclusión. Uso de antibióticos 30 días previos, alergia a la clindamicina o gentamicina, hemorragia genital significativa, desprendimiento de placenta, placenta previa, malformación o muerte fetal, anomalías uterinas, cerclaje cervical, sufrimiento fetal, presencia de dispositivo intrauterino, gestación múltiple, infección ovular clínica (corioamnionitis clínica), síndrome hipertensivo durante el embarazo, colestasia intrahepática, diabetes pre y gestacional, alcoholismo y abuso de drogas, infección extrauterina, incluyendo pielonefritis aguda y restricción del crecimiento fetal intrauterino (< percentil 10 para la edad gestacional)¹⁷.

Estudio microbiológico ginecológico. Se obtuvieron muestras cervicales, vaginales y de LA para estudio microbiológico. La técnica en la toma de muestras y el diagnóstico de bacterias anaerobias facultativas y de anaerobias estrictas, así como el cultivo de micoplasmas urogenitales fueron realizados de acuerdo a métodos previamente descritos¹⁸⁻²⁴ en el Laboratorio de Microbiología, I.C.B.M. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. El diagnóstico de *C trachomatis* se hizo por amplificación de ADN (RPC). El diagnóstico microbiológico de vaginosis bacteriana (VB) se realizó evaluando la tinción de Gram del flujo vaginal según el método propuesto por Nugent y cols²⁵. Invasión microbiana de la cavidad amniótica (IMCA) fue definida por el cultivo positivo del LA²⁶. Infección cervicovaginal (ICV) con: a) VB o b) cultivo positivo para bacteria patógena primaria o bacteria oportunista en cérvix o vagina (excepto *Lactobacillus spp*) asociado con incremento de leucocitos polimorfonucleares sobre 10 por campo al examen microscópico directo (400x)²⁰. Se

consideró como infección bacteriana ascendente (IBA) la presencia de IMCA por bacterias ascendentes o ICV.

Estudio periodontal. Las mediciones clínicas se hicieron en todos los dientes excepto los terceros molares, por investigadores calibrados. Estas mediciones incluyeron: determinación del nivel de inserción clínica (NIC), profundidad al sondaje periodontal (PS), índice de acumulación de la placa bacteriana supragingival (IP) y determinación del porcentaje de sitios con sangrado al sondaje (SS). Se examinaron 6 sitios por cada diente.

Se consideró como enfermedad periodontal, la periodontitis crónica y la gingivitis. El diagnóstico de periodontitis crónica se hizo ocupando criterios internacionales y usando valores de la profundidad del saco/bolsa periodontal y del NIC. La severidad de la periodontitis se estableció con los valores del NIC y PS en leve, moderada y avanzada o severa (a lo menos cinco o seis dientes con sitios con PS ≥ 5 mm, NIC ≥ 3 mm y extensa pérdida de hueso en la radiografía). Se diagnosticó gingivitis con SS $\geq 25\%$ de los sitios, ausencia de saco periodontal y sin pérdida de NIC patológica. La severidad de la gingivitis se midió por el índice gingival (valores numéricos hasta tres): leve (<1), moderado (hasta 2) y severo (>2). Según la extensión la enfermedad periodontal se clasificó en localizada (<30% de sitios comprometidos) o generalizada (>30% de sitios comprometidos)²⁷. Las pacientes no recibieron tratamiento periodontal al momento del examen dental.

Se consideró que no hubo periodontitis crónica ni gingivitis en ausencia de sacos periodontales, sin pérdida de NIC y la existencia de un porcentaje de sitios con SS <25%.

Muestra microbiológica subgingival. Se tomaron dos muestras de la placa bacteriana subgingival de los 4 cuadrantes de la boca, sitios afectados con periodontitis o con gingivitis o sin enfermedad periodontal. Después de aislar con rollos de algodón y de secar con jeringa de aire, se eliminaron los depósitos de tártaro supragingival con curetas tipo Gracey. Luego se colocaron dos conos de papel estéril por 20 s en cada uno de los sitios seleccionados. Los 8 conos correspondientes a los 4 sitios, se ubicaron en un tubo conteniendo

el medio de transporte *Reduced Transport Fluid* (RTF), que se trasladó a 4°C, al Laboratorio de Microbiología, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

Procedimientos microbiológicos periodontales. Las muestras de placa subgingival y de LA, mediante agitación en vortex-mixer fueron dispersadas durante 45 s para posteriormente hacer diluciones seriadas en RTF. Alicuotas de 100 µl de las diluciones apropiadas (10^{-3} , 10^{-4} , y 10^{-5}) se sembraron para aislamiento e identificación de microorganismos según metodología descrita por Slots²⁸. El diagnóstico diferencial se realizó mediante el empleo de galerías comerciales, (BBL Crystal, Becton-Dickinson). Adicionalmente, para ratificar la presencia de los patógenos periodontales se empleó RPC convencional, con *primers* hechos en Bios Chile, de acuerdo a técnicas descritas por Ashimoto y cols²⁸. Estos estudios se hicieron diferidos. Las muestras se guardaron a -20°C.

Para corroborar la identificación, los amplicones se compararon con un banco de datos para la cepa más control positivo y no se secuenciaron.

Se consideró como positivo el cultivo de la placa subgingival cuando el aislamiento bacteriano fue mayor de: *Porphyromonas gingivalis* 1%, *Eikenella corrodens* 1%, *Fusobacterium nucleatum* 5%, *Prevotella intermedia* 2,5%, *Peptostreptococcus micros* 5%, *Veillonella spp* 10% y *Campylobacter rectus* 2%.

Manejo de las pacientes. Todas las embarazadas recibieron dos dosis de betametasona 12 mg IM, cada 24 h y antibióticos: clindamicina 600 mg IV cada 8 h por 48 h y gentamicina 4 mg/kg/día IV en una dosis por 48 h. Luego se continuó con clindamicina 300 mg oral cada 6 h por 5 días y gentamicina 4 mg/kg/día intramuscular en una dosis por 5 días. La utilidad de este esquema está demostrada en publicación anterior de estos autores³⁰. Pacientes con cultivo vaginal positivo para *Streptococcus agalactiae* se trataron con ampicilina o penicilina durante el parto.

Las embarazadas con parto prematuro y MI recibieron fenoterol 0,5 a 3 µg/min IV hasta alcanzar reposo uterino. Se discontinuó con dilatación cervical >3 cms, RPM o infección ovular clínica. Las pacientes que frenaron el parto, se

controlaron en el Policlínico del Alto Riesgo materno perinatal hasta las 37 semanas de gestación.

La gestación se interrumpió por cesárea en presencia de: infección ovular clínica o corioamnionitis clínica (definida según los criterios de Gibbs y cols³¹) cultivo de LA positivo para *S agalactiae*, *N gonorrhoeae*, *H influenzae*, *E coli* o *F nucleatum*, sufrimiento fetal, prolapso de cordón y desprendimiento prematuro de placenta.

En las pacientes con RPM y sin IMCA se mantuvo conducta expectante hasta las 35 semanas completas con monitorización electrónica fetal, perfil biofísico, hemograma, proteína C reactiva y cultivos de LA y endocervical semanales. En estos casos, la vía del parto se escogió de acuerdo a las condiciones obstétricas.

Estudio anátomo-patológico placentario. El examen histopatológico fue realizado según técnicas previamente descritas³², por un sólo patólogo que estuvo ciego a la información clínica y microbiológica.

Marcadores histológicos de infección. Corioamnionitis: presencia de neutrófilos con o sin necrosis, en membranas fetales o placa subcoriónica. Funisitis: inflamación en el cordón umbilical representada por existencia de neutrófilos en la pared de los vasos con o sin compromiso de la gelatina de Wharton. Se asocia con vasoespasmio y trombosis. La corioamnionitis y funisitis son lesiones agudas y marcadores histológicos de infección ascendente. Vellositis: presencia de neutrófilos en capilares fetales y en el estroma de la vellosidad. Intervellositis, perivellositis: presencia de neutrófilos, linfocitos, macrófagos, ocasionalmente eosinófilos y fibrina en el espacio intervellositario¹³⁻¹⁶. Tanto vellositis como intervellositis y perivellositis pueden ser agudas, pero suelen ser crónicas y aparecer de preferencia en las infecciones transplacentarias.

Expresión de resultados. Se estableció la frecuencia de enfermedad periodontal clínica (periodontitis crónica, gingivitis), la extensión (localizada, generalizada), la severidad (leve, moderada, avanzada o severa); la frecuencia de infección bacteriana ascendente (ICV, IMCA) y la asociación entre enfermedad periodontal e infección bacteriana ascendente.

Se describieron las diferentes bacterias aisladas del LA y cervicovaginales, así como los patógenos periodontales aislados del LA y de la placa bacteriana subgingival.

Se estableció la relación entre enfermedad periodontal, IBA y parto prematuro (<36,6 semanas) y su expresión en los marcadores histológicos placentarios.

Estadística. Se usaron la prueba de chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher en la comparación de proporciones y t de Student o prueba de Mann-Whitney en la comparación de variables continuas, según correspondiese. Un valor de p <0,05 fue considerado significativo.

RESULTADOS

Características de la población. En este estudio de cohorte se enrolaron 59 pacientes. Se excluyeron 4 pacientes: dos casos de parto prematuro con MI sin estudio periodontal, un caso con RPM y falla en la obtención de LA y un caso con RPM y malformación fetal.

En la Tabla 1 se describen las características generales de la población.

Enfermedad periodontal. En la Tabla 2 se describe frecuencia, extensión y severidad de la enferme-

dad periodontal y su asociación con infección bacteriana ascendente (IBA). La frecuencia de la serie fue 93,2% (55/59).

Microbiología. Se presenta en la Tabla 3. El 27,1% (16/59) de las pacientes tuvo invasión microbiana cavidad amniótica (IMCA) (9 casos con bacterias periodontales, 5 con bacterias ascendentes y 2 con asociación entre estos dos tipos de bacterias) y 83,1% (49/59) presentaron infección cervicovaginal (ICV) (incluye 16 casos de IMCA con ICV). La IBA fue 83,1% [(49/59) incluye 7 casos de IMCA con bacterias ascendentes]. VB fue 23,7% (14/59). No hubo IMCA ni ICV en 16,9% (10/59) de los casos. En 18,6% (11/59) el cultivo de LA fue positivo para odontopatógenos y en 13,6% (8/59) para P gingivalis. El 71,2% de las pacientes (42/59) tuvieron cultivo positivo para patógenos periodontales en placa subgingival y 52,5% (31/59) para P gingivalis. En todos los casos con cultivo positivo en LA para bacterias periodontales, se aisló similar microorganismo en la placa subgingival. En 13 pacientes con enfermedad periodontal clínica, los cultivos en este sitio fueron negativos. En 7 de ellas las muestras se tomaron entre 24 y 72 h después de iniciado el tratamiento antibiótico.

Parto prematuro. Menor de 37 semanas ocurrió en 64,4% (38/59). Se asoció significativamente con enfermedad periodontal generalizada 82,1% (23/

Tabla 1. Características de las pacientes con trabajo de parto prematuro o con rotura prematura de membranas

n = 59	
Edad materna (años)	
Media (DS)	26,0 (7,69)
Rango	16 - 44
Paridad	
Primípara	29 (49,2%)
Multípara	30 (50,8%)
Edad gestacional ingreso (s)	
Media (DS)	30,7 (5,4)
Rango	25,4-34
Casos	
Con membranas intactas	42 (71,2%)
Con RPM	17 (28,8%)

RPM, rotura prematura de membranas.

Tabla 2. Enfermedad periodontal en pacientes con trabajo de parto prematuro o con rotura prematura de membranas

Enfermedad periodontal clínica		
Periodontitis crónica	38/59	(64,4%)
Gingivitis	17/59	(28,8%)
Sin enfermedad periodontal	4/59	(6,8%)
Extensión enfermedad periodontal		
Localizada	27/55	(49,1%)
Generalizada	28/55	(50,9%)
Severidad enfermedad periodontal		
Leve	37/55	(67,3%)
Moderada	13/55	(23,6%)
Avanzada	5/55	(9,1%)
Enfermedad periodontal clínica e infección ascendente		
Enfermedad periodontal e infección ascendente presentes	43/59	(72,9%)
Enfermedad periodontal presente, infección ascendente ausente	12/59	(20,3%)
Infección ascendente presente, enfermedad periodontal ausente	3/59	(5,1%)
Enfermedad periodontal e infección ascendente ausentes	1/59	(1,7%)
Bacterias periodontales		
Presentes en líquido amniótico	11/59	(18,6%)
Ausentes en líquido amniótico	48/59	(81,4%)
Presentes en placa subgingival	42/59	(71,2%)
Ausentes en placa subgingival	17/59	(28,8%)

28) vs enfermedad periodontal localizada 48,1% (13/27) y sin enfermedad periodontal 50,0% (2/4) $p = 0,03$. También se presentó significativamente con la asociación IBA-enfermedad periodontal 74,4% (32/43) vs casos sólo con enfermedad periodontal 33,3% (4/12), casos con infección ascendente solamente 66,6% (2/3) y sin ambas infecciones $p = 0,03$. La frecuencia de enfermedad periodontal generalizada y frecuencia de asociación IBA-enfermedad periodontal no fue diferente en los subgrupos con membranas intactas y con RPM. No hubo diferencias en la ocurrencia de parto prematuro en las embarazadas con cultivo positivo y con cultivo negativo para bacterias periodontales aisladas tanto del LA como de la placa subgingival. Tampoco hubo diferencias en prematuridad con *P. gingivalis*, la bacteria patógena periodontal más frecuente, cuando se aisló del LA como de la placa subgingival (Tabla 4).

Marcadores histológicos placentarios de infección. Se presentaron sólo en las pacientes con parto prematuro. La CH se encontró en 57,9% (22/38),

la funisitis en 26,3% (10/38) y la vellositis, intervillositis, perivillositis en 21,1% (8/38) de los partos prematuros. La funisitis siempre se encontró asociada con CH. La CH y funisitis se presentaron en 62,5% (20/32) de los casos con asociación IBA-enfermedad periodontal y en las dos pacientes con únicamente infección ascendente. Los cuatro casos con sólo enfermedad periodontal no tuvieron esta patología placentaria (NS). La vellositis e intervillositis aparecieron en 21,9% (7/32) de las pacientes con asociación y en uno de cuatro casos con únicamente enfermedad periodontal. Los dos casos con infección ascendente no tuvieron vellositis (NS).

Los casos con parto prematuro y enfermedad periodontal generalizada tuvieron una significativa mayor frecuencia de CH y funisitis 69,6% (16/23) que los casos con enfermedad periodontal localizada 30,8% (4/13) y sin enfermedad periodontal 100% (2/2) $p = 0,04$. En cambio la frecuencia de vellositis, intervillositis, perivillositis en estos grupos no fue significativamente diferente (Tabla 5).

Tabla 3. Microbiología de la invasión microbiana de la cavidad amniótica, de la infección cervicovaginal y de la enfermedad periodontal, en pacientes con trabajo de parto prematuro o con rotura prematura de membranas

Microorganismos	Pacientes con IMCA (16)		Pacientes con ICV (49)		Pacientes con flora patógena en placa subgingival (42)	
	n	%	n	%	n	%
Bacterias ascendentes						
<i>Ureaplasma spp</i>	4	25,0	26	53,1		
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1	6,3	19	38,8		
<i>Mycoplasma hominis</i>	2	12,5	6	12,2		
<i>Staphylococcus coagulasa (-)</i>	1	6,3	2	4,1		
<i>Escherichia coli</i>	1	6,3	2	4,1		
<i>Streptococcus viridans</i>	1	6,3	1	2,0		
<i>Prevotella spp</i>	1	6,3	-			
<i>Streptococcus agalactiae</i>			9	18,4		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			1	2,0		
<i>Streptococcus anginosus</i>			3	6,1		
<i>Chlamydia trachomatis</i>			4	8,2		
<i>Candida albicans</i>			5	10,2		
<i>Staphylococcus aureus</i>			1	2,0		
Bacterias periodontales						
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	8	50,0	-		31	73,8
<i>Eikenella corrodens</i>	3	18,8			16	38,1
<i>Bacteroides forsythus</i>	3	18,8				
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	2	12,5				
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	2	12,5			6	14,3
<i>Prevotella intermedia</i>	1	6,3			3	7,1
<i>Peptostreptococcus micros</i>	1	6,3			1	2,4
<i>Veillonella spp</i>	1	6,3			1	2,4
<i>Campylobacter rectus</i>					2	4,8

IMCA, Invasión microbiana de la Cavidad amniótica 27,1% (16/59)
Infección bacteriana ascendente 83,1% (49/59)

ICV, Infección cérvicovaginal 83,1% (49/59)
ICV exclusiva 55,9% (33/59)
Vaginosis bacteriana 23,7% (14/59)

DISCUSIÓN

Este estudio sugiere que la enfermedad periodontal generalizada (>30% de sitios comprometidos) y la presencia conjunta de enfermedad periodontal e infección bacteriana ascendente (IMCA-ICV) se asocian con parto prematuro.

Desde 1996 se conoce la relación entre enfermedad periodontal con parto prematuro (MI y RPM) y con niños de bajo peso al nacer, asociación que es independiente de las infecciones genitourinarias^{12,33} y de otros factores de ries-

go^{6,12}. Desde entonces son variadas las publicaciones que señalan esta relación y veintidós estudios (caso control, cohortes) muestran una positiva asociación³⁴.

Este trabajo sugiere que mientras mayor es el compromiso de los sitios con periodontitis, mayor es la asociación con prematuridad. Este hallazgo es coincidente con lo publicado en la literatura, que el riesgo de nacimiento prematuro/niños con bajo peso al nacer, es mayor mientras más severa o generalizada es la enfermedad periodontal^{6,9} y que mientras mayor es el progreso de la periodon-

Tabla 4. Enfermedad periodonal y parto prematuro

Prematurez y EP clínica	Periodontitis crónica n =38 28 (73,7%)	Gingivitis n =17 8 (47,1%)	Sin EP n =4 2 (50,0%)		p NS
Prematurez y extensión EP	EP localizada n =27 13 (48,1%)	EP generalizada n =28 23 (82,1%)	Sin EP n =4 2 (50,0%)		p = 0,03
Prematurez y severidad EP	EP leve n =37 23 (62,2%)	EP moderada n =13 9 (69,2%)	EP avanzada n =5 4 (80,0%)	Sin EP n =4 2 (50,0%)	p NS
Prematurez asociación EP e infección ascendente	EP e infección ascendente presentes n =43 32 (74,4%)	EP presente, infección ascendente ausente n =12 4 (33,3%)	EP ausente, infección ascendente presente n =3 2 (66,6%)	EP e infección ascendente ausentes n =1 0	p = 0,03
Prematurez y bacterias periodontales	Bacterias periodontales presentes en LA n =11 7 (63,6%)	Bacterias periodontales ausentes en LA n =48 31 (64,6%)	Bacterias periodontales presentes en PSG n =42 27 (64,3%)	Bacterias periodontales ausentes en PSG n =17 11 (64,7%)	p NS

EP: Enfermedad periodontal, LA: Líquido amniótico, PSG: Placa subgingival

Enfermedad periodontal generalizada MI: 52,4% (11/21) RPM 70,6% (12/17) NS

Enfermedad periodontal asociación con infección ascendente MI: 76,2%% (16/21) RPM 94,1% (16/17) NS

Tabla 5. Relación entre extensión de la enfermedad periodontal y la histopatología placentaria en pacientes con parto prematuro

Histopatología placentaria	Enfermedad periodontal localizada n =13	Enfermedad periodontal generalizada n =23	Sin enfermedad periodontal n =2	P
Corioamnionitis y funisitis	4 (30,8%)	16 (69,6%)	2 (100%)	= 0,04
Vellositis e intervelloritis	3 (23,1%)	5 (21,7%)	0	NS

titis durante la gestación los resultados adversos del embarazo son más serios y la prematurez es más precoz¹¹.

Otro resultado importante de este estudio y no descrito en la literatura es que la presencia

conjunta de enfermedad periodontal e infección bacteriana ascendente se asocia con nacimiento prematuro. Esto significa que simultáneamente la microbiota patógena periodontal y la respuesta inflamatoria diseminada por vía hematológica

transplacentaria, junto con la microbiota patógena ascendente del tracto genital inferior, infectan e inflaman la cavidad amniótica, probablemente se potencian y producen el nacimiento prematuro. Es necesario diseñar trabajos que intenten explicar esta asociación y el momento en que aparecen estas infecciones en el parto prematuro.

La ruta que sigue la enfermedad periodontal para infectar la cavidad uterina es hematógena transplacentaria de acuerdo a las evidencias existentes: a) detección aumentada de inmunoglobulinas (IgM) en sangre fetal para *F nucleatum* y *P gingivalis* en niños prematuros³⁵; b) detección de *P gingivalis*, uno de los odontopatógenos de mayor virulencia, en hígado materno, placenta e hígado fetal luego de implantes subcutáneos en conejas preñadas³⁶; c) incremento de la respuesta inflamatoria fetal (IL-1, IL-6, FNT, PE2) y de IgM específicas contra patógenos periodontales y aumento de nacimientos prematuros³⁷ y d) hallazgo de similitud de cepas de *F nucleatum* aisladas a nivel subgingival y en LA en embarazadas con parto prematuro³⁸.

Entonces, la patología placentaria a encontrar en los partos prematuros asociados con enfermedad periodontal debiera ser vellositis, intervillositis y perivillositis, marcadores histológicos que aparecen de preferencia en las infecciones transplacentarias¹³⁻¹⁶. Sin embargo, en este estudio la frecuencia de CH y funisitis (marcadores histológicos de infección ascendente) fue significativamente mayor en el grupo con mayor riesgo de parto prematuro (periodontitis generalizada) que en los de menor riesgo (periodontitis localizada), en cambio la frecuencia de vellositis, intervillositis y perivillositis fue similar en estos grupos.

Estos resultados podrían tener las siguientes explicaciones que necesariamente deben ser demostradas por trabajos futuros: 1) el tratamiento antibiótico sistémico (clindamicina-gentamicina) es eficiente en erradicar o disminuir el patógeno periodontal, la respuesta inflamatoria asociada y el daño placentario; 2) el tratamiento antibiótico usado no es tan eficiente en erradicar o disminuir la microbiota de la infección bacteriana ascendente y la patología placentaria producida.

1. Tratamiento antibiótico sistémico y enfermedad periodontal. Se sabe actualmente que la remoción de la placa subgingival por medios mecánicos, ultrasonido u otros es segura y

mejora la enfermedad periodontal³⁹, pero no modifica significativamente las tasas de nacimientos prematuros o peso pequeño al nacer^{35,40}. La Academia Americana de Periodontología establece que los antibióticos sistémicos⁴¹ (la clindamicina es uno de los recomendados), son eficientes para el tratamiento de la periodontitis severa⁴². En este estudio, la probable acción eficaz de la asociación antibiótica clindamicina-gentamicina en erradicar o disminuir patógenos periodontales y respuesta inflamatoria asociada, podría explicar la baja frecuencia de vellositis, intervillositis y perivillositis encontrada en el grupo con mayor parto prematuro (periodontitis generalizada). Si se comprueba que existe este beneficio, la detección precoz de la periodontitis severa o extensa, conjuntamente con el tratamiento antibiótico sistémico y odontológico de esta enfermedad, podrían disminuir el parto prematuro.

2. Tratamiento antibiótico sistémico y parto prematuro. El tratamiento antibiótico en la RPM de pretérmino retrasa el parto, reduce la morbilidad neonatal⁴³ y la incidencia de corioamnionitis histológica³²; en tanto que en el parto prematuro con MI sin causa clínica evidente, prolonga la gestación, reduce la morbilidad materna, pero no disminuye el parto prematuro⁴⁴. En este trabajo la mayor frecuencia encontrada de corioamnionitis y funisitis histológica en los grupos con mayor incidencia de prematuridad, es probable que se deba a que los antimicrobianos usados fueron menos eficientes en disminuir estas patologías placentarias.

Una limitación de este trabajo es el gran número de pacientes no enroladas, por la imposibilidad de hacer estudio microbiológico a todos los casos elegidos y que pudo ser una forma de error de selección de pacientes. Sin embargo, no hay razones para pensar que las embarazadas con trabajo de parto prematuro y membranas intactas o con rotura prematura de membranas se comporten de una manera diferente según el momento en que acuden al hospital (mañanas versus tardes o noches). Más importante aún, este sesgo puede intervenir sobre la prevalencia de ciertos fenómenos, pero no sobre la clara asociación entre la

presencia de enfermedad periodontal-infección bacteriana ascendente y los resultados del embarazo. Esta situación de embarazadas no enroladas determinó la segunda limitación, impidió tener una casuística más numerosa que habría dado mayor solidez a los resultados. Sin embargo para el resultado principal, la enfermedad periodontal generalizada se asocia con parto prematuro, el poder de la muestra de 68%, es suficiente para sostener esta relación.

En conclusión, la enfermedad periodontal generalizada y la presencia conjunta de enfermedad periodontal e infección bacteriana ascendente se asocian con parto prematuro. En estos casos, son frecuentes los marcadores histológicos placentarios de infección ascendente. Futuros estudios se requieren para determinar si el uso de antibióticos sistémicos en la embarazada con enfermedad periodontal disminuye el nacimiento prematuro.

REFERENCIAS

1. GOLDENBERG RL, CULHANE JF, IAMS JD, ROMERO R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
2. IAMS JD, ROMERO R, CULHANE JF, GOLDENBERG RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 164-75.
3. PAGE RC, KORNMAN KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 1997; 14: 9-11.
4. VAN WINKELHOFF AJ, LOOS BG, VAN DER REIJDEN WA, VAN DER VELDEN U. *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 1023-8.
5. OFFENBACHER S, BECK JD, LIEFF S, SLADE G. Role of periodontitis in systemic health: spontaneous preterm birth. *J Dent Educ* 1998; 62: 852-8.
6. JEFFCOAT M, GEURS N, REDDY M, CLIVER S, GOLDENBERG R, HAUTH J. Periodontal infection and preterm birth: Results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 875-80.
7. OFFENBACHER S, JARED HL, O'REILLY PG, WELLS SR, SALVI GE, LAWRENCE HP ET AL. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998; 3: 233-50.
8. MOSS M, BECK J, GENCO R, SALVI G, OFFENBACHER S. Progressing periodontitis is associated with increased Serum Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF alpha). *J Dent Res* 1995; 74: 158-63.
9. GOEFFERT AR, JEFFCOAT MK, ANDREWS WW, FAYE-PETERSEN O, CLIVER SP, GOLDENBERG RL ET AL. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 777-83.
10. OFFENBACHER S, LIEFF S, BOGGESS KA, MURTHA AP, MADIANOS PN, CHAMPAGNE CM ET AL. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001; 6: 164-74.
11. OFFENBACHER S, BOGGESS KA, MURTHA AP, JARED HL, LIEFF S, MCKAIG RG, ET AL. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 29-36.
12. OFFENBACHER S, KATZ V, FERTIK G, COLLINS J, BOYD D, MAYNOR G ET AL. Periodontal 1996; Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67: 1103-13.
13. BERNISCHKE K, KAUFMAN P. *Pathology of the human placenta*. Chapter: Histopathological Approach to Villous Alteration, 419-34. Chapter: Infectious diseases, 591-659. New York: Springer Verlag NY, Inc; 2001.
14. PERRIN VDK. *Pathology of the Placenta*. Chapter: Placenta as a Reflection of maternal disease, 57-70. New York, Churchill Livingstone Inc; 1984.35. Fox H. *Pathology of the Placenta*. Chapter: Histological Abnormalities of the Placenta, 149-97. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1978.
15. KEELING JW. *Fetal and Neonatal Pathology*. Chapter: Placenta and Umbilical Cord p 45-67 Springer-Verlag. Berlin Heidelberg 1987.
16. VAN HOEVEN KH, ANYAEGBUNAM A, HOCHSTER H, WHITTY JE, DISTANT J, CRAWFORD C ET AL. Clinical significance of increasing histologic severity of acute inflammation in the fetal membranes and umbilical cord. *Pediatric Pathology* 1996; 16: 731-44.
17. JUEZ G, LUCERO E, VENTURA-JUNCA P, TAPIA JL, WINTER A. Crecimiento intrauterino en recién nacidos chilenos de clase media. *Rev Chil Pediatr* 1989; 60: 198-202.
18. TAYLOR-ROBINSON D, FURR PM. Recovery and identification of genital tract Mycoplasmas. *Israel J Med Sci* 1981; 17: 648-53.
19. CLAAS HC, MELCHERS WJ, DE BRUIJN IH, DE GRAAF M, VAN DIJK WC, LINDEMAN J ET AL. Detection of *Chlamydia trachomatis* in clinical specimens by the polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol & Infect Dis* 1990; 9: 864-8.
20. OVALLE A, MARTÍNEZ MA, GIGLIO MS, POBLETE P, FUENTES A, VILLABLANCA E. Microbiología aislada en la rotura prematura de membranas de pretérmino. Relación con morbilidad infecciosa materna neonatal e inter-

- valo rotura de membranas-parto. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1995; 60: 252-62.
21. WANG E, RICHARDSON H. A rapid method for detection of group B streptococcal colonization: testing at the bedside. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 882-5.
 22. VILLAGRA E, MARTÍNEZ MA, OVALLE A. Flora microbiana genital en una población de alto riesgo obstétrico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1994; 59: 32-8.
 23. MURRAY PR, BARON EJ, JORGENSEN JH, PFALLER MA, YOLKEN RH (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 8th Ed, 2003 American Society for Microbiology, Washington DC.
 24. OVALLE A, MARTÍNEZ MA, GÓMEZ R, SÁEZ J, MENARES I, ASPILLAGA C ET AL. Parto prematuro con membranas intactas. Microbiología del líquido amniótico y tracto genital inferior y su relación con los resultados maternoneonatales. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 985-95.
 25. NUGENT R, KROHN M, HILLIER S. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297-301.
 26. ROMERO R, MAZOR M, MORROTTI R, AVILA C, OYARZÚN E, INSUNZA A ET AL. Microbial invasion of the amniotic cavity in spontaneous rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 129-33.
 27. ARMITAGE GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology* 1999; 4: 1-6.
 28. SLOTS J. Rapid identification of important periodontal microorganisms by cultivation. *Oral Microbiol Immunol* 1986; 1: 48-57.
 29. ASHIMOTO A, CHEN C, BAKKER I, SLOTS J. Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11: 266-73.
 30. OVALLE A, MARTÍNEZ MA, GÓMEZ R, RUBIO R, FUENTES A, VALDERRAMA O. Antibiotic therapy in patients with preterm premature of membranes: a prospective, randomized, placebo controlled study with microbiologic assessment of the amniotic cavity and lower genital tract. *Prenat Neonat Med* 1997; 2: 213-22.
 31. GIBBS RS, CASTILLO MS, ROGERS PJ. Management of acute chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 109-13.
 32. OVALLE A, MARTÍNEZ MA, KAKARIEKA E, GÓMEZ R, RUBIO R, VALDERRAMA O ET AL. Antibiotic administration in patients with preterm premature rupture of membranes reduces the rate of histological chorioamnionitis: a prospective, randomized, controlled study. *Journ Mat Fet Neonat Med* 2002; 12: 35-41.
 33. VERGNES JN, SIXOU M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 135. e1-7.
 34. CLOTHIER B, STRINGER M, JEFFCOAT MK. Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2007; 21: 451-66.
 35. MADIANOS PN, LIEFF S, MURTHA AP, BOGGESS KA, AUTEN RL JR, BECK JD ET AL. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol* 2001; 6: 175-82.
 36. BOGGESS KA, MADIANOS PN, PREISSER JS, MOISE KJ JR, OFFENBACHER S. Chronic maternal and fetal *Porphyromonas gingivalis* exposure during pregnancy in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 554-7.
 37. BOGGESS KA, MOSS K, MADIANOS P, MURTHA AP, BECK J, OFFENBACHER S. Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1121-6.
 38. HILL GB. Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora. *Ann Periodontol* 1998; 3: 222-32.
 39. FORGIE A, BEIRNE P, WORTHINGTON HV, CLARKSON JE. *Routine scale and polish for periodontal health in adults* (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library 2004.
 40. MICHALOWICZ BS, HODGES JS, DIANGELIS AJ, LUPO VR, NOVAK MJ, FERGUSON JE ET AL, FOR THE OPT STUDY. Treatment of Periodontal Disease and the Risk of Preterm Brith. *N Engl J Med* 2006; 355: 1885-94.
 41. SLOTS J. Research, Science and Therapy Committee. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2004; 75: 1553-65.
 42. GORDON J, WALKER C, HOVLARAS C, SOCRANSKY S. Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 24-month results. *J Periodontol* 1990; 61: 686-91.
 43. KENYON S, BOULVAIN M, NELSON J. Antibiotics for preterm rupture of membranes (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
 44. KING J, FLENADY V. *Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes*. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (4): CD000246.