



Universidad de Jaén

Escuela de Doctorado

RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Autor: Juan Manuel García Martos

Directores de la tesis: Miguel Delgado Rodríguez
Francisco Javier Valverde Bolívar
Departamento: Ciencias de la Salud

Fecha: 19/09/2024

RUJJA

TESIS DOCTORAL



**Universidad
de Jaén**

Escuela de Doctorado

**Relación entre la enfermedad periodontal
y la diabetes mellitus gestacional: revisión
sistemática y metaanálisis**

Juan Manuel García Martos

Directores: Dr. Miguel Delgado Rodríguez

Dr. Francisco Javier Valverde Bolívar

Departamento: Ciencias de la Salud

JAÉN, SEPTIEMBRE DE 2024

A mis padres Andrés y Pepi

A mi hermana Luisa

A Miguel por su ayuda durante todo este tiempo

A Javier por disposición desde el inicio

A Ramiro

A todos los que me han ayudado en este camino

ÍNDICE

Datos básicos	9
Resumen	11
Abstract	12
Listado de abreviaturas	15
1. Introducción	17
1.1. La diabetes mellitus gestacional	19
1.2. La diabetes gestacional y el embarazo	30
1.3. La enfermedad periodontal	35
1.4. La enfermedad periodontal en el embarazo	47
1.5. La relación existente entre la EP y DMG	50
2. Justificación	53
3. Hipótesis y objetivos	57
3.1. Hipótesis	59
3.2. Objetivos	59
4. Metodología	61
4.1. Búsqueda de los estudios	63
4.2. Selección de los artículos	65
4.3. Extracción de datos	67
4.4. Calidad de los estudios	68
4.5. Análisis estadístico	69
5. Resultados	71
5.1. Resultados de la búsqueda	73
5.2. Evaluación de calidad de los estudios.....	74
5.3. Características de los estudios	79
5.4. Principales hallazgos de los estudios	81
5.5. Evaluación de los estudios de cohortes	84
5.6. Evaluación de los estudios de casos y controles.....	85
5.7. Combinación de los estudios	87
5.8. Metaanálisis acumulado por fecha de publicación	91
5.9. Metarregresión	93

5.10. Análisis de los estudios que presentan OR ajustada	94
5.11. Valoración de la presencia de sesgo de publicación	97
6. Discusión	101
7. Conclusiones	111
8. Referencias bibliográficas	115
9. Anexos	129
9.1. Newcastle-Ottawa para cohortes	131
9.2. Newcastle-Ottawa para casos y controles	132
9.3. Listado de tablas	133
9.4. Listado de figuras	135

DATOS BÁSICOS

Programa de doctorado en aceites de oliva

Doctorando:

Apellidos: GARCÍA MARTOS

Nombre: JUAN MANUEL

DNI: 77364753K

Línea de investigación: Aceites de oliva y salud

Tutor: Dr. Miguel Delgado Rodríguez

Directores: Dr. Miguel Delgado Rodríguez

Dr. Francisco Javier Valverde Bolívar

Departamento: Ciencias de la Salud

Título: Relación entre la enfermedad periodontal y la diabetes mellitus gestacional: revisión sistemática.

RESUMEN

Introducción. La asociación entre la enfermedad periodontal (EP) y la diabetes mellitus gestacional (DMG) no está bien definida en la actualidad. Se sabe que la DMG se relaciona con el desarrollo de EP. Sin embargo, hay estudios a favor y otros en contra sobre si EP predispone a DMG. Al tratarse de una fuente de infección crónica, la EP puede estar detrás de la generación de una respuesta inflamatoria que origina o agrava la resistencia a la insulina que ocurre durante la gestación y, por ende, contribuye a la aparición de DMG. También, se considera que determina un peor control metabólico y se relaciona con peores resultados obstétricos y perinatales.

Objetivos. Determinar si la EP está asociada con desarrollar DMG. Establecer si la EP incrementa la resistencia a la insulina en embarazadas y desencadena DMG.

Métodos. Se ha realizado una revisión sistemática y un metaanálisis. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en bases de datos disponibles en internet por parte de dos investigadores. Se seleccionaron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos. Se valoró su calidad mediante la escala de Newcastle-Ottawa. La medida de asociación fue la OR. Se aplicó el modelo de efectos fijos y al existir heterogeneidad se aplicó el de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird. El nivel de significación fue $p < 0.05$. Se valoró la presencia de sesgo por estudios pequeños mediante el test de Egger y el funnel plot.

Resultados. De los 176 artículos encontrados 11 fueron incluidos. Se analizaron 2032 embarazadas en total, de las cuales 572 desarrollaron DMG. Se obtuvo que la EP es factor de riesgo para desarrollar DMG cuando se valoraron todos los estudios (OR=1.83 IC 95% 1.25-2.69, $p < 0.0017$) y al analizar solo aquellos que presentaban la OR ajustada (OR= 1.83 IC 95% 1.31-2.56, $p < 0.004$).

Conclusiones. La PD supone un riesgo elevado para padecer GDM. El desarrollo de programas de salud bucodental en mujeres con deseo genésico resulta fundamental para mejorar el control metabólico y disminuir las complicaciones obstétricas y perinatales.

Palabras Clave: diabetes gestacional, enfermedad periodontal, embarazo, periodontitis, complicaciones obstétricas.

ABSTRACT

Introduction. The association between periodontal disease (PD) and gestational diabetes (GDM) isn't clearly defined. The PD, like chronic infection source, could induce an inflammatory response, and provoke or aggravate the insulin resistance state during pregnancy, so it could contribute to GDM development. In addition, it could deteriorate the metabolic control and get worse obstetric and perinatal results.

Objectives. To determine if PD is associated with GDM. To establish if PD increases insulin resistance during pregnancy and causes GDM.

Methods. A systematic review and meta-analysis were carried out. Two researchers carried out a literature search using internet databases. Studies that met the inclusion criteria were selected. Study quality was assessed using the Newcastle-Ottawa scale. OR was used as the measure of association. The fixed effects model was applied, and due to the presence of heterogeneity, the DerSimonian-Laird random effects model was applied. The level of significance was $p < 0.05$. The presence of biases was assessed using the Egger test and the funnel plot.

Results. Of the 176 articles found, 11 were included. 2032 pregnant women were analyzed, of which 572 developed GDM. It was found that PD was a risk factor for developing GDM when all studies were assessed (OR=1.83 95% CI 1.25-2.69, $p < 0.0017$) and when analyzing only those that included an adjusted OR (OR= 1.83 95% CI 1.31-2.56, $p < 0.004$).

Conclusions. PD poses a high risk of suffering from GDM. The development of oral health programs in women who wish to conceive is essential to improve metabolic control and reduce obstetric and perinatal complications.

Keywords: gestational diabetes, periodontal disease, periodontitis, pregnancy, perinatal complications.

Siglas

Listado de siglas

AAP: Academia Estadounidense de Periodoncia

ADA: Asociación Americana de Diabetes

CAL: pérdida de inserción clínica

CIR: crecimiento intrauterino retardado

DM: diabetes mellitus

DMG: diabetes mellitus gestacional

EP: enfermedad periodontal

FDA: Agencia Americana de Alimentos y Medicamentos

GEDE: Grupo Español de Diabetes y Embarazo

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HSP60: proteínas de choque térmico

HTA: hipertensión arterial

IADPSG: Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo

ICAM- 1: molécula de adhesión intercelular 1

IL-: interleuquina -

IMC: índice de masa corporal

Kcal: kilocalorías

MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos-1

MMP-8: metaloproteinasa de matriz 8

PCR: proteína C reactiva

PD: profundidad al sondaje

PIGF: factor de crecimiento placentario

PMN: leucocitos polimorfonucleares

RANKL: receptor activador del factor $\kappa\beta$ ligando

SED: Sociedad Española de Diabetes

SEGO: Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología

SOG: test de sobrecarga oral

TIMP-1: inhibidor tisular de MP-1

TLR: receptor de tipo Toll

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

1. Introducción

1.1. La diabetes mellitus gestacional

La diabetes mellitus gestacional (DMG) ha sido definida durante mucho tiempo como una intolerancia a la glucosa con comienzo o primer reconocimiento durante el embarazo de diferente intensidad, independientemente del tratamiento pautado para su control y para su evolución tras el parto [Metzger et al 2007]. Sin embargo, recientemente, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) la ha definido como aquella enfermedad que es diagnosticada por vez primera en el segundo o tercer trimestre del embarazo, sin certeza de diabetes mellitus (DM) previa, ya sea tipo 1 o tipo 2 [ADA 2017]. Esta definición ha sido establecida como consecuencia de la actual epidemia de obesidad y diabetes. Cada vez más son los casos de mujeres con DM tipo 2 que no han sido diagnosticadas durante la edad fértil, y que son diagnosticadas de forma errónea como DMG en el primer trimestre de la gestación.

La DMG aparece en aproximadamente el 12% de las gestaciones y constituye la causa más frecuente de alteraciones metabólicas durante el embarazo. Se observa un continuo aumento de la prevalencia a nivel mundial [Ferrara 2007], que varía entre el 1.7% y el 14%. En Europa la prevalencia oscila entre el 2-6%. En el norte europeo se obtienen unas cifras de prevalencia superiores a las que se encuentran en la zona sur del continente. Las causas de estas variaciones son múltiples. Dependen según la población estudiada, el país de referencia, las variables demográficas y socioculturales, el estilo de vida y de los métodos diagnósticos empleados en la detección DMG y los criterios diagnósticos empleados. Además se ha demostrado que aquellas mujeres que presentan factores de riesgo para su desarrollo tienen una prevalencia de casi del doble respecto a aquellas mujeres sin factores de riesgo para el desarrollo de DMG [Persson et al 2009].

El aumento de la incidencia de DMG va aparejado al incremento que se produce en la actualidad en las tasas de obesidad y en las de DM tipo 2. Actualmente el 33% de la población adulta presenta sobrepeso u obesidad. En estos casos y a lo largo del tiempo aparecen las complicaciones que son asociadas a la misma. La DM se considera como una de las tres enfermedades más importantes a nivel mundial por sus complicaciones, graves repercusiones en órganos y sistemas y por su morbilidad [Dabelea et al 2005].

La DMG empezó a estudiarse sobre 1875. En la primera década de del siglo XX se establecieron dos grupos diferenciados para clasificar a las pacientes con DMG. En el primero de ellos se incluyó a mujeres con glucosuria mantenida y verdadera. En el

1. Introducción

segundo grupo se incluyó a mujeres que solo presentaban glucosuria cuando habían ingerido glucosa en cantidad moderada o en cantidad elevada. A partir de estos primeros estudios se comenzó a plantear que había una diferencia entre la diabetes reconocida antes del embarazo y la diabetes diagnosticada mientras cursaba la gestación. Con estos hallazgos se continuó con las investigaciones y se pusieron en marcha varios estudios en la cuarta y quinta décadas del siglo XX. En estos estudios se obtuvieron como resultados los cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono que ocurren en los embarazos y la aparición de resultados adversos en el embarazo, como la macrosomía o la muerte fetal intraútero o posparto [Lende y Rijhsinghani 2020]. Con estos descubrimientos se determinó que era primordial establecer unas pautas y un procedimiento para llevar a cabo un diagnóstico preciso y sencillo de DMG. Fue en el año 1924 cuando se realizó la primera prueba diagnóstica con la administración de unos 50 g de glucosa a una gestante con glucosuria. A raíz de esta prueba surgieron otras similares, pero O'Sullivan siguió administrando la carga de 50 g a las embarazadas y estableció un punto de corte para el diagnóstico. Este método diagnóstico se implementó en los años ochenta y noventa del siglo pasado hasta hacerse de forma rutinaria a todas las embarazadas. De hecho, es uno de los métodos diagnósticos de cribado con los que se cuenta en la actualidad. Es el método recomendado para el cribado de DMG que se realiza en España [Dłuski et al 2022].

El cribado de DMG es universal, por lo que debe hacerse a todas las embarazadas. Puede realizarse en la actualidad, según las recomendaciones de la ADA, de dos formas distintas (tabla 1). En primer lugar se debe obtener una glucemia basal a cada gestante en su primera visita de embarazo. Si se obtiene una glucemia basal inferior a 100 mg/dl se considera un valor normal y no se debe realizar más control hasta el segundo trimestre de embarazo. Es entonces cuando se realiza el cribado universal entre la 24 y la 28 semanas de gestación. Se realiza en estas semanas porque es en este periodo cuando se produce un aumento significativo de la resistencia a la insulina ocasionada por la acción de las hormonas placentarias y otros cambios fisiológicos [Alfadhli 2015]. Si la gestante presenta algún factor de riesgo, el cribado debe adelantarse al primer trimestre. Estos factores de riesgo son la obesidad, el antecedente personal de DMG, la macrosomía o presentar antecedentes de DM en familiares de primer grado [Ferrara 2007]. Si se obtiene un valor normal, debe volver a repetirse en el segundo trimestre y realizar el cribado universal como al resto de embarazadas. Si se obtienen valores alterados, se establece el diagnóstico de DMG y se considera la gestación como de alto riesgo obstétrico.

El cribado en dos pasos o cribado clásico consiste en realizar el test de O'Sullivan [Abenza Campuzano 2015]. Es el método que recomiendan la mayoría de las sociedades y el que aconseja el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). En este Grupo se incluye la Sociedad Española de Diabetes (SED) y la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). El test de O'Sullivan se basa en una determinación de la glucemia plasmática tras una hora de haber ingerido 50 g de glucosa. Se considera positivo si se obtiene una glucemia igual o superior a 140 mg/dl [Ferrara 2007]. En ese caso requiere confirmación posterior con la realización de un test de sobrecarga oral (SOG) de 100 g. Se lleva a cabo en ayunas de al menos 8 horas y se debe realizar una medición de la glucemia plasmática basal, a la hora, 2 horas y 3 horas. Se considera que la prueba es diagnóstica de DMG cuando dos o más puntos superen estos valores: basal \geq 105 mg/dl, a la 1 hora \geq 190 mg/dl, a las 2 horas \geq 165 mg/dl y a las 3 horas \geq 145 mg/dl [NDDG 1979]. Si solo se obtiene un valor alterado se diagnostica de una intolerancia a la glucosa y se debe repetir la prueba en tres o cuatro semanas. Si en esa segunda prueba se obtiene al menos uno de los valores mencionados alterados se considera como diagnóstico definitivo de DMG y se actúa en consecuencia. Este cribado presenta menos resultados falsos positivos. Solo requiere de la realización del SOG en una de cada cuatro embarazadas. Sin embargo, presenta un menor cumplimiento respecto al otro cribado por parte de la paciente al necesitar al menos dos visitas al centro de salud para su realización [Alejandro et al 2020].

La otra opción y recomendada actualmente es el diagnóstico en un solo paso. Ha sido establecido por la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG). Su aplicación en diferentes estudios ha comprobado un aumento de la prevalencia de DMG con su aplicación. Consiste en realizar SOG de 75 g en ayunas de al menos 8 horas y hacer una determinación de la glucemia basal, a la hora y 2 horas. Si al menos uno de los valores es igual o superior a 92 mg/dl, 180 mg/dl o 153 mg/dl, respectivamente, se considera diagnóstico de DMG. Al presentar un umbral más bajo para el diagnóstico aumenta la sensibilidad de la prueba y pueden aparecer con más frecuencia falsos positivos y aumenta el riesgo de intervenciones innecesarias [Zhu y Zhang 2016]. Los costes económicos de este cribado son bastante inferiores al del cribado en dos pasos [Zhang y Catalano 2021]. La detección de casos de DMG más leves con el cribado en un solo paso hace que también se desarrollen menos complicaciones en el embarazo puesto que se ponen medios para evitarlos [Alejandro et al 2020].

Para la realización de SOG la paciente debe realizar una dieta normocalórica los tres días anteriores a la prueba e ingerir entre 1500 y 2000 Kcal. Un aporte inferior puede

1. Introducción

dar un resultado erróneo. Tampoco debe fumar ni haber realizado actividad física de intensidad en las horas previas. Se debe consumir el preparado durante 5 minutos. Si la prueba se tuviera que repetir por aparición de vómitos se debe administrar una dosis de metoclopramida oral en la hora previa a la realización de la prueba. Si finalmente no se pudiese realizar la prueba por el síndrome emético se considera realizar el tratamiento similar a si se hubiese confirmado el diagnóstico de DMG [Mack y Tomich 2017].

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la DMG.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA	PRUEBA A REALIZAR	VALORES DIAGNÓSTICOS
DOS PASOS	O' SULLIVAN SOG 100 G	> 140 mg/dl Ayunas > 105 mg/dl 1 hora >190 mg/dl 2 horas > 165 mg/dl 3 horas > 145 mg/dl
UN SOLO PASO	SOG 75 G	Ayunas > 92 mg/dl 1 hora > 180 mg/dl 2 horas > 153 mg/dl

Fuente: Elaboración propia

Durante el embarazo ocurren varios cambios en el metabolismo de la gestante y en el sistema endocrino de forma fisiológica como medida de adaptación del organismo a una situación estresante para así asegurar el buen desarrollo del feto y administrar de forma eficiente una nutrición adecuada para poder satisfacer el incremento de las demandas del feto que se va a producir con el paso de los meses. Va a ocurrir un aumento progresivo en los niveles de glucosa postpandrial y una disminución progresiva de la sensibilidad celular a la acción de la insulina en los últimos meses de la gestación. Además se produce un aumento de hormonas en el tercer trimestre con acción antiinsulínica como el cortisol, la prolactina o el glucagón, y la placenta va a producir

hormonas como los estrógenos, la progesterona, el lactógeno placentario (presenta acción lipolítica y antiinsulínica) y los factores de crecimiento [Medina et al 2017].

Durante la gestación de forma fisiológica se produce una resistencia progresiva a la acción de la insulina. En el primer trimestre del embarazo se produce un incremento en la secreción de insulina que es estimulada por la acción de la glucosa sin existir cambios en cuanto a la sensibilidad del organismo de la gestante a la insulina. Sí ocurre en este proceso un aumento en la lipogénesis y en la acumulación de la grasa en la madre con el objeto de servir de reserva energética de cara a los posteriores meses de la gestación. Estos cambios suceden para asegurar que el feto tenga un aporte adecuado de glucosa que garantice su desarrollo y mantener de esta forma una adecuada nutrición al mismo [Rodas et al 2018]. Durante estos meses ocurre una disminución de la glucemia basal como consecuencia del aumento del volumen sanguíneo materno con un aumento en los niveles de insulina en sangre [Sánchez et al 2023].

La resistencia a la insulina comienza a mitad del embarazo y aumenta hacia el tercer trimestre de la gestación hasta alcanzar niveles similares a los que poseen los pacientes con DM tipo 2. La mayoría de las pacientes con DMG parecen tener una disfunción de la célula β pancreática, que ocurre en un contexto de resistencia insulínica crónica, a la que se suma la resistencia fisiológica del embarazo. Existe una hipertrofia e hiperplasia de las células β pancreáticas por el aumento de la proliferación de ellas y la reducción de su apoptosis. Esto ocurre de forma compensatoria a la disminución de la insulinemia, el aumento en la resistencia a su acción y el aumento de las necesidades de la misma. Si finalmente se produce una disfunción de las células β se desencadena en la aparición de DMG. Se ha observado que cuando se desarrolla DMG, la función de estas células β se reduce entre un 30% y un 70%. Las células β pierden su capacidad de regular la glucemia. Se sabe que el número de células beta y su tamaño influyen en esta regulación. Por tanto, una pérdida de células o alteraciones en su tamaño van a contribuir a desarrollar DMG. Se sabe que la resistencia insulínica ocurre en respuesta al aumento de los niveles de las hormonas producidas por la placenta y también se sabe que la resistencia a la insulina empeora conforme avanza la gestación. La secreción de insulina por parte de las células β de la gestante no es capaz de compensar el incremento que aparece a la resistencia a la insulina. Esto conduce a una disminución de la captación de glucosa, un aumento de la gluconeogénesis hepática e hiperglucemia materna. También se ha comprobado que en este contexto existe una disminución de la expresión del receptor de insulina y una disminución de la expresión de la proteína de transporte

1. Introducción

de glucosa GLUT4 en el tejido adiposo. Su función es la de introducir glucosa en los tejidos muscular y adiposo para almacenarla en ellos con fuente de energía [Medina et al 2017].

Además, en las pacientes con DMG, al igual que en la DM tipo 2, parece existir un mayor estado proinflamatorio generalizado con un aumento de citoquinas proinflamatorias como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y leptina [Alesi et al 2021]. La leptina es producida por los adipocitos y actúa como control en el almacenaje de nutrientes. Su acción puede verse influenciada por la acción de la prolactina y causar un aumento en la ingesta de alimentos, que produce una ganancia ponderal y puede producir obesidad, lo que aumenta la resistencia a la insulina. Por otra parte se encuentra una disminución de los niveles de citoquinas antiinflamatorias como la adiponectina [López-Tinoco et al 2012], a la cual se le atribuye un papel protector en la DMG [Fasshauer et al 2014]. Estos mediadores al entrar en circulación van a obstaculizar la acción de la insulina, antagonizar su efecto y destruir a las células β pancreáticas. Es por esto que se cree que la resistencia a la insulina que se genera en el embarazo podría contribuir a la liberación de diversas citoquinas con consecuencias negativas tanto para la madre como para el feto [Huguet et al 2016].

Otro proceso que aparece en torno a la segunda mitad de la gestación es el ayuno acelerado. Se basa en que de forma progresiva se utiliza a los lípidos en lugar de a los hidratos de carbono en situaciones de ayuno prolongado (superior a las 12 horas) como medio para obtener energía. Esto se debe a la retirada de nutrientes de la circulación materna realizada por el feto para su nutrición. Por este consumo de glucosa ejercida por el feto se produce un aumento en la producción de glucosa realizada por el hígado (gluconeogénesis hepática) para poder aportar de forma adecuada glucosa a los tejidos que precisan de ella. Por eso se usan de forma más precoz los líquidos como fuente de energía [Sánchez et al 2023].

Existen estudios que indagan en la posibilidad de que existan diferentes causas genéticas implicadas en el desarrollo de la DMG. Hasta la fecha se han identificado 6 polimorfismos genéticos involucrados en la secreción de insulina y estos tres han sido identificados en casos de mujeres con DMG: MTNR1B, TCF7L2 e IRS1 [Rodas et al 2018].

Padecer DMG llega a elevar el riesgo de desarrollar en un futuro DM hasta 7 veces respecto a una gestante no diabética [Zhu y Zhang 2016]. El 15% de las mujeres con DMG desarrollarán DM en uno o dos años tras la finalización del embarazo. El 35-

40% pueden desarrollarla en los próximos 10 años [Bellamy et al 2009]. Además, se ha demostrado que aquellas embarazadas con DMG presentan mayor posibilidad de volver a padecerla en próximas gestaciones y que tienen un riesgo superior para la aparición a largo plazo de dislipemia, hipertensión arterial, DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular [Ovesen et al 2015].

Existen varios factores de riesgo que se asocian al desarrollo de DMG, como son una edad de la gestante superior a los 35 años, antecedentes familiares de primer grado de diabetes, antecedente personal de DMG, la obesidad materna (IMC \geq a 30 Kg/m²), las mujeres de África, Sudamérica y Asia y presentar como antecedente macrosomía o polihidramnios en algún embarazo previo [ADA 2014a]. La obesidad es considerada como el principal factor de riesgo modificable. Se considera el peso pregestacional, el IMC y la ganancia ponderal excesiva en la gestación. Otros factores de riesgo modificables con el sedentarismo y los hábitos alimenticios en los que se encuentren presentes el consumo excesivo de grasas saturadas y carbohidratos. Entre los factores de riesgo no modificarles se incluyen la edad materna los antecedentes personales, el tabaquismo y la etnia (afroamericana, hispana, nativa americana y asiática americana) [Kaaja y Rönnemaa 2008]. Estos factores de riesgo para desarrollar DMG se recogen en la tabla 2.

1. Introducción

Tabla 2. Factores de riesgo DMG

FACTORES DE RIESGO DMG
Edad materna avanzada
Obesidad
Macrosomía
AF de DM
Síndrome de ovario poliquístico
DMG previa
Gestación múltiple
Dislipemia
Muerte fetal o neonatal sin causa conocida
HTA en el embarazo
Cesárea
Polihidramnios
Etnia afroamericana, hispana y americana

Fuente: Elaboración propia

El control de la DMG se basa en la determinación y monitorización de la glucemia por parte de la paciente. Previamente desde el centro de salud se ha debido instruir a la paciente para que realice dicha determinación de forma correcta y periódica. Se realiza mediante el uso de un glucómetro que funciona mediante unas tiras reactivas tras la obtención de sangre capilar de la paciente. Estos aparatos son aportados a la paciente por parte del sistema sanitario. En condiciones normales debe realizar una determinación de glucemia en ayunas y otra determinación de glucemia a la hora o a las dos horas de haberse producido la ingesta. Al principio debe realizar un registro de seis tomas diarias. Estas tomas se deben realizar antes de cada una de las tres principales comidas y a las dos horas de cada una de ellas. Los valores que son considerados como normales son: inferior a 95mg/dl en ayunas, inferior a 140 mg/dl si la medición la realiza

una hora después de haber comido e inferior a 120 mg/dl si esa glucemia ha sido a las dos horas de haber realizado la ingesta. En principio el uso de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) no se ha determinado útil en el seguimiento y control de la DMG, ya que no sirve para hacer una valoración de la glucemia y del metabolismo de los carbohidratos a corto plazo al estimar el control glucémico de los últimos tres meses [Horvath et al 2010].

El objetivo principal del control y tratamiento de la DMG es evitar la aparición de complicaciones en el embarazo. Este seguimiento se realiza por parte de atención primaria en el centro de salud y por parte de los servicios de Endocrinología y Obstetricia en el hospital al ser considerada como de alto riesgo aquella gestación que curse con DMG [Horvath et al 2010].

Además de controles de la glucemia se deben realizar por parte de los obstetras un seguimiento ecográfico del feto más estrecho para descartar aparición de complicaciones como son la macrosomía o el polihidramnios.

El tratamiento de la DMG se basa en cuatro pilares, a los que se le atribuyen la misma importancia. Estos pilares son las medidas dietéticas, la realización de actividad física adecuada y adaptada a las necesidades de la gestante, el control de las glucemias y el tratamiento farmacológico si fuese necesario. Entre el 75-80% de las gestantes con DMG son controladas de forma satisfactoria con medidas higiénico-dietéticas [Rodas et al 2018].

Aquellas pacientes que consigan realizar un control adecuado de la DMG con dieta y ejercicio se clasifican con DMG A1, mientras que si por el contrario precisan de la administración de fármacos para el control de la enfermedad se denominan como DMG A2 [Reséndiz y Flores-Méndez 2015].

La dieta se ha de establecer debe ser individualiza a las necesidades de la paciente. Su objetivo es evitar un consumo excesivo de glucosa y asegurar un aporte energético y nutricional adecuado al feto y evitar una ganancia ponderal materna excesiva. Se ha comprobado que existe una fuerte relación entre el consumo elevado de hidratos de carbono y la presencia de hiperglucemia. La proporción recomendada para la dieta de la paciente con DMG es la de un 40-50% de aporte de carbohidratos, un 20% de proteínas y de un 30-40% de grasas, preferiblemente grasas monoinsaturadas. El aporte calórico no debe ser inferior a 1800 Kcal. Aun así, en mujeres que previamente a la gestación presentan obesidad se recomienda hacer un aporte de 12 a 15 Kcal por

1. Introducción

kilogramo de peso al día. Llevar a cabo una dieta mediterránea es altamente recomendable en cualquier proceso gestacional y en casos de DMG. Se base en el uso de frutas y verduras, cereales integrales, frutos secos y de aceite de oliva virgen extra (AOVE) [Denney y Quinn 2018].

Se recomienda la práctica de actividad física entre 30 minutos y una hora de intensidad moderada y adaptada a las necesidades de la paciente al menos tres días en semana. Entre los ejercicios que mayor beneficio obtienen son la marcha, la natación y la bicicleta estática. Debe evitarse los deportes de contacto, de altura y aquellos en los que exista riesgo de sufrir un traumatismo a nivel abdominal. La realización de ejercicio físico como medida de control de los niveles de glucemia se ha visto efectiva porque se va a producir su consumo por el gasto realizado por los tejidos nervioso y muscular durante el ejercicio físico. También va a disminuir la resistencia a la insulina, va a ejercer un papel de control en la regulación del peso e incluso reduce las necesidades de administración de insulina en caso de ser necesaria. También se ha comprobado que un buen control de la DMG mediante medidas higiénico-dietéticas va a reducir el riesgo de progresión a DM tipo 2 en el futuro [Denney y Quinn 2018].

Cuando a pesar de realizar una dieta adecuada y ejercicio físico en un plazo de 15 días no se consiga un buen control de la glucemia, es preciso pautar tratamiento farmacológico. Actualmente se recomienda el tratamiento con insulina, aunque existen situaciones en las que puede administrarse tratamiento con antidiabéticos orales como la metformina. Se recomienda la insulina como primera opción por considerarse un fármaco seguro al haberse demostrado que no atraviesa la placenta y por eso no va a tener efectos en el desarrollo y crecimiento del feto ya que tampoco se ha demostrado teratogenia con su uso [Mack y Tomich 2017].

La insulina se administra de forma subcutánea y se inicia con una dosis de 20 unidades diarias o de 0.7-1 U por kilogramo de peso de la paciente y día. Esta dosis se debe ir ajustando hasta lograr el control de la glucemia. Los requerimientos de insulina van a aumentar con la semana de gestación. En función de los valores que se obtengan puede ser tratada solo con insulina basal o si las cifras de glucemia no logran ser controladas se puede plantear el inicio de una insulina rápida [Ashwal y Hod 2015]. De tal forma que dos tercios de la dosis de la dosis de insulina se administra en forma de insulina basal (de acción prolongada) y el tercio restante se reparte en tres dosis que se administran antes de iniciar las tres comidas principales del día. Se administra en forma de insulina rápida. Como insulina basal se usan NPH, detemir y glargina [Koning et al

2016]. La insulina NPH tiene una duración en su acción y un efecto intermedio, ya que se inicia a las 2 horas de su administración y dura su acción entre 12 y 18 horas. El inicio de acción de los análogos de acción prolongada es de 2 a 4 horas tras su aplicación con una duración de entre 16 y 20 horas. Como insulina de acción rápida se usan lispro y aspart por sus menores interferencias en el metabolismo y su mejor control de la glucemia mantenida en el tiempo [Mack y Tomich 2017].

En cuanto a los antidiabéticos orales, se usan dos: la metformina y la glibenclamida. Se ha demostrado seguridad en el tratamiento de la DMG. Pertenecen a la categoría B de la FDA (Agencia Americana de Alimentos y Medicamentos). Sin embargo, su uso en la actualidad se realiza fuera de ficha técnica pues la Agencia Española del Medicamento no ha aprobado su uso para esta indicación ya que cruzan la barrera placentaria y no hay datos de seguridad a largo plazo [Mack y Tomich 2017]. La metformina es una biguanida empleada para control de la glucemia porque aumenta la sensibilidad a la insulina. Inhibe la gluconeogénesis hepática y estimula la absorción de glucosa en tejidos periféricos. La glibenclamida es una sulfonilurea que se une a los receptores de las células beta pancreáticas para incrementar la secreción de insulina y su sensibilidad en tejidos periféricos. Presenta mayor riesgo de hipoglucemia materna y de aumento de peso [Reséndiz y Flores-Méndez 2015].

1. Introducción

1.2. La diabetes gestacional y el embarazo

Existen una serie de riesgos obstétricos y perinatales asociados al desarrollo de DMG. Su relevancia radica en su conexión con un incremento de la morbilidad materna y en la morbilidad fetal. En la actualidad se sabe que aumenta el riesgo de macrosomía, prematuridad, preeclampsia, distocia de hombro, muerte fetal intrauterina y de realización de cesáreas [Ovesen et al 2015]. Por tanto, para evitar estas complicaciones es muy importante hacer el cribado universal para una pronta detección de DMG y en caso de ser necesario pautar tratamiento con insulina para evitar o reducir la aparición de estas complicaciones obstétricas y perinatales [Mack y Tomich 2017]. En la tabla 3 se detallan todas las complicaciones asociadas que pueden afectar tanto a la madre como al feto.

Tabla 3. Complicaciones obstétricas y perinatales en DMG

OBSTÉTRICAS	PERINATALES
Distocia	Macrosomía
Preeclampsia	Hipoglucemia neonatal
Cesárea	Lesión plexo braquial
Aumento de peso	Prematuridad
DM	Polihidramnios
Enfermedades CV	Hiperbilirrubinemia
	Síndrome metabólico adulto

Fuente: Elaboración propia

Se considera la macrosomía como una de las complicaciones más importantes. Consiste en la presencia de un peso en el recién nacido superior a los 4 kilogramos. Ocurre como consecuencia de la resistencia a la insulina, el aumento de la glucemia y del transporte de glucemia hacia el feto por medio de la placenta. Se genera un estado

de hiperinsulinismo fetal y un aumento de otros factores de crecimiento. Se presenta entre el 8 y 10% de las gestaciones que no cursan con DMG y aparece en el 25-45% de los casos con DMG. Conlleva una serie de complicaciones como son el aumento en la tasa de realización de cesáreas, la distocia de hombros, la fractura de clavícula y la lesión del plexo braquial [Ashwal y Hod 2015]. En recién nacidos con macrosomía se observa un aumento de la masa grasa total, del grosor de los pliegues cutáneos y de la circunferencia de los hombros. Existen factores de riesgo maternos para el desarrollarla como son la obesidad, la multiparidad, la edad materna avanzada, la ganancia excesiva de peso en la gestación y el antecedente de macrosomía en alguna gestación previa [Mack y Tomich 2017]. Existe un aumento de la mortalidad perinatal en los casos de DMG.

Entre las alteraciones metabólicas en el momento del parto se encuentra la hipoglucemia, por lo que se debe realizar un control estricto de la glucemia tras el parto. La hipoglucemia se define por un nivel de glucemia ≤ 30 mg/dl en las primeras 24 horas o ≤ 45 mg/dl en los sucesivos días [Reinoso et al 2020]. La hipocalcemia se define por un calcio sérico menor de 7.5 mg/dl. Se presenta en los primeros días de vida, es asintomática y es autolimitada, por lo que no requiere de tratamiento. Es debida a un hipoparatiroidismo transitorio provocado por la diabetes [Martínez et al 2013]. La hipomagnesemia (valor de magnesio < 1.5 mg/dl) ocurre en las primeras 72 horas tras el parto [Maccioni y Mena 2017].

También se observan alteraciones analíticas como la policitemia en el 5% de los casos y la hiperbilirrubinemia [Ashwal y Hod 2015]. La policitemia se trata de un aumento anormal de la masa de los eritrocitos en presencia de un hematocrito $\geq 65\%$. En este contexto de hiperviscosidad ocurre una disminución en la velocidad de circulación de la sangre y pueden producirse trombos. El diagnóstico de esta enfermedad se realiza por la clínica y es esencial determinar el valor del hematocrito.

El polihidramnios aparece en el 1% de los casos y consiste en la presencia de una cantidad de líquido amniótico superior a la considerada como normal para la edad gestacional o por la presencia de un volumen ≥ 2000 ml [Romero et al 2018]. El mecanismo por el que aparece sería el aumento en la producción del líquido amniótico o un déficit en su eliminación. En DMG es debida al aumento de la diuresis del feto en relación a la hiperglucemia existente [Ashwal y Hod 2015]. Se detecta también por un aumento en el volumen abdominal de la

1. Introducción

embarazada que no se corresponde con la edad gestacional. Su presencia supone un aumento en la generación de anomalías fetales a varios niveles como son el gastrointestinal, del sistema nervioso central y a nivel cardiaco [ADA 2014b].

Con el paso de los años estos recién nacidos tienen mayor predisposición al desarrollo de obesidad y de síndrome metabólico. La exposición a la hiperglucemia en el útero durante el embarazo genera, como se ha descrito, una hiperinsulinemia que afecta al desarrollo del tejido adiposo y a las células beta del páncreas. Esto puede influir en un aumento del valor del IMC. Además existe un riesgo aumentado de desarrollar DM en la edad adulta [Romero et al 2018].

Respecto a las complicaciones maternas que pueden desarrollarse se sabe que las gestantes con DMG presentan una morbilidad aumentada en relación a las embarazadas sin DMG. Entre las complicaciones destacan la realización de cesáreas, el desarrollo de hipertensión arterial, el desarrollo de DM tipo 2 en los años venideros y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares [Ashwal y Hod 2015].

La preeclampsia consiste en la presencia de una presión arterial sistólica y diastólica superior a 140/90 mmHg con proteinuria, clínica de cefalea o dolor abdominal. Estas cifras de presión arterial elevadas deben aparecer a partir de la semana 20 de gestación. Si apareciese antes se trataría de una HTA no diagnosticada previamente. Cuando además aparecen convulsiones o estado comatoso se llama eclampsia [Ashwal y Hod 2015]. En caso de aparición se ha de inducir el parto. Se observa una disminución en su presentación debido a la mejora en el control de la glucemia y de las cifras de presión arterial durante las gestaciones [ADA 2015].

También se han descrito como complicaciones la presencia de infecciones urinarias y micóticas ya que la diabetes supone un estado de inmunosupresión de la gestante y los niveles de glucosa se encuentran aumentados tanto en sangre como en orina [Romero et al 2018].

Es fundamental, por tanto, la realización de un seguimiento analítico y ecográfico a la gestante para descartar presencia de complicaciones como la macrosomía o el polihidramnios. Se medirá tanto el tamaño fetal, sus diámetros y circunferencias como se estimará la cantidad de líquido amniótico presente en la placenta.

En pacientes con DMG se recomienda la finalización de la gestación a la semana 40 de embarazo en ausencia de otras comorbilidades que indiquen finalizarla antes [Ashwal y Hod 2015]. Puede realizarse tanto por vía vaginal como por cesárea si no presenta otros factores de riesgo que declinen la balanza hacia la realización cesárea como método de finalización de la gestación.

Es muy importante la realización de controles de glucemia materna horarios. Se deben obtener unas cifras de glucemia entre 72 y 126 mg/dl. Si se elevan esos niveles se debe usar insulina y si disminuyen se debe usar glucosa por vía intravenosa [Romero et al 2018].

Una vez ocurrido el parto se debe realizar al recién nacido una primera glucemia a las 2-4 horas de vida. Hay que alimentarlo con tomas frecuentes para mantener unos niveles de glucosa superiores a 40 mg/dl. Si existiese sospecha clínica de hipoglucemia debe hacerse una determinación de los valores de calcio, magnesio y bilirrubina [Denney y Quinn 2018].

Pasadas entre 6 y 8 semanas del parto se debe realizar a la gestante un SOG 75 g en ayunas. Si el resultado obtenido arroja una glucemia normal se recomienda la realización del test de sobrecarga cada tres años para control del metabolismo de la glucosa. Si se obtiene un resultado alterado se debe actuar en consecuencia [Denney y Quinn 2018]. El control puede ser realizado con determinación de valores de HbA1c en lugar de con valores de glucemia. Si es < 5.7% se realiza un control cada 3 años; si está entre 5.7-6.4% el control pasa a ser anual y si la HbA1c > 6.5% en dos determinaciones separadas en el tiempo, se establece el diagnóstico de DM [Alejandro et al 2020]. Se deben explicar a las pacientes los síntomas de DM, para que en caso de aparición acudan a consulta para nueva valoración [Mack y Tomich 2017]. También se debe insistir en la importancia de la planificación familiar para iniciar el control de la glucemia desde el primer instante en una hipotética gestación posterior [Ashwal y Hod 2015].

Tras el parto se suspenden los antidiabéticos (en caso de haberlos tomado), se fomenta la lactancia materna, se continúan con las medidas dietéticas que se habían asumido durante la gestación y se mantiene la práctica de actividad física

1. Introducción

con una intensidad moderada y de forma regular y constante [Denney y Quinn 2018].

1.3. La enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal (EP) es un trastorno crónico de etiología infecciosa. Hace referencia a un proceso inflamatorio que afecta a la cavidad oral, a los tejidos que rodean los dientes. Su forma más leve es la gingivitis y su forma más grave es la periodontitis. Se trata de una enfermedad asintomática en los estadios iniciales y que cuando aparece clínica ya existe una afectación importante en el tejido periodontal. La respuesta inflamatoria va a ser la responsable de la pérdida progresiva de la unión de la pieza dentaria al hueso alveolar por la desaparición del colágeno existente. Si no se controla desencadenará en la pérdida de la pieza dentaria [Bascones-Martínez et al 2014].

El espacio que aparece entre la superficie de la pieza y la encía se denomina bolsa periodontal. Tiene una profundidad de entre 4 y 12 mm y en su interior alberga una gran carga bacteriana [Loesche y Grossman 2001].

La gingivitis consiste en la afectación de los tejidos que se encuentran alrededor de las piezas dentarias. Se caracteriza por la inflamación gingival sin pérdida ósea alrededor de los dientes y sin bolsas de más de 3 mm de profundidad [Bascones-Martínez et al 2014]. Puede ser localizada cuando existe sangrado en un 10-30% de las localizaciones y se considera generalizada cuando presenta más de 30% de sitios de hemorragia. Se considera leve cuando afecta a una pequeña área y existen cambios discretos en el color y la textura del tejido periodontal. Se considera moderada cuando el área afecta es más extensa y existe edema e inflamación junto a sangrado con el sondaje periodontal. Y se considera periodontitis grave cuando existe un sangrado espontáneo al menor estímulo y todo el tejido se encuentra edematizado y enrojecido [Vargas y Yáñez 2021].

La periodontitis presenta una destrucción de ligamento, del cemento dental, del hueso alveolar, del epitelio gingival y de la membrana periodontal (figura 1). Si no se realiza ningún tipo de intervención se desencadenará la pérdida de la pieza dentaria. Se caracteriza por la esencia de tres o más dientes afectados con presencia de bolsas de ≥ 4 mm de profundidad [Bascones-Martínez et al 2014]. El estadio I se corresponde con la periodontitis inicial, el estadio II con la moderada, el estadio III incluye a la periodontitis grave con riesgo alto de pérdida de pieza dentaria y el estadio IV corresponde a la periodontitis avanzada. La gravedad de la periodontitis viene determinada por la presencia de pérdida de inserción, la pérdida ósea demostrada en una prueba de imagen y en la pérdida de la pieza dentaria [Vargas y Yáñez 2021].

1. Introducción

Figura 1. Gingivitis y periodontitis



Fuente: Flamarique 2023.

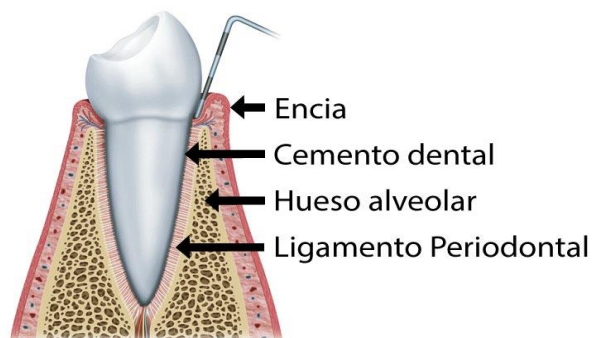
Se trata de una enfermedad frecuente en la población mundial. La prevalencia de EP varía entre el 10 y 60% en la población adulta, según el criterio diagnóstico utilizado y aumenta con la edad [Figuro et al 2013]. Tiene una incidencia del 45-50% en adultos en su forma menos grave (gingivitis) y alcanza hasta el 60% de los casos en mayores de 65 años. Se cree que la periodontitis más severa afecta al 11.2% de los adultos a nivel mundial y es un desencadenante de la pérdida de piezas dentarias, la alteración del hábito nutricional, modificaciones del habla, y en una peor calidad de vida [Sanz et al 2018].

En el tejido periodontal se diferencia una zona externa que es la encía y una zona interna que sirve de sujeción de la pieza dentaria. La encía es un tejido blando con una gran irrigación que se sitúa entre la corona dentaria y el hueso donde asienta su raíz. La otra zona es la de inserción y está compuesta por el cemento que recubre la raíz del diente, el hueso alveolar y el ligamento que se encuentra entre ambas estructuras [Bascones-Martínez et al 2005].

El tejido periodontal no afecto por la enfermedad es de color rosa pálido con presencia de un punteado fino y puede estar pigmentado de forma asimétrica en algunas razas. Está adaptado a la morfología y disposición de las piezas dentarias. El margen gingival se dispone en la unión del cemento con el esmalte y presenta una disposición homogénea con una elevación discreta en el espacio interdentario (figura 2). La hendidura de la encía tiene en condiciones normales entre 1 y 3 mm de profundidad. A la exploración con sondaje no existe sangrado a ningún nivel. En esta hendidura existe en condiciones normales una pequeña cantidad de líquido intersticial

que se denomina líquido crevicular gingival. Se refiere al margen gingival libre al espacio que queda en la pared lateral de la hendidura. La encía adherida tiene entre 1 y 9 mm de ancho y presenta una superficie punteada. Abarca desde el ápex de la encía libre hasta la unión de la mucosa con el tejido gingival. Es un tejido de tipo mucoso, queratinizado, carente de movimiento y está adherido al hueso. A continuación, se encuentra la mucosa alveolar que está formada por un epitelio no queratinizado y que presenta movilidad [Highfield 2009].

Figura 2. Estructura normal del tejido periodontal



Fuente: Clinicaimanol 2024

En condiciones normales la cavidad oral presenta una abundante carga y en constante cambio de flora microbiana. Las interacciones ecológicas que suceden entre el huésped y los microbios determinan la presencia y la gravedad de la EP. A diferencia de la gran mayoría de enfermedades infecciosas, la EP es producida a expensas del sobrecrecimiento de comensales y no por la intervención de un patógeno exógeno. Las bacterias implicadas son microaerófilas y anaerobias gramnegativas: *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* y *Treponema denticola* [Komine-Aizawa et al 2018]. La inflamación acaecida en los tejidos periodontales debe ser considerada como un mecanismo de defensa fisiológico. Los primeros hallazgos que se encuentran son la formación de placas supragingivales y subgingivales acompañadas normalmente de cálculos e inflamación. Si se consigue eliminar la placa hay una resolución del cuadro, volviendo a la normalidad; si la lesión persiste, acaba en enfermedad [Cekici et al 2014].

La causa de EP es infecciosa. El origen está en la formación de la denominada como placa bacteriana. Esta se desarrolla en torno a las piezas dentarias. Es transparente

1. Introducción

y está compuesta por bacterias, glucoproteínas, compuestos salivares, polisacáridos, macrófagos y leucocitos. Es aditiva, es decir, si no se trata, se siguen incorporando restos y bacterias sobre esa placa inicial que se establece sobre la pieza dentaria. Si esta situación persiste en el tiempo se inicia una respuesta inflamatoria de los tejidos adyacentes que provoca inflamación a nivel gingival y aparecen en un primer momento alteraciones en los márgenes de la encía que luego se extenderán por toda ella. Esta inflamación generada hace que exista un mayor espacio entre las piezas dentarias, y por tanto, existe más posibilidad de que la placa asiente y prolifere. Conforme avanza en profundidad alcanza estructuras que se encuentran próximas, como el hueso alveolar. Cuando la carga bacteriana de la placa aumenta por el sobrecrecimiento de especies patógenas específicas se produce un desequilibrio entre dicha carga y los mecanismos de defensa locales y sistémicos del huésped. Como consecuencia se reduce la respuesta inmunitaria. Los leucocitos polimorfonucleares (PMN) constituyen la primera línea de defensa. Si fracasa se activa una segunda línea en la que participan linfocitos y monocitos, que van a liberar citocinas proinflamatorias. Esto provoca destrucción de los tejidos y conduce a la aparición de nuevas bolsas. Este proceso proseguirá hasta que exista un equilibrio entre las bacterias presentes y la actuación del sistema inmune. Si no se realiza tratamiento finalmente se formará un cálculo dental. Está compuesto por carbonatos y fosfatos en presencia de un pH ácido en la cavidad oral [Bascones-Martínez et al 2005].

Fisiopatológicamente se explica por la respuesta originada a través del sistema inmune frente a las endotoxinas bacterianas. Estas estimulan a los linfocitos de defensa a nivel local y expresan mediadores de inflamación, como la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o el receptor activador del factor $\kappa\beta$ ligando (RANKL). Además se secretarán proteínas de choque térmico (HSP60) y otras sustancias citotóxicas [Martínez-Aguilar et al 2017]. En el contexto del proceso inflamatorio generado citoquinas como TNF- α e IL-6 van a estimular a los hepatocitos para aumentar la secreción de la proteína C reactiva (PCR). Es por esto que en la EP se encuentran niveles de PCR más elevados y que son mayores en caso de EP severa.

Como se ha descrito, la causa de EP es infecciosa. Existen una serie de factores de riesgo que aumentan el riesgo de infección (tabla 4). Los factores no modificables son la edad, el sexo, la raza y los factores hereditarios [Dye 2013]. Se sabe que el riesgo de desarrollar EP se incrementa conforme aumenta la edad por los cambios que supone

el envejecimiento por sí mismo y por un mayor tiempo de exposición a los factores de riesgo.

Entre los factores modificables el más importante y potencialmente prevenible es el hábito tabáquico. Fumar supone un riesgo aumentado hasta el triple respecto a una persona no fumadora. El tabaco empeora la EP al estimular la invasión bacteriana, inhibir el desarrollo de una respuesta de defensa y agravar el estado inflamatorio existente. También induce la apoptosis celular e interfiere en la función de las células periodontales. De esta forma contribuye a la destrucción del tejido periodontal [Sánchez et al 2021]. Además se contemplan otros como la ingesta elevada y mantenida de alcohol, la obesidad, el nivel socioeconómico y los déficits de calcio y de vitamina D. Aunque el factor más precoz y sobre el que existe mayor documentación es la DM y sobre todo si se encuentra mal controlada [Genco y Borgnakke 2013]. También la ausencia de una buena higiene bucal favorece el desarrollo de EP porque las bacterias permanecen depositadas en la encía y se produce la formación de la placa, con aparición de inflamación en los tejidos [Janakiram y Dye 2020]. Durante la menstruación las mujeres presentan un riesgo elevado de presentar inflamación gingival por la acción de la progesterona, al igual que ocurre durante las gestaciones por los cambios hormonales que se producen. En la menopausia el déficit de estrógenos puede tener como consecuencia la pérdida de la pieza dentaria. La presencia de estrés es otro de los factores implicados por la reducción de la saliva y favorece la formación de la placa bacteriana. Se ha comprobado que está implicado en la destrucción del tejido periodontal en pacientes susceptibles por aumento en la concentración de cortisol [Sánchez et al 2021].

1. Introducción

Tabla 4. Factores de riesgo de EP

FACTORES MODIFICABLES	FACTORES NO MODIFICABLES
Tabaquismo	Edad
DM	Sexo
Estrés	Raza
Hormonas	Herencia
Higiene oral	
Alcoholismo	
Obesidad	

Fuente: Elaboración propia

En cuanto a la clasificación de EP, a nivel internacional se acepta el uso de los establecidos por la Academia Estadounidense de Periodoncia (AAP). En el siglo pasado han sido varias las clasificaciones que esta institución ha publicado y que se han modificado en función de los resultados de las investigaciones que se han llevado a cabo. Una de las clasificaciones que se usó durante bastante tiempo y que posteriormente ha sido modificada se describe a continuación [Highfield 2009]:

- Periodontitis del adulto.
- Periodontitis de aparición temprana.
 - Periodontitis prepuberal: generalizada o localizada.
 - Periodontitis juvenil: generalizada o localizada.
 - Periodontitis rápidamente progresiva.
- Periodontitis asociada a enfermedad sistémica.
- Periodontitis ulcerosa necrosante.

- Periodontitis refractaria.

Esta clasificación fue modificada y adaptada en el año 1999:

- Enfermedades gingivales: inducida por placa o no inducida por placa. Las lesiones inducidas por la placa dental pueden depender de factores locales, sistémicos o relacionarse con situaciones de malnutrición. Dentro de las lesiones gingivales no inducidas por placa se encuentran las infecciones (bacterianas, fúngicas o virales), las modificaciones genéticas, las reacciones de hipersensibilidad y las lesiones por traumatismo.

- Periodontitis crónica: es la forma más frecuente de EP. Puede aparecer a cualquier edad, pero se detecta con más frecuencia en adultos. Su progresión suele ser lenta. Puede ser localizada o generalizada. Se considera localizada si aparece en menos del 30% de la región gingival y generalizada si aparece en más del 30% de las localizaciones.

- Periodontitis agresiva: localizada y generalizada.
- Periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica.
- Enfermedades periodontales necrotizantes: La presencia reiterada de infecciones hace que se produzca una destrucción de los tejidos blandos y en consecuencia una pérdida de la inserción.

- Abscesos del periodonto.
- Periodontitis asociada a lesiones endodónticas.
- Deformidades y condiciones del desarrollo o adquiridas.

El diagnóstico de EP se realiza en función de la presencia de signos clínicos a la exploración que pueden ser respaldados por la realización de pruebas de imagen (ortopantomografía). Debe evaluarse el estado periodontal con una anamnesis minuciosa e indagar por la presencia de posibles factores de riesgo. En la exploración debe incluirse el uso del sondaje periodontal para medir la profundidad de penetración de la sonda y debe realizarse en seis puntos por cada una de las piezas dentarias. De modo que se mide la longitud entre el margen gingival y la parte inferior de la bolsa. Se habla de la llamada profundidad de sondaje. En áreas sanas la profundidad de sondaje no excederá 3 mm. En lugares donde hay periodontitis y se ha perdido las estructuras

1. Introducción

del soporte del diente la profundidad de sondaje puede ser de 4 mm o más [Bullón Fernández 2004]. Además se debe valorar el nivel de inserción clínica, la profundidad de bolsas periodontales, si existe sangrado al sondaje, la posible movilidad de la pieza dentaria y el estado de higiene de la cavidad oral [Benza-Bedoya y Pareja 2017]. En las lesiones inducidas por placa se observan alteraciones en las características morfológicas y de coloración del tejido gingival junto a la presencia de sangrado al sondaje. Las lesiones no inducidas por placa requieren de la toma de una muestra para realizar un análisis microbiológico o serológico para poder establecer el diagnóstico. Para el diagnóstico de periodontitis, además, se establece que debe existir una resistencia menor de los tejidos periodontales al sondaje periodontal y que presenta una bolsa (surco gingival) que indica una pérdida de la inserción. Estas bolsas pueden ser tanto verticales como horizontales. La movilidad de las piezas dentarias ocurre ya en etapas avanzadas de la enfermedad y puede finalizar en casos graves con la pérdida de la pieza dentaria [Loesche y Grossman 2001].

El papel de las radiografías no es determinante. En ellas se puede observar una pérdida ósea marginal que confirma así la pérdida de inserción [Loesche y Grossman 2001]. El sondaje periodontal se considera a día de hoy como el principal método diagnóstico a utilizar. Sirve para detectar la presencia de bolsas periodontales medidas desde el margen gingival hasta la base de la hendidura. También la medición de la pérdida de inserción desde la unión del cemento dental con el esmalte hasta el borde de la base la hendidura. Se debe recordar que las mediciones que se llevan a cabo no representan la profundidad real de la bolsa. Lo que mide es la distancia desde un punto de referencia establecido fijo hasta el lugar donde la punta de la sonda entre en el tejido periodontal. La medición efectuada va a ser variable debido a que depende de la presión que se aplique al sondaje, el tamaño de la punta de la sonda, la angulación que se aplique y si existe o no inflamación en los tejidos periodontales. Es por esto que se debe ser prudentes en la interpretación de esos hallazgos. El sangrado al sondaje es un buen indicador de inflamación gingival, pero no es buen predictor de progresión de la enfermedad ni tiene relación directa con la actividad de la enfermedad. Por tanto, para poder establecer el diagnóstico de EP debe existir una pérdida de inserción clínica ≥ 2 mm en dos o más dientes que no sean consecutivos o una pérdida de inserción ≥ 3 mm en presencia de bolsas > 3 mm en más de una de las piezas dentarias [Botero y Bedoya 2010].

Se considera que la EP es grave cuando dos o más de dos dientes no adyacentes presentan una pérdida de inserción clínica ≥ 6 mm y una profundidad de sondaje

periodontal ≥ 4 mm. Se trata de una periodontitis moderada cuando en dos o más dientes no consecutivos presentan una pérdida de inserción ≥ 5 mm y una profundidad de sondaje ≥ 4 mm. Por último, se considera periodontitis leve cuando al menos una pieza dentaria presenta un área una pérdida de inserción ≥ 4 mm y una profundidad de sondaje ≥ 4 mm [Loesche y Grossman 2001].

También se debe conocer que la EP cursa con una actividad variable. Es decir, alterna fases en las que existe destrucción del tejido periodontal que se alteran con otros periodos de inactividad y mantenimiento [Highfield 2009].

Se han desarrollado una serie de hipótesis para explicar el desarrollo de la EP. La primera que se estableció es la de la hipótesis de la placa inespecífica. Plantea que es el crecimiento excesivo inespecífico de bacterias el responsable del desarrollo de EP. Se determina que todas las bacterias contribuyen a la producción de caries, sobre todo cuando se acumulan en la superficie dental y no es eliminada. Si hay más bacterias en las bolsas profundas que en las de menor profundidad es porque existe en la profundidad más espacio para el crecimiento bacteriano. El problema radica en la presencia de gran cantidad de bacterias en bolsas profundas. Los niveles de prostaglandina E2 obtenidos en líquido crevicular gingival están aparejados a los niveles de PGE2 secretados por los monocitos en presencia de endotoxinas producidas por bacterias. El tratamiento debe incluir la limpieza y eliminación de las bolsas mediante procedimientos quirúrgicos. Cuando el desbridamiento no es eficaz, se plantea el uso de antibióticos vía oral. Los antibióticos que se plantean son las tetraciclinas o el uso combinado de amoxicilina y metronidazol. Al ser múltiples las bacterias implicadas según esta teoría resulta altamente complicado pautar un antibiótico adecuado que pudiese hacer frente a esta situación. El tratamiento también plantea la eliminación y, en su caso, reducción de la placa bacteriana acumulada con el uso de flúor en el agua potable, el uso de flúor en los dentífricos, del hilo dental y el correcto cepillado tras cada comida [Struzycka 2014].

Otra de las hipótesis planteadas es la de la placa específica. Esta defiende que es el crecimiento excesivo de un número determinado y delimitado de bacterias en la placa dental el responsable de la aparición de alteraciones en el tejido periodontal. La mayoría de las bacterias dejan de crecer en un medio ácido. Sin embargo, se ha comprobado que existen una serie de bacterias que mantienen su actividad en un medio con pH bajo provocado por la presencia de sacarosa. En los últimos años los resultados de las investigaciones arrojan que un número limitado de bacterias anaerobias se asocian

1. Introducción

fuertemente con el desarrollo de EP. El tratamiento que se plantea en esta hipótesis es el uso de antibióticos orales dirigidos para erradicar estas bacterias [Peterson et al 2014].

Por lo tanto, respecto al tratamiento se diferencian por un lado los tratamientos tradicionales de desbridamiento y por otro lado el uso de antibióticos orales como tratamiento de la infección provocada por la flora bacteriana. El desbridamiento consiste en el raspado y alisado radicular y en la práctica de cirugía en caso de ser necesaria [Sanz 2017].

Previo al inicio de tratamiento quirúrgico pueden llevarse a cabo otros procedimientos menos invasivos. Pueden realizarse tratamientos con aplicación de férulas de descarga para reducir las complicaciones que aparecen como consecuencia de la pérdida de la estructura de la pieza dentaria. Se deben programar visitas trimestrales en las que se elimine la placa y se instruya al paciente en la importancia del control y reducción de la placa. Si fracasa es preciso la realización de otros procedimientos que incluyen la reparación si es posible de la pieza dentaria o la sustitución de la misma por un implante cuando se produce su pérdida [Loesche y Grossman 2001]. El tratamiento quirúrgico se basa en la eliminación de la placa bacteriana y de los nichos mediante la realización de un colgajo, la resección del tejido o procesos regenerativos. Si se resuelve se recomiendan controles cada 3 meses y realización de sondaje periodontal. Si persiste la EP debe realizarse tratamiento quirúrgico en caso de la EP localizada y en caso de ser generalizada debe añadirse al tratamiento el uso de antibióticos por vía oral.

Con el desbridamiento se pretende eliminar la placa bacteriana y que con esta acción se reduzcan los niveles de bacterias en la cavidad oral. A pesar del desbridamiento esta reducción del número de bacterias es parcial y con el paso del tiempo vuelve a sus niveles iniciales. El tiempo que transcurre hace que el tejido gingival pueda sanarse y desarrollar los mecanismos de defensa. Pero si esta placa no se altera con una determinada frecuencia se produce el regreso de la afectación periodontal y la inflamación. Es por esto que se recomienda acudir para valoración cada 3 o 6 meses.

Son varios los antibióticos por vía oral que pueden ser utilizados como tratamiento de la EP. Uno de los grupos más empleados es el de las tetraciclinas, que tiene una demostrada eficacia en el tratamiento de infecciones provocadas por *A. actinomycetemcomitans*. La doxiciclina es el antibiótico más usado de este grupo.

Además, este grupo de antimicrobianos presenta acción antiinflamatoria, inhibición de la colagenasa y capacidad para estimular la reabsorción ósea [Falcao et al 2001]. Otro de los antibióticos empleados es el metronidazol. Presenta acción selectiva a bacterias anaerobias estrictas como *P. gingivalis* y *P. intermedia*. Se administra una dosis cada 8 horas. Se ha observado que resulta muy eficaz en el tratamiento de las infecciones provocada por espiroquetas. La antibioterapia de amplio espectro con el uso de la amoxicilina con ácido clavulánico también se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la EP [Falcao et al 2001]. Su acción incluye a bacterias anaerobias estrictas y a las productoras de beta-lactamasas. El uso de la clindamicina está justificado por su acción bacteriostática y por ser efectiva frente a *P. gingivalis*, *P. intermedia* y *F. nucleatum*. Pertenece al grupo de los macrólidos. Pautar a la vez dos agentes antimicrobianos es necesario en muchos casos para alcanzar el objetivo establecido. Se realiza para aumentar el espectro de acción de los antibióticos y para disminuir el riesgo de aparición de resistencia bacteriana. Por el contrario, aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos y de interacciones medicamentosas [Falcao et al 2001].

Recientes estudios epidemiológicos han sugerido que la EP desencadena o empeora procesos crónicos sistémicos, entre los que se incluyen la enfermedad cardiovascular, la diabetes y la enfermedad renal crónica terminal [Chapple y Genco 2013]. También favorece el desarrollo de otras enfermedades como la artritis reumatoide, la obesidad o el síndrome metabólico. La relación existente entre la diabetes y la EP ha sido establecida [Polak 2018]. La EP aumenta el riesgo de aparición de DM [Miranda et al 2013].

Se ha conseguido demostrar que la periodontitis es capaz de producir o empeorar la resistencia a la insulina. Esto es debido a la inflamación y la disfunción de las células β pancreáticas. De esta forma se favorece la activación de la respuesta inmune sistémica mediada por las citoquinas inflamatorias y, por ende, el desarrollo de DM tipo 2 [Demmer et al 2012]. Además, se ha demostrado cómo las pacientes con periodontitis tienen niveles de HbA1c más elevados respecto a personas con una buena salud bucal [Graziani et al 2018] También se ha comprobado que el tratamiento de la EP mejora el control glucémico ya que reduce los niveles de HbA1c en estos pacientes [Engebretson y Kocher 2012]. Al estudiar la influencia de la DM en el desarrollo de EP se ha comprobado que la hiperglucemia se asocia con un incremento de riesgo y gravedad de la periodontitis [Taylor 2001].

1. Introducción

La EP se considera factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y se considera importante prevenirla y tratarla para evitar su desarrollo [Piepoli et al 2016]. Se considera a la formación de biopelículas y a la respuesta inflamatoria subyacente como responsables del desarrollo de aterosclerosis y de formación de placas de ateroma. Hay evidencia de la aparición de una reducción en la inflamación sistémica con el tratamiento y control de EP, demostrado por la disminución de los niveles de PCR y en la mejora de la función del endotelio [Piepoli et al 2016].

1.4. La enfermedad periodontal en el embarazo

En embarazadas con DMG se ha descrito un aumento de la inflamación a nivel gingival [Figuro et al 2013], así como aparición de infecciones oportunistas, de pseudobolsas periodontales o de granuloma gravídico [Anwar et al 2016]. De forma que los productos bacterianos como lipopolisacáridos de la placa subgingival, así como las citoquinas proinflamatorias secretadas por los tejidos periodontales inflamados, pueden entrar en la circulación y desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica [García et al 2001]. En el trabajo de Akcali et al 2017 se analizaron los niveles de metaloproteinasa de matriz (MMP) -8, MMP-9 y los del inhibidor tisular de MP-1 (TIMP-1) en tres fluidos: líquido crevicular, saliva y suero de embarazadas con DMG y de pacientes sin DMG. Además, se diferenció si presentaban EP o no. Se observaron unos niveles mayores de TIMP-1 y MMP en las gestantes con DMG (sobre todo en aquellas que padecían gingivitis), con respecto a las mujeres sanas. También fue demostrada la existencia de niveles elevados de interleucina IL-1- β , del receptor activador del factor nuclear-kappa B y del receptor *Toll-like* (TLR) en aquellas embarazadas que presentaban ambos eventos. En el estudio de Bullón et al 2014 se observaron unos altos niveles de PCR, IL-6 y TNF- α en líquido crevicular de mujeres con DMG. Tanto la IL-6 como el TNF- α interfieren con la señalización de la insulina y, además, son antagonistas suyos. Unos niveles elevados durante un tiempo considerable pueden interferir en el metabolismo de los hidratos de carbono y, en consecuencia, causar intolerancia a la glucosa. En última instancia esta situación puede derivar finalmente en el desarrollo de DMG. Recientemente se ha observado que las citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-6 e IL-1 pueden asociarse con el riesgo de resistencia a la insulina [Sarduy y Rodríguez 2015]. La IL-1 influencia cambios en la producción de citoquinas y aumenta el riesgo de desarrollar EP [Özçaka et al 2016].

En las últimas décadas del siglo XX y en las primeras del siglo XXI se ha investigado sobre la relación entre la EP y los resultados adversos perinatales. Se ha observado una posible relación de causalidad entre la EP y el parto pretérmino, el crecimiento intrauterino retardado (CIR), el bajo peso al nacer, la preeclampsia y la aparición de DMG [Esteves et al 2016]. También se ha visto asociada con un aumento de la mortalidad materna y perinatal [Ren y Du 2017]. Sin embargo, estas asociaciones son controvertidas por la heterogeneidad de los parámetros clínicos empleados para definir los resultados adversos perinatales, por los diferentes criterios diagnósticos de EP y DMG empleados en las investigaciones, y por las diferencias entre los sujetos incluidos

1. Introducción

en los estudios [Corbella et al 2016]. Las complicaciones obstétricas y perinatales asociadas a la presencia de EP se recogen en la siguiente tabla 5.

Tabla 5. Complicaciones obstétricas en EP

COMPLICACIONES EN EL EMBARAZO ASOCIADAS A EP
Prematuridad
CIR
Bajo peso al nacer
Preeclampsia
DMG
Mortalidad neonatal

Fuente: Elaboración propia

El potencial efecto de la EP sobre los resultados perinatales podría ser explicado por dos mecanismos: uno es que la microbiota oral y las bacterias implicadas en la producción de EP pasan a la placenta y al feto. El otro es que los mediadores inflamatorios como la IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α o la PGE2, los cuales son producidos por tejido periodontal infectado, van a afectar al miometrio y al feto [Sarduy y Rodríguez 2015].

Un parto pretérmino es cuando el parto ocurre antes de completar las 37 semanas de gestación. Se produce en el 6-10% de los partos. Existen varias causas que pueden provocarlo. En el primer grupo se incluye al parto pretérmino espontáneo o idiopático. En él el parto se inicia sin una causa definida con la membrana íntegra. Suele ser el 50% de los casos. En el segundo grupo se considera el parto pretérmino asociado a rotura prematura de membranas. Representa al 25% de los casos. Y el tercer grupo es el que incluye el parto pretérmino electivo o iatrogénico. Entre las causas que lo producen son la presencia de DM, preeclampsia, placenta previa, infección del líquido amniótico, CIR y anomalías del bienestar fetal. En esta última categoría se incluye la influencia de la EP como desencadenante en la producción de un parto pretérmino [Losaa et al 2016].

La presencia de bajo peso al nacer se considera cuando hay un peso inferior a 2500 g. Se estima de muy bajo peso al nacer si éste es inferior a 1500 g y de extremo bajo peso al nacer si es inferior a 1000 g. Estos recién nacidos presentan una elevada morbilidad en el momento posterior al parto. Esto es debido a la aparición de asfixia perinatal, un riesgo aumentado de aspiración de meconio, aparición de hipotermia, de hipoglucemia y de hipocalcemia. Además presentan un grado destacado de inmadurez debido a este bajo peso [Velázquez et al 2004].

En el caso del CIR presenta una función placentaria alterada identificada mediante ecografía doppler de la arteria umbilical o una reducción de la velocidad de crecimiento. La incidencia se estima en torno al 10%. Existe una disminución de la sensibilidad de los tejidos, con un aumento de la resistencia a la insulina a la IGF-I y a la hormona del crecimiento. Además presentan alteraciones en la circulación fetal y en la arteria umbilical al realizar una ecografía con Doppler [Gómez y García 2011]. Es importante tener en cuenta que las curvas de crecimiento para estimar el percentil de peso del feto no son comparables y que varían según la población a la que se pertenezca. La mayoría de las ocasiones no se encuentra una causa para la presencia de CIR. La causa más frecuente es la genética [Gómez y García 2011].

Como se ha descrito, la EP tiene una influencia directa en la aparición de complicaciones obstétricas y perinatales e incluso eleva la mortalidad tanto de la madre como del recién nacido. Es por esto, que resulta fundamental realizar un control exhaustivo de la enfermedad durante la gestación y llevar a cabo un tratamiento correcto y adecuado como medida de prevención para la aparición de estos efectos adversos.

1. Introducción

1.5. La relación existente entre la EP y DMG

La relación que existe entre la EP y la DMG se ha estudiado en las últimas décadas. Se sabe que la presencia de DMG conlleva la aparición de EP en alguno de sus grados. Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido demostrar con certeza si la presencia de EP previamente a la gestación conduce a la generación de DMG en el embarazo y cómo se produce en caso de existir relación entre ambas patologías estudiadas.

El embarazo de por sí mismo supone un estado estresante para el organismo de la mujer gestante y provoca un aumento de la actividad inflamatoria. También sucede un aumento de la inflamación a nivel gingival y un incremento de la resistencia a la insulina.

Una de las teorías que se plantean para establecer el mecanismo por el que la EP desencadenaría en la aparición de la DMG es el estado proinflamatorio existente. Este se demuestra por la presencia de niveles elevados de mediadores inflamatorios como leucocitos, interleucinas y PCR en mujeres con DMG desde el inicio de la gestación. Este estado inflamatorio podría estar influenciado por la presencia de bacterias relacionadas con la presencia de EP como consecuencia de la infección crónica presente. En este contexto se produce un aumento de la resistencia a la acción de la insulina y una destrucción de las células beta pancreáticas por el desequilibrio generado en respuesta al aumento de la actividad inflamatoria debido a los niveles elevados mantenidos de mediadores de la inflamación. Con esto se induce la aparición de la DMG [Özçaka et al 2016].

Los estudios que se han realizado hasta el momento para analizar en profundidad la relación entre ambas patologías se considera que no presentan una óptima calidad. En el estudio llevado a cabo por Bullón et al 2014 se observaron unos niveles de PCR, IL-6 y TNF- α altos en líquido crevicular de mujeres con DMG. Estos y otros mediadores inflamatorios (tanto la IL-6 como el TNF- α) interfieren en la señalización de la insulina y, por tanto, alteran la glucosa. Si sus niveles se mantienen elevados en el tiempo pueden interferir en el metabolismo de los hidratos de carbono. De esta forma pueden derivar en el desarrollo de la DMG [Bullón et al 2014]. También se han encontrado concentraciones de MMP-8 y MMP-9 en líquido crevicular aumentadas desde el inicio de la gestación en pacientes con DMG y su presencia se va a asociar con EP en estadio avanzado [Damante et al 2022]. En otro estudio se incluyeron 584 participantes con DMG que fueron diagnosticadas en el primer trimestre de la gestación porque

presentaban factores de riesgo para desarrollar DMG. Como resultado se obtuvo que el 57% de las embarazadas presentaban EP. De estas pacientes con EP el 13.9% de las padecían DMG. También se obtuvo como resultado que el 4.4% de las gestantes que no fueron diagnosticadas de EP presentaban DMG. De este estudio se concluyó que el riesgo de desarrollar DMG para las gestantes diagnosticadas de EP es 1.85 veces superior que en aquellas embarazadas en las que no se había efectuado el diagnóstico de EP [Kumar et al 2018].

Las gestantes con DMG presentan un peor estado periodontal. Estas mujeres al ser examinadas por un odontólogo obtienen peores resultados al analizar la profundidad de sondaje y los niveles de inserción clínica. Cuando se establece diagnóstico de EP suele ser en estadios moderados y avanzados de la enfermedad [AlSharief y Alabdurubalnabi 2023].

En el metaanálisis de Esteves et al 2016 no se obtuvieron resultados determinantes. Los estudios transversales [Bullón et al 2014, Dasanayke et al 2008, Novak K et al 2006] observaron que las embarazadas con EP se asocian con una mayor prevalencia de DMG. Sin embargo, en los estudios de Xiong et al 2013 y en el de Chokwiriychit et al los resultados fueron poco concluyentes.

Se observó una alta prevalencia de EP entre las pacientes con diagnóstico establecido de DMG en el estudio de Esteves et al 2013. A pesar de estos hallazgos no se obtuvo una clara asociación. Esto sirvió como base como plantear la necesidad de la puesta en marcha de políticas de salud desde las administraciones públicas para la atención y el cuidado periodontal en embarazadas como medida para evitar la posible aparición de DMG. Es fundamental demostrar los efectos adversos de la EP sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y en las cifras de glucemia. Se sabe que la periodontitis es un factor de riesgo para desarrollar DM en los años posteriores a la gestación en aquellas mujeres con antecedentes de DMG [Xiong X et al 2013]. Este hecho tendría un impacto tanto en los pacientes, como en los familiares, los profesionales sanitarios y en la economía del sistema sanitario debido a la alta prevalencia de ambas enfermedades [Borgnakke et al 2013]. Es fundamental establecer si la EP influye en el desarrollo de DMG como un paso importante para crear programas de prevención de aparición de EP. Así se podría iniciar tratamiento de forma precoz y disminuir las complicaciones [Abariga y Whitcomb 2016].

La mayor parte de los estudios existentes concluyen que existe una relación entre ambas patologías, pero sugieren la necesidad de investigar y profundizar en dicha

1. Introducción

asociación [Jiang y Xiong 2016]. Existe una elevada variabilidad en los criterios diagnósticos empleados en los estudios para establecer la presencia de EP y DMG. Además se ha comprobado cómo un buen estado de salud bucodental se relaciona con un mejor control metabólico en personas con DM tipo 2, sin que existan datos disponibles en mujeres que desarrollan una DMG.

Por tanto, es necesario seguir investigando dicha asociación porque se han publicado nuevos estudios desde el último metaanálisis realizado. Además, algunas de las revisiones sistemáticas publicadas hasta el momento no han considerado el diagnóstico de DMG según las recomendaciones de la ADA. Se realiza esta revisión sistemática y metaanálisis para averiguar si EP es un factor de riesgo para desarrollar DMG.

2. Justificación

Con la elaboración de esta tesis doctoral se pretende valorar si la EP desencadena el desarrollo de DMG. Si se consiguiera demostrar dicha asociación se podría poner el foco en el control de esta patología bucodental y realizae de forma programada a toda aquella mujer que desee quedarse embarazada una revisión odontológica previa a la búsqueda de embarazo. Es más, de ser cierta la asociación, desde las instituciones sanitarias se deberían implementar programas y políticas de salud periodontal en mujeres gestantes y en aquellas con deseo genésico.

De este modo se podría, por un lado, tratar la posible EP y en caso de padecerla y cursar un embarazo controlar las glucemias y las alteraciones a nivel metabólico que ocurren. En último caso se pueden disminuir las complicaciones durante el parto y las complicaciones a nivel perinatales que son innatas a la DMG.

Esto supondría en primer lugar un alivio para las pacientes y su entorno, ya que se evitaría la aparición de una enfermedad o se podría predecir o mejorar su control, se reduciría el número de controles y visitas tanto hospitalarias como a los centros de salud, además de evitar o controlar las complicaciones referidas anteriormente.

En segundo lugar se tiene que tener en cuenta que se disminuiría el gasto y el impacto económico en el sistema sanitario, ya que los costes de la implementación de estos programas de salud serían muy inferiores a los costes que actualmente asume el sistema en concepto de tratamiento con insulina, consultas con profesionales sanitarios y el control y tratamiento de las complicaciones asociadas que se pueden desarrollar en cada uno de los casos.

Para lograr tal fin se considera imprescindible saber si la EP influye en el desarrollo de la DMG. Una vez averiguado se deben crear los programas de salud pública mencionados e indicar tratamientos con los que se consiga disminuir la aparición de complicaciones maternas y obstétricas y el impacto emocional y económico que esto supone.

3. Hipótesis y objetivos

3.1. Hipótesis

La enfermedad periodontal puede generar o empeorar la resistencia a la insulina que ocurre durante la gestación, contribuir a desarrollar diabetes mellitus gestacional, y ocasionar un empeoramiento en el control metabólico y en los resultados obstétricos.

3.2. Objetivos

General:

- Determinar si la EP se asocia con el desarrollo de DMG.

Específico:

- Establecer si la EP genera un incremento de la resistencia a la insulina en mujeres embarazadas que acaban en la aparición de DMG.

4. Metodología

4.1. Búsqueda de los estudios

Para la realización de la presente revision sistemática y metaanálisis se han seguido las recomendaciones de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA) [Page et al 2021].

Se ha efectuado una búsqueda bibliográfica amplia en las bases de datos disponibles en internet con más artículos registrados. En esta búsqueda se han obtenido un listado de artículos susceptibles de ser incluidos en el estudio desde la primera fecha disponible hasta el mes de abril de 2024. Esta búsqueda ha sido llevada a cabo por dos investigadores de forma independiente. Las bases de datos que se han consultado para la obtención de los artículos han sido:

- ❖ PubMed
- ❖ Embase
- ❖ Cochrane Library
- ❖ Virtual Health Library

Cuando no fue posible conseguir los artículos que estaban publicados en las revistas que no están disponibles online, se contactó con la editorial de la revista. Para estos casos se contó con la ayuda de la bibliotecaria. Además se realizó una búsqueda manual, con lectura de las referencias bibliográficas de los artículos encontrados, junto a una búsqueda de posibles estudios relevantes que hayan sido referenciados en tesis doctorales publicadas hasta el momento relacionadas con el tema, comunicaciones a congresos o trabajos no publicados finalmente. Se contactó con los investigadores que estuvieron al frente de la investigación para solicitarles información acerca de sus hallazgos.

Los términos de búsqueda MeSH que se han usado en las bases de datos son: **“Periodontal Disease”** y **“Gestational Diabetes”**. En la Tabla 6 queda reflejada la estrategia de búsqueda que se ha seguido en la base de datos de PubMed. La estrategia en Embase fue: *('periodontal disease'/exp OR 'periodontal disease') AND ('pregnancy diabetes mellitus'/exp OR 'pregnancy diabetes mellitus') AND [embase]/lim*. En el resto de bases de datos la estrategia de búsqueda fue: *Periodontal disease AND gestational diabetes*.

4. Metodología

Tabla 6. Estrategia de búsqueda en PubMed

<u>Estrategia de búsqueda</u>	
1	<i>Periodontal Diseases AND Diabetes Gestational</i>
2	<i>Periodontal Diseases AND gestational diabetes</i>
3	<i>Periodontal AND diseases AND gestational diabetes</i>
4	<i>Periodontal AND diseases AND diabetes gestational</i>
5	<i>Periodontal Diseases AND diabetes AND gestational</i>
6	<i>Periodontal Diseases AND gestational AND diabetes</i>

Fuente: Elaboración propia

4.2. Selección de los artículos

Una vez recopilados todos los artículos que disponible, se pasó a cotejarlos de forma independiente por parte de dos investigadores. Durante ese proceso fueron eliminados los artículos duplicados por aparecer en más de una base de datos. Tras esto se hizo una primera selección de artículos basada en la lectura del título y del resumen perteneciente a cada artículo. Al finalizar este proceso los dos investigadores hicieron una puesta en común para resolver discrepancias en la selección de los artículos.

Cuando se resolvieron las discrepancias existentes el siguiente paso fue buscar esos artículos incluidos a texto completo. Tras su lectura detallada se pasó a aplicar de forma rigurosa los criterios de inclusión y los de exclusión establecidos previamente. Estos criterios son detallados en las tablas 7 y 8.

Tabla 7. Criterios de Inclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Artículos disponibles en los siguientes idiomas: inglés, español, francés y portugués.
Artículos disponibles a texto completo.
Tipo de diseño observacional.
Diagnóstico de DMG basado en las recomendaciones de la ADA: <ul style="list-style-type: none">• Cribado en dos pasos: Realización en primer lugar del test de O' Sullivan y confirmación posterior con test de sobrecarga oral (100g) con al menos 2 valores alterados.• Cribado en un solo paso con el test de sobrecarga oral (75g) con al menos 1 de los valores alterados.
Diagnóstico de EP y recogida de muestras realizada por profesional entrenado y conforme a las recomendaciones internacionales (PD \geq 4 mm y CAL \geq 4 en al menos dos localizaciones).

Fuente: Elaboración propia

4. Metodología

Tabla 8. Criterios de Exclusión

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Metaanálisis y revisiones sistemáticas.
Diagnóstico de DMG notificado por autodiagnóstico o por algún procedimiento que no siga las recomendaciones internacionales de la ADA.

Fuente: Elaboración propia

Cuando se finalizó el proceso de aplicar los criterios de inclusion y exclusion a los diferentes artículos, los dos investigadores tuvieron otra reunión para ver el grado de coincidencia en la selección de los artículos y para resolver las discrepancias. Un tercer investigador resolvió las discrepancias y tomó la decisión final. Todo el proceso ha quedado registrado en un documento de Word y los artículos finalmente incluidos se registraron en una tabla.

4.3. Extracción de datos

La extracción de los datos fue realizada de forma independiente por dos personas, al igual que en todos los pasos previos. De cada artículo se extrajo información referente a (tabla 9): el tipo de diseño, el año de publicación, el país de publicación, los autores y la revista en la que el artículo fue publicado. Además se registró si la selección de los pacientes se había realizado de acuerdo con los criterios establecidos en la investigación, si la metodología empleada fue la adecuada y se anotó la medicación del efecto mediante la odds ratio (ya sea cruda o ajustada, y si lo estaba por qué variables estaba ajustada).

Los datos del artículo que no se encontraron y que eran necesarios se obtuvieron tras contactar con los autores de la publicación. Toda la información quedó registrada en una hoja Excel y fue realizado el proceso por dos investigadores independientes.

Tabla 9. Datos extraídos de cada artículo

EXTRACCIÓN DE DATOS
Autor
Año
Revista
País
Tipo de diseño
OR
Variables OR ajustada
Intervalo de confianza

Fuente: Elaboración propia

4. Metodología

4.4. Calidad de los estudios

Se aplicó a cada uno de los artículos finalmente incluidos la escala de Newcastle-Ottawa (tanto para estudios de cohortes como para estudios de casos y controles) con la finalidad de valorar su calidad y la posibilidad de que existiese presencia de sesgos. Estas escalas de valoración de calidad se incluyen en los Anexos I y II.

Se estableció una puntuación de 8 o superior para valorar el artículo como de alta calidad, una puntuación de 7 como de calidad intermedia y una puntuación de 6 o menos puntos como publicación de baja calidad. Solo se aceptaron los artículos que obtuvieron una puntuación igual o superior a 7. Como en todo el proceso se pasó la escala a cada uno de los artículos de forma independiente por parte de dos investigadores.

4.5. Análisis estadístico

Tras obtener los datos de cada artículo se inició el análisis cuantitativo individual y grupal. Se realizó una comparación entre los diferentes resultados de los estudios incluidos. Después se hizo una síntesis de los resultados obtenidos en este análisis.

La asociación a valorar (si EP provoca DMG) se estimó mediante la OR con un IC al 95%.

Como método de ponderación se ha aplicado el modelo de efectos fijos por el inverso de la varianza. En caso de existir heterogeneidad estadística significativa ($p < 0.1$) en la prueba de homogeneidad realizada con el estadístico Q y el I² se llevó a cabo el modelo de efectos aleatorios de *DerSimonian-Laird*. El nivel de significación fue $p < 0.05$. Los pesos de cada uno de los estudios también fueron calculados y recogidos en una tabla.

Los resultados se han presentado en gráficos forest plot y de Galbraith. En ellos se muestran las estimaciones del efecto de cada uno de los estudios incluidos en el análisis a nivel individual y el valor global al combinar los resultados obtenidos.

Se ha realizado un metaanálisis acumulado en función de la fecha de publicación. También un metaanálisis que solo incluía aquellos artículos que presentaban la OR ajustada. Se ha llevado a cabo una metarregresión teniendo en cuenta la calidad metodológica de los estudios.

Para identificar el sesgo de publicación se ha utilizado el gráfico de embudo o funnel plot, complementado con el test de Egger para ver el grado de asimetría. También se ha aplicado el método *trim and fill*.

Se ha realizado un análisis de influencia para estudiar cómo influye cada estudio en el resultado final y así ver si puede existir un sesgo por presencia de estudios de baja calidad.

Todo el proceso se ha realizado y registrado mediante el programa informático *Stata* en su versión .17.

5. Resultados

5.1. Resultados de la búsqueda

En la búsqueda en las bases de datos referenciadas anteriormente se ha obtenido un total de 187 citas bibliográficas. De ellas 11 fueron eliminadas por tratarse de artículos duplicados, permaneciendo 176 artículos para ser valorados. Con la revisión realizada tras la lectura de los títulos y los resúmenes, 138 artículos fueron excluidos y permanecieron 38 estudios para valoración. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 27 fueron eliminados y 11 artículos fueron definitivamente incluidos en la revisión sistemática (figura 3).

Esta revisión sistemática incluye un total de 11 artículos que se publicaron entre el mes de abril de 2008 y marzo de 2022. Estas investigaciones se realizaron en España, Estados Unidos, Turquía, Chile, Pakistán, Brasil, India y Tailandia. De ellos 3 son estudios de cohortes y 8 son estudios de casos y controles. El total de participantes en todos los estudios incluidos es de 2032.

Figura 3. Flujo de proceso de búsqueda



Fuente: Elaboración propia

5. Resultados

5.2. Evaluación de calidad de los estudios

Los criterios de Newcastle-Ottawa fueron aplicados a todos los artículos para evaluar su calidad. Se diferenciaron entre los estudios de cohortes (tabla 10) y aquellos cuyo diseño era de casos y controles (tabla 11). Ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática tuvo que ser descartado por criterios de calidad.

Además se comprobó que cada uno de los artículos presentaban una metodología adecuada y que respondían a la pregunta de la investigación.

Tabla 10. Newcastle-Ottawa. Estudios de cohorte

		Chaparro et al., 2021	Dasanayake et al., 2008	Meriç et al., 2018
Selección	Representa la cohorte expuesta	*	*	*
	Selección cohorte no expuesta	*	*	*
	Tipo de exposición	*	*	*
	Resultado de interés	*	*	*
Comparabilidad	Sobre la base del diseño	*	*	*
Exposición	Evaluación del resultado	*	*	*
	Seguimiento en tiempo suficiente	*	*	*
	Adecuación del seguimiento	*	*	*

Fuente: Elaboración propia

5. Resultados

Tabla 11. Newcastle-Ottawa. Estudios de casos y controles

		Bunpeng et al., 2022	Chaparro et al., 2018	Chokwiryachit et al., 2013
Selección	Definición de caso	*	*	*
	Representatividad de los casos	*	*	*
	Selección de los controles	*	*	*
	Definición de los controles	*	*	*
Comparabilidad	Con el factor de riesgo	*	*	*
	Con un factor de riesgo adicional	*	*	
Exposición	Determinación de la exposición	*	*	*
	Verificación casos y controles		*	*
	Tasa de no respuesta	*		*

Relación entre EP y DMG: revisión sistemática y metaanálisis

		Esteves et al., 2013	Estévez et al., 2021	Mishra et al., 2014
Selección	Definición de caso	*	*	*
	Representatividad de los casos	*	*	*
	Selección de los controles	*	*	*
	Definición de los controles	*	*	*
Comparabilidad	Con el factor de riesgo	*	*	*
	Con un factor de riesgo adicional			
Exposición	Determinación de la exposición	*	*	*
	Método de verificación casos y controles	*	*	*
	Tasa de no respuesta	*	*	

5. Resultados

		Sharjeel et al., 2020	Xiong et al., 2009
Selección	Definición de caso	*	*
	Representatividad de los casos	*	*
	Selección de los controles	*	*
	Definición de los controles	*	*
Comparabilidad	Con el factor de riesgo	*	*
	Con un factor de riesgo adicional		
Exposición	Determinación de la exposición	*	*
	Verificación casos y controles	*	*
	Tasa de no respuesta	*	*

Fuente: Elaboración propia

5.3. Características de los estudios

Las características básicas de cada uno de los artículos se detallan en la tabla 12. Entre ellas se encuentran el nombre del primer autor, el año de la publicación del artículo, la revista, el país de realización y el tipo de diseño. Además, la medida de asociación OR y su intervalo de confianza. Por último, se determinó si la OR era cruda o ajustada y, en este último caso, las variables por las que estaba ajustada. Siete artículos presentaban la OR ajustada. Bunpeng et al. ajustan la OR por la presencia de antecedentes familiares de DM, una edad de la gestante superior a 30 años y un IMC > 25. Chaparro et al. 2018 ajustaron por edad y severidad de la EP. Chokwiriychit et al. ajustaron por presentar antecedentes familiares de DM, el IMC antes del parto y por el peso ganado durante el embarazo. Dasanayake et al. ajustaron por un IMC previo a la gestación alto y el antecedente de DMG en gestaciones previas. Esteves et al. ajustaron la OR por edad materna, nivel educativo, tabaquismo, consumo de alcohol, estado civil, primigesta, IMC e hipertensión arterial. Sharjeel et al ajustaron la OR por la edad materna. Por último, Xiong et al. presentaron la OR ajustada por la edad materna, partos previos, la raza, el estado civil, educación, nivel socioeconómico, tabaquismo, consumo de alcohol, ingesta de antibióticos durante el embarazo, antecedentes familiares de DM, IMC y los tratamientos periodontales.

5. Resultados

Tabla 12. Características de los estudios

ARTÍCULO	REVISTA	PAÍS	DISEÑO	OR (95% IC)	AJUSTE OR
Mishra et al., 2014	J Diabetes Metab	India	Casos y controles	0.51 (0.07-3.65)	No
Meriç et al., 2018	Oral Health Prev Dent	Tuquía	Cohortes	1.15 (0.45-2.89)	No
Estévez et al., 2021	Clin Invest Ginecol Obstet	España	Casos y controles	2.36 (1.25-4.47)	No
Sharjeel et al., 2020	Pak Armed Forces Med J	Pakistán	Casos y controles	2.58 (1.26-5.25)	Sí
Xiong et al., 2009	J Periodontol	EE.UU.	Casos y controles	2.6 (1.1-6.1)	Sí
Chokwiriyaichit et al., 2013	J Periodontol	Tailandia	Casos y controles	6.14 (1.53-24.67)	Sí
Bunpeng et al., 2022	J Periodontol	Tailandia	Casos y controles	2.59 (1.19-5.65)	Sí
Dasanayake et al., 2008	J Dent Res	EE.UU.	Cohortes	1.68 (0.52-5.43)	Sí
Esteves et al., 2013	J Periodontol	Brasil	Casos y controles	0.74 (0.4-1.38)	Sí
Chaparro et al., 2021	J Periodontol	Chile	Cohortes	1.57 (0.52-6.41)	No
Chaparro et al., 2018	J Periodontol	Chile	Casos y controles	3.98 (0.19-82.59)	Sí

Fuente: Elaboración propia

5.4. Principales hallazgos de los artículos

El número total de participantes en los 11 artículos incluidos es de 2032. El trabajo que más gestantes incluyó fue el de Esteves et al con 360 participantes. Por otro lado, los dos estudios que incluyeron menos mujeres fueron el de Mishra et al y el de Meriç et al con 90 y 87 embarazadas respectivamente.

La edad de las participantes incluidas en los estudios oscila entre los 21 y los 45 años. En todos los estudios el conjunto de pacientes que desarrollaban DMG presentaban una edad superior al conjunto de paciente que no desarrollaban DMG a lo largo de la gestación. En todos los estudios las pacientes presentan edades similares, salvo en el de Meriç et al, cuyas edades comprendían entre los 24 y los 28 años y el de Xiong et al que presentan las pacientes unas edades de entre 20 y 45 años.

En todos los estudios el diagnóstico de DMG fue establecido mediante el cribado en dos pasos o mediante el cribado en un único caso, según las recomendaciones establecidas por la ADA. El diagnóstico de EP fue llevado a cabo por un profesional experimentado y conforme a los estándares internacionales. Se ha considerado la presencia de PD al ≥ 3 mm y/o CAL ≥ 3 mm en al menos un sitio.

Los resultados de los artículos incluidos fueron diferentes. De estos artículos, 5 no hallaron una relación directa estadísticamente significativa para poder afirmar que exista relación entre ambas patologías. Por el contrario en 6 de ellos sí se encontró la relación. Todos estos aspectos han sido recogidos en la tabla 13.

5. Resultados

Tabla 13. Principales hallazgos de los estudios

ARTÍCULO	POBLACIÓN	DIAGNÓSTICO DMG	DIAGNÓSTICO EP	CONCLUSIÓN
Mishra et al., 2014	90 participantes 30 DMG 60 no DMG	Cribado en dos pasos	PD \geq 4 mm y CAL \geq 4 mm en al menos una zona	No se obtiene relación estadística significativa
Meriç et al., 2018	87 participantes 44 DMG 43 no DMG	Cribado en un paso	BOP > 50% en todas las mediciones y PD < 3 mm en el 90% y no más de un lugar con PD > 4 y CAL de 1	No existe relación entre EP y DMG, pero parámetros de inflamación periodontal están elevados en DMG
Estévez et al., 2021	180 participantes 90 DMG 90 no DMG	Cribado en dos pasos	CAL \geq 3 mm y PD \geq 4 mm en diferentes dientes en al menos dos zonas	Sugiere asociación entre DMG y EP
Sharjeel et al., 2020	140 participantes 70 DMG 70 no DMG	Cribado en un paso	PD \geq 4 mm y CAL \geq 4 mm en al menos una zona	El riesgo de desarrollar DMG se incrementa en pacientes con EP
Xiong et al., 2009	159 participantes 53 DMG 106 no DMG	Cribado en dos pasos	PD \geq 4 mm o CAL \geq 4 mm en al menos una zona medida	Encuentra relación entre la presencia de EP y el desarrollo de DMG
Chokwiriya et al., 2013	100 participantes 50 DMG 50 no DMG	Cribado en dos pasos	PD \geq 5 mm y CAL \geq 2 mm en el mismo sitio.	Sugiere la existencia de relación entre EP y DMG

Relación entre EP y DMG: revisión sistemática y metaanálisis

Bunpeng et al., 2022	128 participantes 64 DMG 64 no DMG	Cribado en dos pasos	CAL \geq 2 mm en un solo diente o CAL \geq 3 mm en al menos dos	Concluye que la EP es factor de riesgo para DMG
Dasanayake et al., 2008	262 participantes 22 DMG 240 no DMG	Cribado en dos pasos	PD $>$ 3 mm en al menos una de las mediciones	No resultados concluyentes para establecer la EP como factor de riesgo para DMG
Esteves et al., 2013	360 participantes 90 DMG 270 no DMG	Cribado en un paso	PD \geq 4 mm y CAL \geq 3 mm en al menos un sitio de 4 o más piezas dentarias	No encuentra relación entre la presencia de EP y desarrollar DMG
Chaparro et al., 2021	314 participantes 45 DMG 269 no DMG	Cribado en un paso	PD \geq 3 mm en al menos dos dientes no adyacentes	La concentración MMP-8 y MMP-9 en líquido crevicular están aumentadas en EP y se asocian con el desarrollo de DMG
Chaparro et al., 2018	212 participantes 14 DMG 198 no DMG	Cribado en un paso	PD \geq 4 mm y CAL \geq 3 mm en la misma zona en 4 o más piezas dentarias	La inflamación periodontal y los parámetros inflamatorios en líquido crevicular son marcadores de DMG

Fuente: Elaboración propia

5. Resultados

5.5. Evaluación de los estudios de cohortes

Tres estudios de cohortes se han incluido en el metaanálisis. Uno de ellos obtuvo como resultado que la EP predispone al desarrollo de DMG. Por el contrario, los otros dos artículos no encontraron ninguna relación. En la investigación de Chaparro et al 2021 se siguió a un total de 340 mujeres de entre 25 y 34 años, de las cuales 45 embarazadas desarrollaron DMG. Se obtuvo como resultado estadísticamente significativo que el aumento de los niveles de MMP-8 en líquido crevicular gingival se asociaba con el desarrollo de DMG. El trabajo de Dasanayake et al fue realizado en EE.UU. e incluyó a 262 embarazadas de las cuales 22 desarrollaron DMG. Aunque la proporción de mujeres que presentaban EP era mayor en las mujeres diabéticas (50%) que en las no diabéticas (37.3%), no se obtuvo un resultado estadísticamente significativo (OR = 1.68 IC 95% 0.52-5.43) (p=0.38). En el estudio de Meriç et al se siguió un total de 87 mujeres turcas de entre 26 y 38 años, de las cuales 44 desarrollaron DMG. No se obtuvo ningún resultado estadísticamente significativo (OR =1.15 IC 95% 0.45-2.89).

5.6. Evaluación de los estudios de casos y controles

De los 8 estudios de casos y controles que se analizan en la revisión sistemática, 6 encuentran una relación entre EP y DMG y los restantes 2 no.

Entre los estudios que afirman que existe una relación entre ambos procesos se encuentra el de Bunpeng et al. Llevaron a cabo su estudio en Tailandia e incluyeron a 128 mujeres embarazadas. 64 de ellas eran diabéticas y 64 no lo eran. La prevalencia de EP fue mayor en el grupo de las mujeres diabéticas (57.8%) que en el de los controles (37.5%). El resultado que obtuvieron fue estadísticamente significativo ($p=0.021$). En el estudio de Chaparro et al 2018, realizado en Chile, se incluyeron a 212 mujeres, de las cuales el 6.6% (14 embarazadas) desarrollaron DMG. Se obtuvo como resultado que los niveles de PD y de CAL eran significativamente superiores en las diabéticas ($p=0.0028$ y $p=0.0008$ respectivamente). Además encontraron unas concentraciones de PIGF (factor de crecimiento placentario) en líquido crevicular superiores en las mujeres con DMG ($p=0.0019$). Chokwiryachit et al realizaron un estudio en el que incluyeron a 100 mujeres embarazadas. De ellas 50 eran diabéticas y 50 no lo eran. La prevalencia de EP que se obtuvo fue mayor en las mujeres con DMG (50%) que en los controles (26%). El resultado obtenido ($OR=3$ IC 95% 1.19-7.56) fue estadísticamente significativo ($p=0.02$). En la investigación de Estévez et al siguieron a un total de 180 mujeres y se formaron dos grupos similares con 90 integrantes cada uno. Un 74.4% de las mujeres con DMG presentaron EP frente al 57.8% de las gestantes no diabéticas. Se obtuvo un resultado significativo entre la DMG y la EP ($p < 0.05$). Además, se determinó que la edad y el nivel educativo eran factores de riesgo para desarrollar DMG. En el estudio de Sharjeel et al se incluyeron un total de 140 mujeres de entre 20 y 45 años. 70 de estas gestantes presentaban DMG. La EP se presentó en 52 mujeres diabéticas (74.3%) y en 37 mujeres sin DMG (52.9%). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de EP y desarrollar DMG ($OR 2.58$ IC 95% 1.26-5.25), ($p=0.008$). En el trabajo de Xiong et al participaron 159 embarazadas de las cuales 53 desarrollaron DMG. La prevalencia de EP fue mayor en las diabéticas que en las no diabéticas (77.4% vs 57.5%). El resultado obtenido ($OR = 2.5$ IC 95% 1.2- 5.3) fue estadísticamente significativo ($p=0.034$).

Por otra parte, dos estudios no encontraron una asociación estadísticamente significativa. En el trabajo de Esteves et al se incluyeron 360 gestantes, siendo 90 de ellas diabéticas. La prevalencia de EP fue alta en los dos grupos (40% en los casos y 46.3% en los controles), pero la relación entre EP y DMG no fue estadísticamente significativa

5. Resultados

($p=0.3$). El estudio de Mishra et al incluye a 90 mujeres de las cuales 30 desarrollaron DMG. Sin embargo, no se observaron diferencias en la prevalencia de EP entre los casos y los controles ($p=0.475$).

5.7. Combinación de los estudios

Al realizar el análisis mediante el modelo de efectos fijos a través del método del inverso de la varianza (tabla 14) se obtuvo como resultado que la presencia de EP predispone al desarrollo de DMG en las mujeres embarazadas (OR=1.78 IC 95% 1.36-2.34). El parámetro I2 indica que el 40.83 % de la variabilidad existente entre los estudios se puede deber a la presencia de heterogeneidad (p<0.1). Por tanto se realizó un análisis con el modelo de efectos aleatorios mediante el método de DerSimonian-Laird (tabla 15). Se obtuvo como resultado que la EP es factor de riesgo para el desarrollo de DMG (OR=1.83 IC 95% 1.25-2.69, p<0.0017). El IC es más amplio en el modelo de efectos aleatorios respecto al de efectos fijos.

Tabla 14. Metaanálisis sobre EP y DMG con modelo de efectos fijos

Study	OR	[95% conf. interval]	% weight
Mishra 2014	0.510	0.071 - 3.683	1.90
Meriç 2018	1.150	0.454 - 2.914	8.60
Estevez 2021	2.360	1.248 - 4.463	18.32
Sharjeel 2020	2.580	1.264 - 5.266	14.61
Xiong 2009	2.600	1.104 - 6.123	10.14
Chokwiriyaichit 2013	6.140	1.529 - 24.655	3.85
Bunpeng 2022	2.590	1.189 - 5.644	12.26
Dasanayake 2008	1.680	0.520 - 5.429	5.41
Esteves 2013	0.740	0.398 - 1.374	19.40
Chaparro 2021	1.570	0.447 - 5.512	4.72
Chaparro 2018	3.980	0.191 - 82.979	0.81
OR (theta)	1.787	1.360 - 2.347	

Meta-analysis summary
 Fixed-effects model
 Method: Inverse-variance

Number of studies = 11
 Heterogeneity:
 I2 (%) = 40.83
 H2 = 1.69

Test of theta = 0: z = 4.17 Prob > |z| = 0.0000
 Test of homogeneity: Q = chi2(10) = 16.90 Prob > Q = 0.0766

Las diferencias en la importancia de los estudios se reducen al aplicar el modelo de efectos aleatorios. El peso del estudio de Esteves et al es casi 24 veces superior al de Chaparro et al (2018) con el modelo de efectos fijos (19.4% frente a 0.81%). Con el de

5. Resultados

efectos aleatorios el peso del estudio de Esteves et al es tan solo 10 veces superior al de Chaparro et al (2018) (14.86% frente a 1.48%). Sin embargo, otros estudios como el de Xiong et al y el de Bunpeng et al no modificaron sus pesos en función del modelo empleado.

Tabla 15. Metaanálisis sobre EP y DMG con modelo de efectos aleatorios

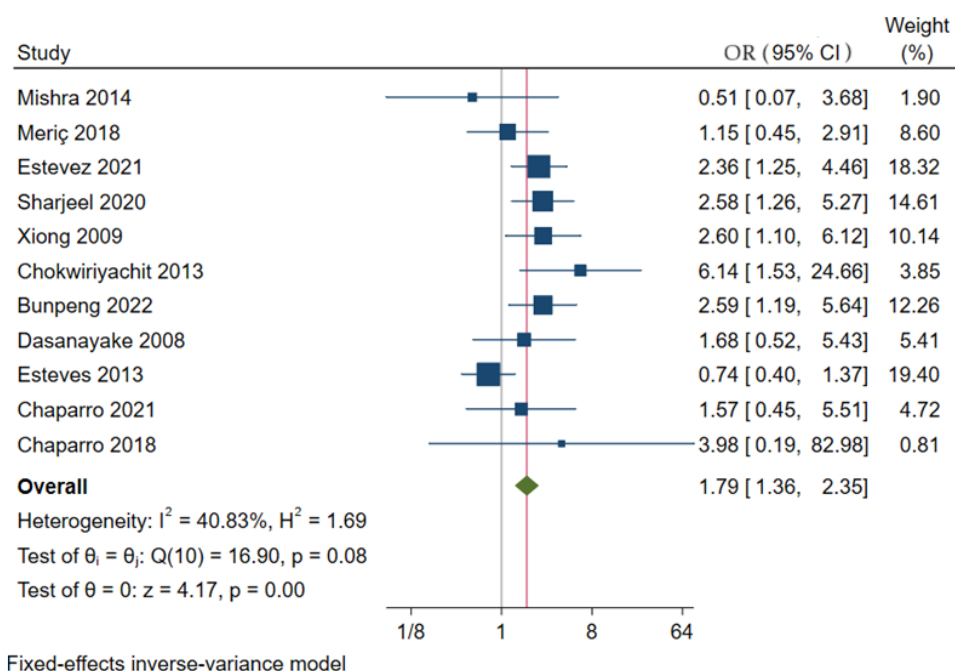
Meta-analysis summary	Number of studies =	11
Random-effects model	Heterogeneity:	
Method: DerSimonian-Laird	tau2 =	0.1540
	I2 (%) =	40.83
	H2 =	1.69

Study	OR	[95% conf. interval]	% weight
Mishra 2014	0.510	0.071 3.683	3.22
Meriç 2018	1.150	0.454 2.914	9.95
Estevez 2021	2.360	1.248 4.463	14.52
Sharjeel 2020	2.580	1.264 5.266	13.16
Xiong 2009	2.600	1.104 6.123	10.93
Chokwiriyaichit 2013	6.140	1.529 24.655	5.74
Bunpeng 2022	2.590	1.189 5.644	12.09
Dasanayake 2008	1.680	0.520 5.429	7.36
Esteves 2013	0.740	0.398 1.374	14.86
Chaparro 2021	1.570	0.447 5.512	6.68
Chaparro 2018	3.980	0.191 82.979	1.48
OR (theta)	1.839	1.257 2.691	

Test of theta = 0: z = 3.14	Prob > z = 0.0017
Test of homogeneity: Q = chi2(10) = 16.90	Prob > Q = 0.0766

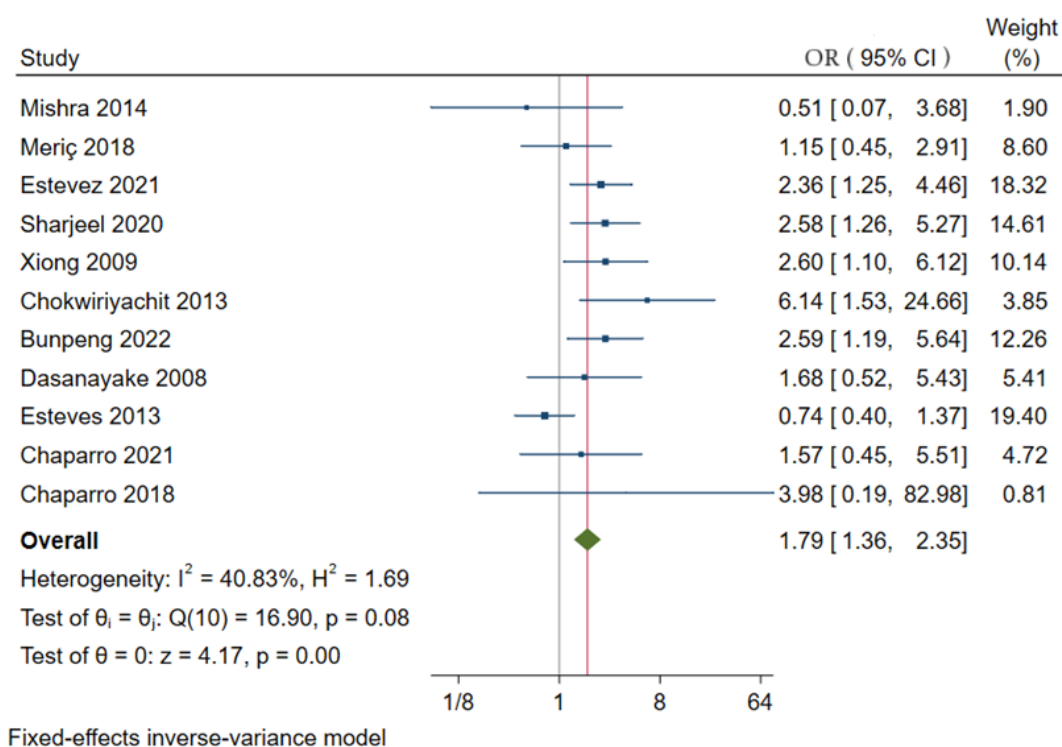
Se representan de forma gráfica los resultados de cada uno de los estudios para proporcionar una visión general del análisis mediante el gráfico forest plot (figura 4). Los estudios que se encuentran a la derecha de la línea que indica el valor nulo hablan a favor de la existencia de relación entre la presencia de EP y el desarrollo de DMG. Por el contrario, los estudios que están a la izquierda de la línea obtienen como resultado que no existe relación de causalidad entre ambas patologías.

Figura 4. Forest plot del metaanálisis sobre EP y DMG



El gráfico de intervalos (figura 5) es una variante del forest plot. Todos los cuadrados (que representan la OR de cada uno de los estudios) son iguales, ya que no dependen del tamaño del estudio.

Figura 5. Gráfico de intervalos del metaanálisis sobre EP y DMG



5. Resultados

También se representa el gráfico de Galbraith (figura 6). Con este gráfico se representa la precisión de cada uno de los estudios incluidos (el inverso del error estándar) frente al efecto estandarizado. Se representa una línea de regresión ajustada y una región de confianza. Los estudios que se encuentran en el exterior de esa zona de confianza son los que más contribuyen a la heterogeneidad (en este metaanálisis solamente un estudio se encuentra fuera). La línea horizontal que pasa por $X=0$ corresponde con el valor de $OR=1$. Los estudios que presentan mayor influencia en el resultado final son aquellos que se muestran en la parte superior del gráfico. Los que se encuentran cercanos al origen (en la parte inferior) presentan un error estándar más grande y presentan una influencia menor.

Figura 6. Gráfico de Galbraith del metaanálisis sobre EP y DMG

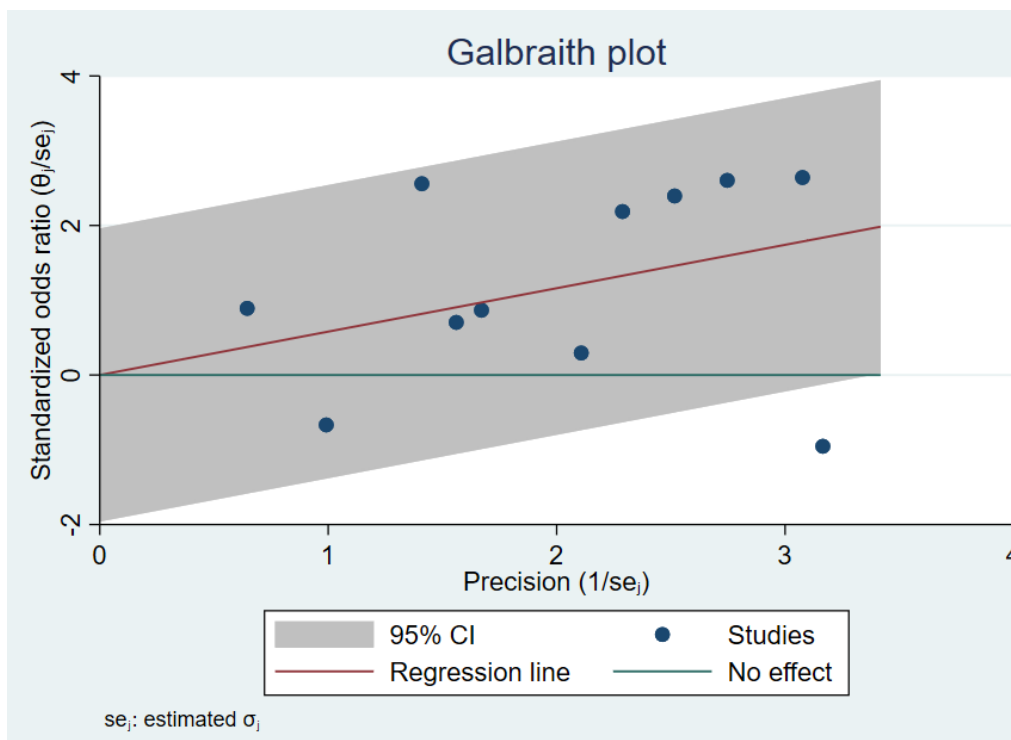


Figura 6. Gráfico de Galbraith

5.8. Metaanálisis acumulado por fecha de publicación

Se ha realizado un metaanálisis acumulado según la fecha de publicación de los estudios de forma ascendente (tabla 16).

Tabla 16. Metaanálisis acumulado por fecha de publicación

Cumulative meta-analysis summary
 Fixed-effects model
 Method: Inverse-variance
 Order variable: YEAR

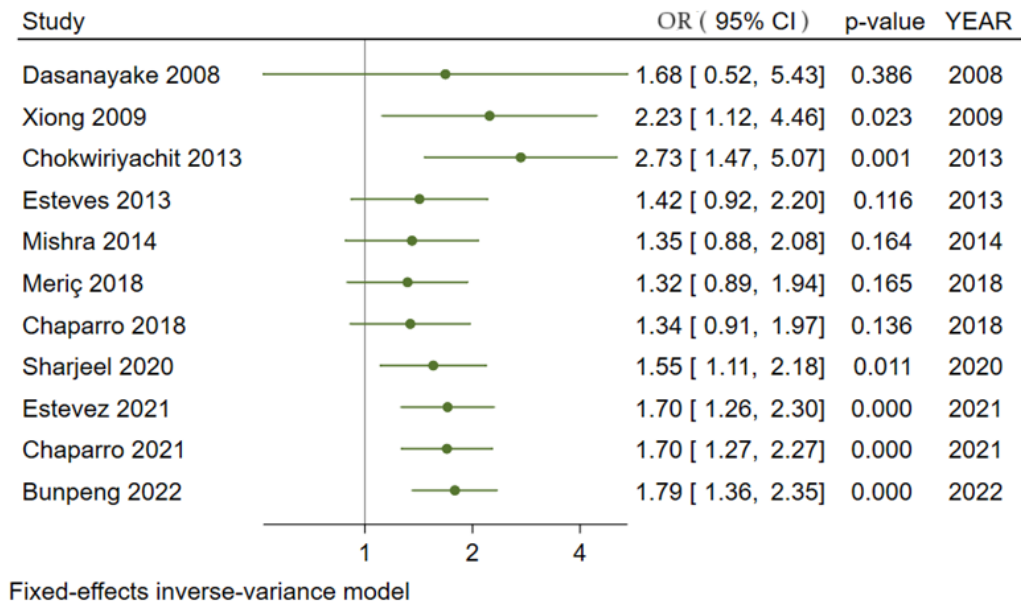
Number of studies = 11

Study	Odds ratio	[95% conf. interval]	p-value	YEAR	
Dasanayake 2008	1.680	0.520	5.429	0.386	2008
Xiong 2009	2.234	1.118	4.461	0.023	2009
Chokwiriyaichit 2013	2.730	1.470	5.071	0.001	2013
Esteves 2013	1.421	0.917	2.202	0.116	2013
Mishra 2014	1.355	0.883	2.077	0.164	2014
Meriç 2018	1.317	0.893	1.941	0.165	2018
Chaparro 2018	1.340	0.912	1.970	0.136	2018
Sharjeel 2020	1.554	1.107	2.181	0.011	2020
Estevez 2021	1.704	1.263	2.298	0.000	2021
Chaparro 2021	1.696	1.268	2.270	0.000	2021
Bunpeng 2022	1.787	1.360	2.347	0.000	2022

En el gráfico forest plot (figura 7) obtenido se observan las modificaciones en el IC 95% de la OR ponderada cuando se añaden los artículos en función de su fecha de publicación. A partir del año 2020 los valores de ambos extremos del IC 95% son muy similares.

5. Resultados

Figura 7. Forest plot metaanálisis acumulado por fecha de publicación



5. Resultados

5.10. Análisis de los estudios que presentan OR ajustada

Con el objetivo de valorar cómo los factores de confusión influyen en el resultado de la medición del efecto (OR) se realizó un metaanálisis de solo aquellos artículos que presentaban la OR ajustada. Quedaron fuera de este análisis los trabajos de Chaparro et al 2021, Estévez et al, Meric et al y Mishra et al y se analizaron 7 artículos. Fueron incluidas 1361 mujeres embarazadas de las cuales 363 padecían DMG. Tras realizar el nuevo análisis mediante el modelo de efectos fijos (tabla 19) siguió obteniendo un resultado significativo (OR= 1.83 IC 95% 1.31-2.56, $p < 0.004$).

Tabla 19. Metaanálisis de estudios con medida de asociación ajustada mediante el modelo de efectos fijos

Study	OR	[95% conf. interval]	% weight	
Sharjeel 2020	2.580	1.264	5.266	21.98
Xiong 2009	2.600	1.104	6.123	15.25
Chokwiryachit 2013	6.140	1.529	24.655	5.79
Bunpeng 2022	2.590	1.189	5.644	18.45
Dasanayake 2008	1.680	0.520	5.429	8.13
Esteves 2013	0.740	0.398	1.374	29.19
Chaparro 2018	3.980	0.191	82.979	1.21
OR (theta)	1.833	1.312	2.561	

Meta-analysis summary
 Fixed-effects model
 Method: Inverse-variance

Number of studies = 7
 Heterogeneity:
 I2 (%) = 56.20
 H2 = 2.28

Test of theta = 0: z = 3.55
 Prob > |z| = 0.0004
 Test of homogeneity: Q = chi2(6) = 13.70
 Prob > Q = 0.0332

Existe heterogeneidad estadísticamente significativa (I2 56.20%, $p = 0.033$), por lo que se volvió a repetir el análisis con el modelo de efectos aleatorios (tabla 20). El resultado obtenido fue significativo (OR= 2.09 IC 95% 1.20-3.67). El IC es más amplio en el modelo de efectos aleatorios respecto al de efectos fijos.

Tabla 20. Metaanálisis de estudios con medida de asociación ajustada mediante el modelo de efectos aleatorios

Meta-analysis summary	Number of studies =	7
Random-effects model	Heterogeneity:	
Method: DerSimonian-Laird	tau2 =	0.2806
	I2 (%) =	56.20
	H2 =	2.28

Study	OR	[95% conf. interval]		% weight
Sharjeel 2020	2.580	1.264	5.266	19.11
Xiong 2009	2.600	1.104	6.123	16.74
Chokwiriyaichit 2013	6.140	1.529	24.655	10.08
Bunpeng 2022	2.590	1.189	5.644	18.01
Dasanayake 2008	1.680	0.520	5.429	12.36
Esteves 2013	0.740	0.398	1.374	20.76
Chaparro 2018	3.980	0.191	82.979	2.94
OR(theta)	2.091	1.205	3.627	

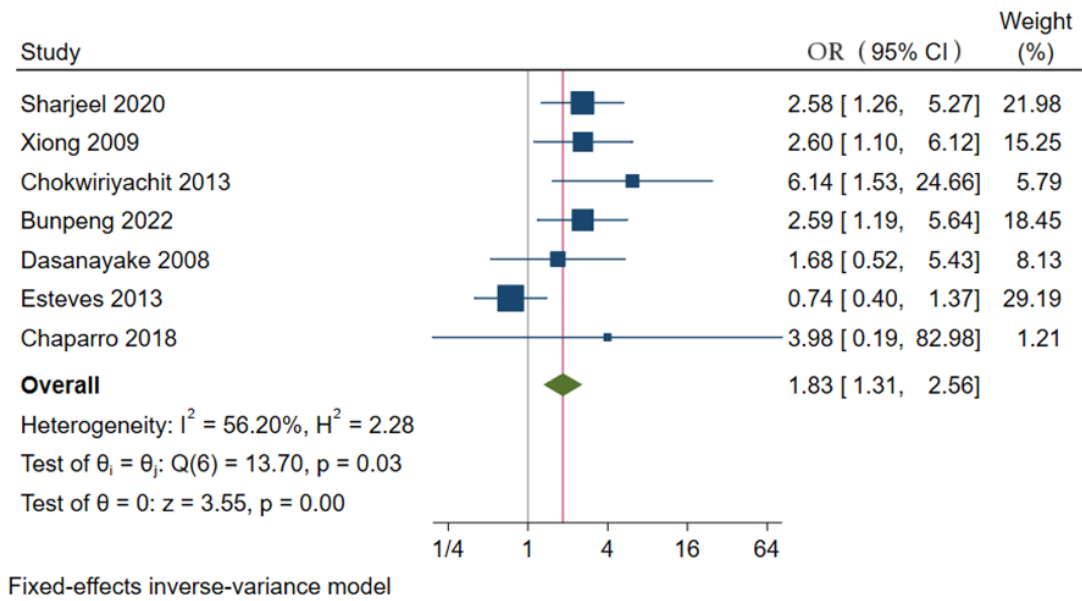
Test of theta = 0: z = 2.63	Prob > z = 0.0087
Test of homogeneity: Q = chi2(6) = 13.70	Prob > Q = 0.0332

Al aplicar el modelo de efectos aleatorios se reducen las diferencias entre los pesos de los diferentes estudios. El estudio de Esteves et al es el de mayor peso seguido del estudio de Sharjeel et al. Por contra, el estudio de Chaparro et al (2018) es el de menor peso en ambos modelos.

También se ha realizado un gráfico forest plot (figura 8). Dos estudios [Dasanayake et al 2008, Esteves et al 2013] se encuentran a la izquierda de la línea que indica el valor nulo y que obtienen como resultado que no existe relación de causalidad entre ambas patologías. El resto de estudios se encuentran a la derecha y hablan a favor de la existencia de relación entre la presencia de EP y el desarrollo de DMG.

5. Resultados

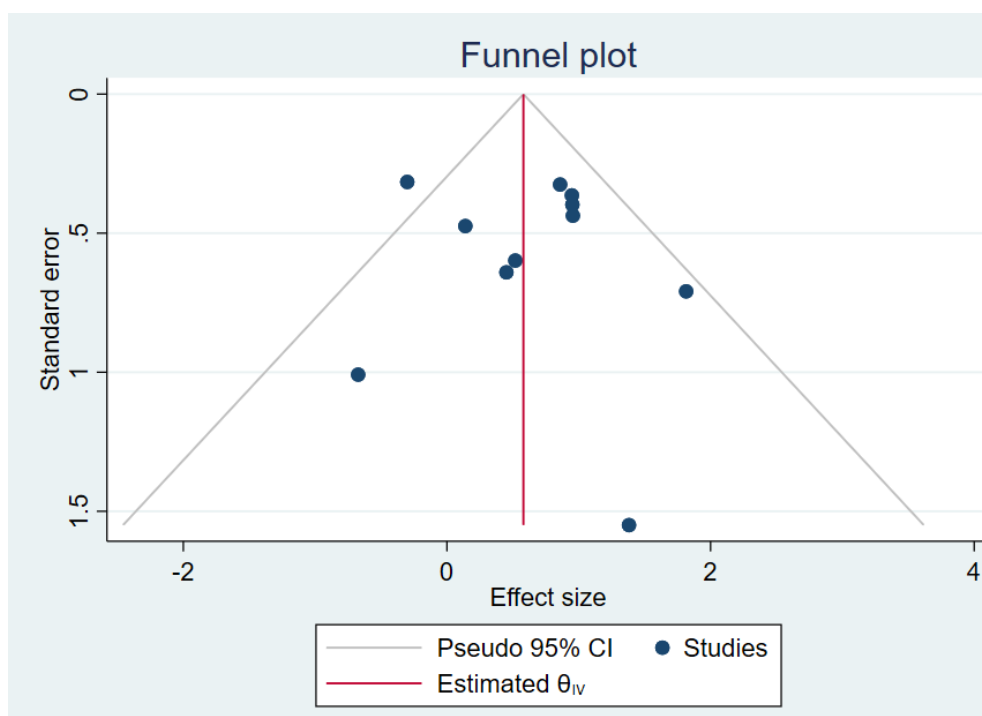
Figura 8. Forest plot del metaanálisis de estudios con medida de asociación ajustada



5.11. Valoración de la presencia de sesgo de publicación

Para valorar la presencia de sesgo de publicación se ha realizado el funnel plot (figura 9). Se enfrenta la OR (calculada en logaritmo neperiano) con el valor de su error estándar. Todos los estudios se encuentran incluidos en el área salvo uno. La imagen obtenida alrededor del eje vertical, cuyo valor representa el de la OR ponderada, es simétrica.

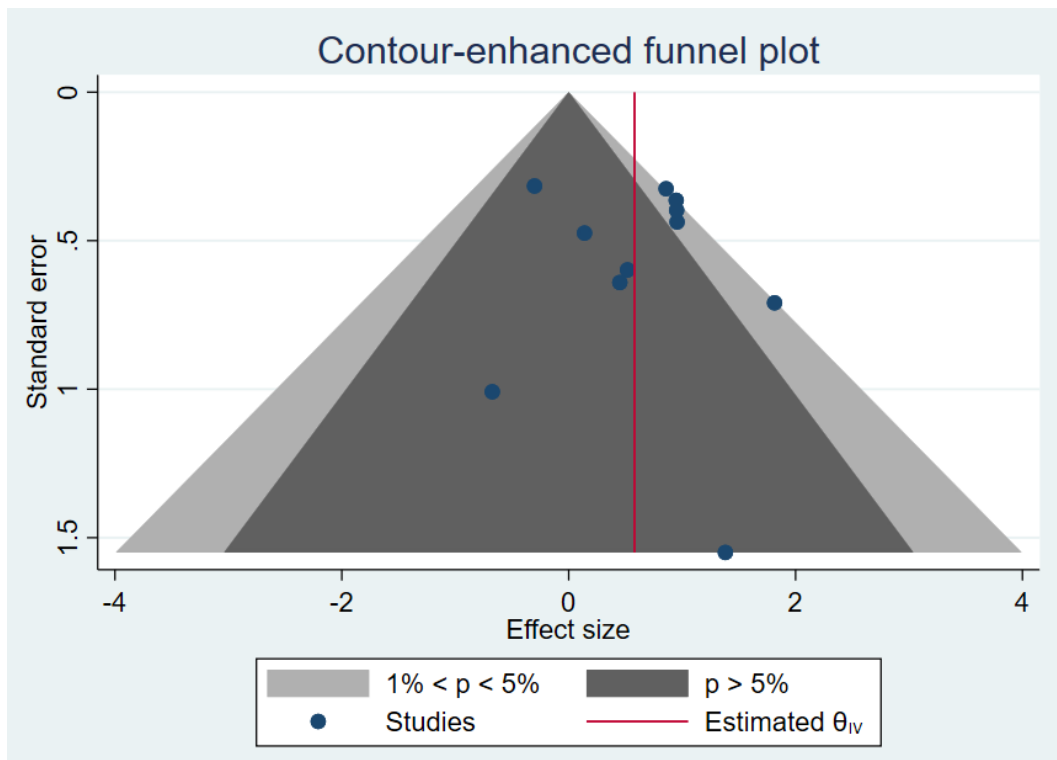
Figura 9. Valoración con funnel plot del sesgo de publicación de los estudios sobre EP y DMG



Con el siguiente gráfico (figura 10) también se valora la presencia de sesgo de publicación. Tiene una zona sombreada centrada en el valor 0 con $p > 0.05$ que contiene a 7 de los 11 estudios. La otra zona sombreada con $0.01 < p < 0.05$ incluye 2 estudios y el resto de las investigaciones se encuentran en la zona sin sombreada, presentan una $p < 0.01$. La línea vertical indica la OR ponderada.

5. Resultados

Figura 10. Valoración con una variante del funnel plot del sesgo de publicación de los estudios sobre EP y DMG



Se ha realizado el test de Egger para comprobar si existe sesgo de publicación. El resultado que se obtuvo no es significativo ($p = 0.59$). Además se ha llevado a cabo el método *trim and fill* (tabla 21). Indica que en la investigación han sido analizados un total de 11 trabajos, pero que para que haya simetría deberían haberse incluido otros dos artículos más. Aun así la OR con esos dos artículos sería 1.68 IC 95% 1.29-2.20. El cambio respecto a la OR ponderada de la investigación no es significativo.

Tabla 21. Valoración del sesgo de publicación de 11 estudios sobre EP y DMG
(Trim and fill)

```

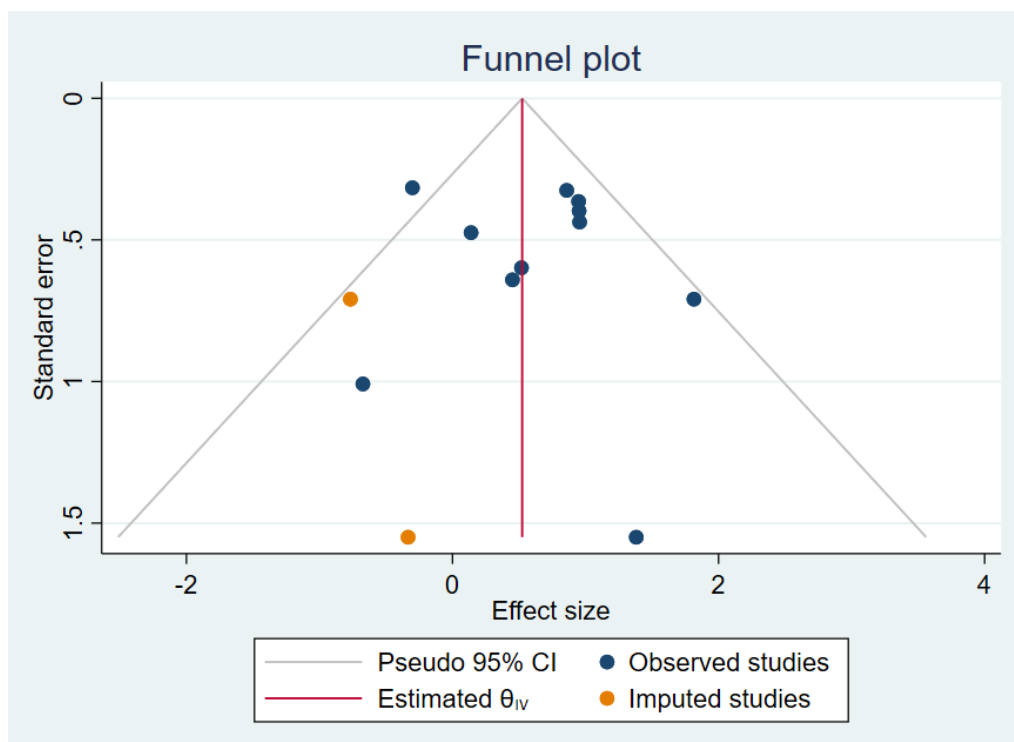
Iteration                               Number of studies =   13
  Model: Fixed-effects                   observed =           11
  Method: Inverse-variance               imputed =            2

Pooling
  Model: Fixed-effects
  Method: Inverse-variance
    
```

Studies	OR	[95% conf. interval]	
Observed	1.787	1.360	2.347
Observed + Imputed	1.688	1.293	2.204

En el gráfico funnel plot de la figura 11 se han incluido en un color diferente los dos estudios imputados. Con esta suma el gráfico sería completamente simétrico.

Figura 11. Funnel plot del sesgo de publicación de 11 estudios sobre EP y DMG



Finalmente, se llevó a cabo un análisis de influencia. Los resultados se detallan en la tabla 22 y el forest plot se presenta en la figura 12.

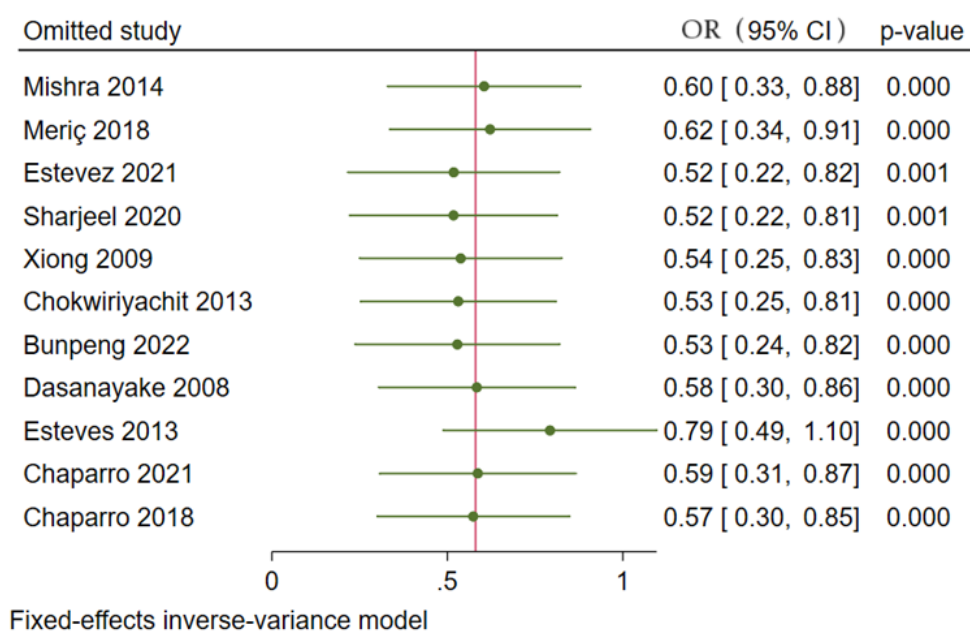
5. Resultados

Tabla 22. Análisis de influencia de los estudios del metaanálisis sobre EP y DMG

Leave-one-out meta-analysis summary Number of studies = **11**
 Fixed-effects model
 Method: Inverse-variance

Omitted study	OR	[95% conf. interval]	p-value
Mishra 2014	1.831	1.390 2.411	0.000
Meriç 2018	1.862	1.400 2.477	0.000
Estevez 2021	1.679	1.241 2.270	0.001
Sharjeel 2020	1.678	1.249 2.254	0.001
Xiong 2009	1.713	1.285 2.284	0.000
Chokwiryachit 2013	1.701	1.288 2.246	0.000
Bunpeng 2022	1.696	1.268 2.270	0.000
Dasanayake 2008	1.793	1.355 2.373	0.000
Esteves 2013	2.209	1.630 2.993	0.000
Chaparro 2021	1.798	1.360 2.378	0.000
Chaparro 2018	1.775	1.350 2.334	0.000
OR (theta)	1.787	1.360 2.347	0.000

Figura 12. Forest plot del análisis de influencia de los estudios del metaanálisis sobre EP y DMG



6. Discusión

Puede considerarse que la presencia de EP predispone al desarrollo de DMG durante el embarazo. Los resultados obtenidos en este metaanálisis sostienen esta afirmación. Por lo tanto, la EP es un factor de riesgo para la aparición de DMG. Con esta revisión se pretende identificar si la asociación existe, puesto que hay cierta contradicción entre los diferentes estudios publicados hasta la fecha sobre su existencia. Aun así la mayoría de los artículos recientemente publicados apuntan hacia la presencia de relación entre ambas [Bunpeng et al 2022, Estévez et al 2021, Sharjeel et al 2020]. En esta revisión sistemática solo se han incluido artículos en los que el diagnóstico de EP se ha realizado conforme a los estándares internacionales por personal especializado y el diagnóstico de DMG seguía las recomendaciones de la ADA, a diferencia de otros metaanálisis previamente publicados [Abariga y Whitcomb 2016, Esteves et al 2016]. Esto es importante porque una de las limitaciones de las investigaciones publicadas hasta el momento es la variabilidad de criterios empleados a la hora de realizar el diagnóstico de EP, el autodiagnóstico de la enfermedad o no haber sido realizado por personal especializado.

De los 11 estudios analizados en el metaanálisis, 6 hablan a favor de la existencia de relación entre EP y DMG. Por el contrario, 5 artículos no encuentran resultados significativos. Según la escala de valoración de calidad de Newcastle-Ottawa, todas las investigaciones incluidas en esta revisión son de alta calidad metodológica salvo el estudio de Mishra et al, que presenta calidad intermedia. Estas investigaciones han sido llevadas a cabo en diversos países de África, América, Asia y Europa. Además, entre los trabajos que se han valorado aparecen dos tipos de diseños: estudios de casos y controles y estudios de cohortes.

Cuando se analizan solamente aquellos estudios que informaron su medida de asociación ajustada por factores de confusión, la estimación resultante fue superior a la que se obtuvo cuando se analizaron todos los artículos. El resultado apunta en la misma dirección, tanto al aplicar el modelo de efectos fijos como el modelo de efectos aleatorios. Estos hallazgos permiten afirmar que la EP es un factor de riesgo para presentar DMG.

Al analizar aquellos artículos cuya calidad metodológica era alta el resultado alcanzado es similar a los obtenidos anteriormente. Para disminuir las posibles variaciones en la evaluación de la relación existente entre la EP y la DMG se empleó el modelo de efectos aleatorios. Se compararon estos resultados con los obtenidos con el

6. Discusión

modelo de efectos fijos y no se encontraron diferencias. Por lo tanto, la evidencia apunta en dirección a la existencia de una relación entre ambas enfermedades estudiadas.

Cuando se realizó un metaanálisis acumulado por la fecha de publicación de los estudios de forma ascendente se apreció que existe una variación en función de los trabajos que se consideran. El lapso de tiempo que transcurre entre la realización del primer artículo publicado incluido y el último artículo es de 9 años. Conforme se incorporan los artículos por orden al análisis existen variaciones en el valor de la OR y en la significación estadística. Al agregar los estudios de Chokwiriyaichit et al y Xiong et al al de Dasanayake et al el resultado que se obtiene habla a favor de una relación entre la EP y la DMG. Sin embargo desde que se añade el estudio de Esteves et al hasta que son incluidos los trabajos publicados a partir del año 2020 el resultado que se obtiene no es estadísticamente significativo. Cuando se incluyen los estudios publicados desde el año 2020 [Bunpeng et al 2022, Chaparro et al 2021, Estévez et al 2021, Sharjeel et al 2020] el resultado que se obtiene tras realizar el análisis alcanza significación estadística.

En la regresión lineal que se realizó se consideró como variable dependiente a la OR y como variable independiente la fecha de publicación del artículo. El modelo empleado fue el de efectos aleatorios. Al encontrar una relación positiva entre ambas se descarta el fenómeno de regresión a la media. Por lo tanto, la asociación que existe entre EP y DMG no tiende a desaparecer conforme se publican nuevos trabajos en este campo de investigación.

En los distintos estudios analizados se incluye la prevalencia de EP en los casos de embarazadas con DMG. En el trabajo de Chokwiriyaichit et al el 50% de las diabéticas presentaban periodontitis y las no diabéticas la presentaban en el 26% de las ocasiones. Por tanto la prevalencia de EP en DMG encontrada en este estudio fue el doble en comparación con las mujeres sanas. Sharjeel et al obtuvieron una prevalencia de EP en DMG del 74.3% y del 52.9% en las no diabéticas. En la investigación de Bunpeng et al el 57.8% de las gestantes con DMG presentaban EP y el 37.5% de las mujeres sanas también la presentaban. Estevez et al obtuvieron en su investigación que el 75.6% de las diabéticas padecían periodontitis y el 56.7% de las no diabéticas también la presentaban. En el estudio de Xiong et al se obtiene un porcentaje de EP del 77.4% en gestantes con DMG. De esta forma apoya la hipótesis de la existencia de asociación entre ambas patologías. Sin embargo, ponen el foco en la idoneidad de realizar nuevas investigaciones que evalúen los mecanismos por los que la EP actúa como

desencadenante de DMG. Por otra parte, en el trabajo de Dasanayake et al el número de casos de EP no mostró diferencias entre las mujeres diabéticas (8.3%) y las gestantes no diabéticas. Esteves et al obtuvieron en su estudio una prevalencia de periodontitis del 40% para DMG y del 46.3% para el grupo control. No se observó en este estudio una asociación entre la EP y la DMG. Meriç et al obtuvieron una prevalencia de EP en las mujeres diabéticas del 54% y del 51% en las no diabéticas, sin encontrar diferencias significativas.

En otros estudios publicados como el de Ruiz et al también se determinó que la presencia de EP era superior en mujeres con DMG. En otro estudio [Novak et al 2006] se objetivó una prevalencia baja de EP entre las embarazadas, ya fuesen diabéticas o no (9.0% vs 4.8%). Aun así la presencia de EP era superior en los casos de DMG. Esto podría ser debido a que el criterio empleado para diagnosticar EP varía entre los diferentes estudios, por lo que la prevalencia puede oscilar entre el 10% y el 60% [Figuro et al 2013]. Por último, en otro metaanálisis publicado en 2016 [Abriaga y Whitcomb 2016] se sugiere que la EP se asocia con un riesgo mayor y estadísticamente significativo de desarrollar DMG. Desde que se publicó este metaanálisis han surgido un elevado número de investigaciones que han abordado el tema. De hecho 6 estudios de los 11 artículos analizados en el presente metaanálisis tienen una fecha de publicación posterior a la de realización de la investigación de Abriaga y Whitcomb. Además fueron incluidos algunas investigaciones en las que las pacientes fueron diagnosticadas de la enfermedad mediante autorreporte y no según los estándares diagnósticos internacionales.

Se descarta que exista sesgo de publicación en este metaanálisis. El resultado que ha obtenido en el test de Egger no es significativo. En el funnel plot (figura 10) todos los estudios analizados se encuentran incluidos en el área excepto uno. La imagen obtenida alrededor del eje vertical, cuyo valor representa el de la OR ponderada, es simétrica. Por lo tanto se descarta la presencia de sesgo de publicación. El método *trim and fill* indica que, aunque en la investigación han sido analizados un total de 11 trabajos, para que exista total simetría deberían haberse incluido dos artículos más (OR 1.68 IC 95% 1.29-2.20). El cambio respecto a la OR ponderada de la investigación no es estadísticamente significativo. Por lo que se considera que el riesgo de que el sesgo exista es mínimo.

6. Discusión

Al llevar a cabo el análisis de influencia no se han encontrado cambios significativos en el valor de la OR ponderada ni en el valor de su IC al 95% (OR=1.78 IC 95% 1.36-2.34).

La DMG es una enfermedad sistémica de etiología multifactorial con una elevada morbilidad tanto para la madre como para el feto. Resulta crucial conocer y actuar sobre los factores e indicadores de riesgo asociados a desarrollar una DMG. Con estas intervenciones se puede ayudar a reducir la incidencia de DMG y las complicaciones que se asocian a ella. Entre los múltiples factores de riesgo a tener en cuenta se incluyen: la edad materna avanzada, la obesidad, la historia familiar de diabetes, el antecedente personal de DMG y el síndrome del ovario poliquístico. En la mayoría de los estudios se obtiene una edad materna superior en las mujeres que desarrollan DMG. En el estudio de Özçaka et al la media de edad para las diabéticas fue de 32.05 años y de 28.78 años para aquellas mujeres que no desarrollaron diabetes. En el trabajo de Zambon et al las mujeres sin DMG presentaban una media de edad de 29.3 años frente a 35.1 años de las pacientes con DMG. En la investigación de Mishra et al la media de edad de las pacientes con DMG fue de 28 años y de 24 años para las no diabéticas. Además, los casos de DMG presentan con una mayor frecuencia obesidad [Hao y Lin 2017]. Se sabe que es el factor de riesgo modificable que presenta mayor importancia en la aparición de DMG [Lamy et al 2018]. En el trabajo de Meriç et al el valor medio del IMC fue de 29.4 para las pacientes diabéticas y de 21.5 para las mujeres sin DMG. En la investigación de Xiong et al el valor medio del IMC fue de 25.7 en las pacientes no diabéticas y de 31.6 en las mujeres con DMG. En el estudio de Dasanayake et al se encontró un IMC de 30.5 en el grupo de embarazadas con DMG y de 25.5 en el grupo de las mujeres sanas. El hecho de estadificar la gravedad de la DMG permite la prescripción de un tratamiento efectivo, ya sea con medidas higiénico-dietéticas solamente o con insulina.

Entre los factores de riesgo para desarrollar EP se encuentran el hábito tabáquico, la ingesta de alcohol, una mala higiene oral, los antecedentes familiares de periodontitis y el nivel socioeconómico [Gil-Montoya et al 2021]. En algunas de las investigaciones consultadas se considera a la raza como un factor de riesgo para desarrollar tanto periodontitis como DMG. Las mujeres embarazadas de India presentan un riesgo de presentar alteraciones en el metabolismo de la glucosa durante la gestación hasta once veces superior con respecto a las mujeres europeas [Kumar et al 2018].

Como se ha descrito, tanto la EP como la DMG son enfermedades de origen multifactorial. Además, son varios los factores de confusión que pueden interferir en la determinación de la asociación existente entre ambas. Al haber sido realizados los estudios en distintos países se han de tener en cuenta las diferencias que se presentan entre las poblaciones y sus diversas características a la hora de realizar comparaciones entre ellas. Los factores de riesgo pueden actuar de forma sinérgica y aumentar la presentación de EP en las embarazadas con DMG [Chokwiriyaichit et al 2013]. A su vez estos pueden actuar como factores de confusión. En el estudio de Estévez et al se determinó mediante una regresión que el riesgo de desarrollar DMG puede ser estimado a partir de la presencia de EP, la edad de la gestante y su nivel sociocultural.

Los parámetros clínicos y diagnósticos de EP van a encontrarse elevados en la DMG [Liu et al 2022, Özçaka et al 2016]. En el estudio de Chaparro et al 2018 se encontró que el sangrado al sondaje, la profundidad de sondaje y el nivel de inserción clínica eran superiores en las mujeres con DMG respecto a las mujeres sanas. El mismo resultado fue obtenido en las investigaciones de Bunpeng et al, Chokwiriyaichit et al y Estévez et al.

El mecanismo por el que la EP causa DMG no está completamente establecido hasta el momento. La hiperglucemia que aparece de forma fisiológica durante la gestación es transitoria. Se considera poco tiempo para que por sí sola produzca cambios a nivel periodontal como la pérdida del tejido de soporte que determina la EP [Novak et al 2006, Xiong et al 2009]. Se ha comprobado que aquellas gestantes que presentan DMG tienen niveles de mediadores de inflamación altos en el torrente sanguíneo [Ategbro et al 2006]. Estos marcadores son el TNF- α , IL-1, IL-6 y la PCR [Özçaka et al 2016]. Dasanayake et al encontraron unos niveles de PCR superiores en las mujeres con DMG. Igual resultado se obtuvo en la investigación de Chokwiriyaichit et al. Además, los niveles de IL-10 en líquido crevicular gingival se encuentran también elevados [Sanz et al 2018]. Gümüş et al determinaron concentraciones mayores de otras citoquinas proinflamatorias como MCP-1 (molécula de adhesión intercelular 1) y IL-8 en sangre y de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) e ICAM-1 (proteína quimioatrayente de monocitos 1) en líquido crevicular en mujeres con DMG que padecían EP. En al menos dos estudios [Chaparro et al 2018, Meriç et al 2018] se comprueba que en los casos de DMG existen niveles elevados de marcadores inflamatorios a nivel periodontal previamente a su desarrollo. Además este estado inflamatorio se relaciona con un peor control metabólico durante la gestación y con aparición de complicaciones perinatales.

6. Discusión

Se sabe que los niveles de citoquinas proinflamatorias, los de adiponectina y los de leptina en líquido crevicular gingival aumentan en aquellas mujeres que cursan de forma simultánea con DMG y EP [Monteiro et al 2019]. En el estudio de Meriç et al se obtuvieron unos niveles de adiponectina tanto en suero como en líquido crevicular aumentados en aquellas mujeres que presentan DMG y EP respecto a aquellas mujeres gestantes sin DMG y/o sin EP.

Por lo tanto el estado de infección e inflamación crónicas mantenido en el tiempo en el caso de la periodontitis tiene un papel determinante en la etiología de la DMG. La EP es capaz de inducir una respuesta inmunitaria y provocar la liberación de interleuquinas y mediadores de inflamación. Estas enzimas proinflamatorias son las responsables de la destrucción de los tejidos periodontales y de la pérdida de la pieza dental. Además potencian el bloqueo de la acción de la insulina o destruyen la población de las células beta pancreáticas. La DMG es la manifestación de la resistencia a la insulina provocada, que se mantiene en el tiempo y que no va a ser controlada de forma adecuada.

Se estudian nuevos métodos no invasivos y de diagnóstico precoz de DMG. Estos se basan en el análisis de biomarcadores placentarios e inflamatorios en líquido crevicular y saliva. Además se plantea combinar estos niveles con variables clínicas y maternas como método para predecir la presencia de complicaciones obstétricas y perinatales [Zambon et al 2018].

En cuanto al control metabólico se sabe que las gestantes con EP presentan mayores niveles de HbA1c respecto a las mujeres sin EP [Taylor 2001, Taylor-Fishwick et al 2013]. Se considera que la EP va a tener una influencia negativa sobre el control metabólico. Va a producir un aumento en las cifras de HbA1c, el desarrollo de glucosa basal alterada a largo plazo y una mayor prevalencia de síndrome metabólico. Además, se asocia a una menor sensibilidad a la insulina y a un peor funcionamiento de las células beta pancreáticas [Surdacka et al 2011]. Por otra parte, los niveles elevados de TNF- α en líquido crevicular se correlacionan con un peor control de la glucemia a largo plazo [Taylor-Fishwick et al 2013].

Entre las limitaciones del presente metaanálisis se encuentran el reducido número de trabajos disponibles publicados y los diferentes diseños empleados en la elaboración de los artículos. Además se han de considerar las diferencias entre las poblaciones estudiadas. Se han descartado artículos porque los criterios diagnósticos que habían empleado para EP eran variables y no seguían los estándares

internacionales. Además, otros estudios se tuvieron que eliminar por los diferentes criterios clínicos y definiciones utilizadas para evaluar la prevalencia de DMG. Aunque se ha realizado un metaanálisis de estimaciones ajustadas y no ajustadas no se observaron diferencias entre ambos. Esto no quiere decir que pueden existir factores de confusión no medidos o no identificados que podrían dar lugar a una sobreestimación de los resultados [Rodas et al 2018]. En futuros estudios deberían considerarse todos los posibles factores de confusión e intentar evaluar aquellos que no han sido identificados hasta ahora.

De estos hallazgos se desprende que resulta primordial establecer un diagnóstico precoz de EP en aquellas mujeres en edad fértil. Previamente al inicio de la gestación se debe evaluar la salud bucodental. También debe hacerse durante el embarazo con el objeto de reducir el riesgo de desarrollar complicaciones maternas y perinatales y para conseguir disminuir la morbilidad. Con todo esto se antoja fundamental el refuerzo del vigente programa de salud oral en el embarazo. Se debe establecer la creación de programas de salud bucodental específicos para la evaluación, el seguimiento y el tratamiento de mujeres en edad fértil con deseo genésico. Por otra parte, es importante profundizar más en la relación que existe entre ambas patologías con la realización de más investigaciones que sean enfocadas a determinar de forma concreta las causas por las que la EP genera DMG y cómo el tratamiento de la EP de forma precoz repercute en la salud de la embarazada y en evitar el desarrollo de complicaciones.

7. Conclusiones

1. Se puede afirmar que la presencia de EP predispone al desarrollo de DMG según los resultados que se han obtenido en este metaanálisis.
2. La resistencia a la insulina que aparece como consecuencia del estado Proinflamatorio existente en EP parece ser la causa se deben llevar a cabo nuevos estudios en los que se valoren y analicen los mecanismos por los cuales la periodontitis provoca DMG.

8. Bibliografía

- Abariga S, Whitcomb B. 2016. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 16:344-347.
- Abenza J. 2015. Cribado de diabetes gestacional con test de O'Sullivan. *AMF* 11:103-105.
- Ategbo J, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane K, Moutairou K, Miled A, Grissa A, Jerbi M, Tabka Z. 2006. Modulación de adipocinas y citocinas en diabetes gestacional y macrosomía. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4137-4143.
- Akcali A, Gümüş P, Özçaka O, Öztürk-Ceyhan B, Tervahartiala T, Husu H, Heikkinen A, Sorsa T, Buduneli N. 2017. Proteolytic Mediators in Gestational Diabetes Mellitus and Gingivitis. *J Periodontol* 88:289-297.
- Alejandro E, Mamerto T, Chung G, Villavieja A, Gaus N, Morgan E, Pineda-Cortel M. 2020. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *Int J Mol Sci* 21:120-131.
- Alesi S, Ghelani D, Rassie K, Mousa A. 2021. Metabolomic Biomarkers in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of the Evidence. *Int J Mol Sci* 22:55-69.
- Alfadhli E. 2015. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med* 36:399-406.
- AlSharief M, Alabdurubalnabi E. 2023. Periodontal Pathogens and Adverse Pregnancy Outcomes: A Narrative Review. *Life (Basel)* 13:155-159.
- American Diabetes Association. 2014a. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 33:62-69.
- American Diabetes Association. 2014b. Management of diabetes in pregnancy. *Diab Care* 38:77-79.
- American Diabetes Association. 2015. Standards of medical care in diabetes. *Diab Care* 38:1-93.
- American Diabetes Association. 2017. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 40:11-24.

8. Bibliografía

- Anwar N, Zaman N, Nimmi N, Chowdhury T, Khan M. 2016. Factors Associated with Periodontal Disease in Pregnant Diabetic Women. *Mymensingh Med J* 25:289-295.
- Ashwal E, Hod M. 2015. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clinica Chimica Acta* 15:14-20.
- Bascones-Martínez A, Figuero-Ruiz E. 2005. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Av Periodon Implantol* 17:147-156.
- Bascones-Martínez A, González-Febles J, Sanz-Esporrín J. 2014. Diabetes and periodontal disease. Review of the literature. *Am J Dent* 27:63-67.
- Bellamy L, Casas J, Hingorani A, Williams D. 2009. Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373:1773-1779.
- Benza-Bedoya R, Pareja M. 2017. Diagnóstico y tratamiento de la periodontitis agresiva. *Odontoestomatología* 19:29-39.
- Botero J, Bedoya E. 2010. Determinantes del diagnóstico periodontal. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehab Oral* 3:94-99.
- Borgnakke A, Wenche S, Pekka V, George W, Robert J. 2013. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol* 84:135-152.
- Bullón P. 2004. Diagnóstico por el laboratorio de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Diagnóstico de la periodontitis. *Av Periodon Implantol* 16:35-45.
- Bullón P, Jaramillo R, Santos-García R, Ríos-Santos V, Ramírez M, Fernández-Palacín A, Fernández-Riejos P. 2014. Relation of periodontitis and metabolic syndrome with gestational glucose metabolism disorder. *J Periodontol* 85:1-8.
- Bunpeng N, Boriboonthirunsarn D, Boriboonthirunsarn C, Sawangpanyangkura T, Tansriratanawong K. 2022. Association between gestational diabetes mellitus and periodontitis via the effect of reactive oxygen species in peripheral blood cells. *J Periodontol* 93:758-769.

- Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Dyke T. 2014. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* 64:57-80.
- Chaparro A, Realini O, Hernández M, Albers D, Weber L, Ramírez V, Param F, Kusanovic J, Sorsa T, Rice G, Illanes S. 2021. Early pregnancy levels of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinases -8 and -9 are associated with the severity of periodontitis and the development of gestational diabetes mellitus. *J Periodontol* 92:205-215.
- Chaparro A, Zúñiga E, Varas-Godoy M, Albers D, Ramírez V, Hernández M, Kusanovic J, Acuña-Gallardo S, Rice G, Illanes S. 2018. Periodontitis and placental growth factor in oral fluids are early pregnancy predictors of gestational diabetes mellitus. *J Periodontol* 89:1052-1060.
- Chapple I, Genco R. 2013. Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 40:106-112.
- Chokwiriyaichit A, Dasanayake A, Suwannarong W, Hormdee D, Sumanonta G, Prasertchareonsuk W, Wara-Aswapati N, Combellick J, Pitiphat W. 2013. Periodontitis and gestational diabetes mellitus in non-smoking females. *J Periodontol* 84:857-862.
- Corbella S, Taschieri S, Fabbro D, Francetti L, Weinstein R, Ferrazzi E. 2016. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association 47:193-204.
- Dabelea D, Snell-Bergeon J, Hartsfield C, Bischoff K, Hamman R, McDuffie R. 2005. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Over Time and by Birth Cohort. *Diabetes Care* 28:579-584
- Damante C, Foratori G, Oliveira C, Negrato C, Sales-Peres S, Zangrando M, Sant'Ana A. 2022. Association among gestational diabetes mellitus, periodontitis and prematurity: a cross-sectional study. *Arch Endocrinol Metab* 66:58-67.
- Dasanayake A, Chhun N, Tanner A, Craig R, Lee J, Moore A, Norman R. 2008. Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus. *J Dent Res* 87:328-333.

8. Bibliografía

- Demmer R, Squillaro A, Papapanou P, Rosenbaum M, Friedewald W, Jacobs D, Desvarieux M. 2012. Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: Results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Diabetes Care* 35:2235-2242.
- Denney J, Quinn H. 2018. Gestational Diabetes: Underpinning Principles, Surveillance, and Management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 15:299-314.
- Dłuski D, Ruszała M, Rudziński G, Pożarowska K, Brzuszkiewicz K, Leszczyńska-Gorzela B. 2022. Evolution of Gestational Diabetes Mellitus across Continents in 21st Century. *Int J Environ Res Public Health* 19:158-167.
- Dye B. 2013. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontol* 2000 58:10-25.
- Engelbreton S, Kocher T. 2012. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 40: 153-163.
- Esteves R, Cyrino R, Dutra B, Oliveira J, Martins C, Miranda L, Oliveira F. 2016. Association Between Periodontitis and Gestational Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol* 87:48-57.
- Esteves R, Miranda L, Costa F. 2013. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol* 84:1257-1265.
- Estévez R, Martínez C, Marcos B, Baquero C, Aguado C, Perales A. 2021. Enfermedad periodontal y diabetes mellitus gestacional: estudio caso-control. *Clin Invest Ginecol Obstet* 48:187-191.
- Falcao C, Moura E, Faria A, Bascones A. 2001. Antibioterapia en Periodoncia: Situación actual I- Antibióticos Sistémicos. *Av Periodoncia* 13:39-47.
- Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. 2014. Adipokines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:488-499.
- Ferrara A. 2007. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus: A public health perspective. *Diabetes Care* 30:141-146.

- Figuro E, Carrillo A, Martin C, Tobias A, Herrera D. 2013. Effect of pregnancy on gingival inflammation in systemically healthy women: a systematic review. *J Clin Periodontol* 40:457-473.
- García R, Henshaw M, Krall E. 2001. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol 2000* 25:21-36.
- Genco R, Borgnakke W. 2013. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000* 62:59-94.
- Gil-Montoya J, Leon-Rios X, Rivero T, Expósito-Ruiz M, Perez-Castillo I, Aguilar-Cordero M. 2021. Factors associated with oral health-related quality of life during pregnancy: a prospective observational study. *Qual Life Res* 30:3475-3484.
- Gómez M, García O. 2011. Restricted intrauterine growth: a problem of definition or content? *An Pediatr (Barc)* 75:157-160.
- Graziani P, Gennal S, Solini A, Petrini M. 2018. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontal disease on diabetes: An update of the review of the EFP-AAP workshop. *J Clin Periodontol* 45:167-187.
- Gümüş P, Özçaka Ö, Ceyhan-Öztürk B, Akcali A, Lappin D, Buduneli N. 2015. Evaluation of biochemical parameters and local and systemic levels of osteoactive and B-cell stimulatory factors in gestational diabetes in the presence or absence of gingivitis. *J Periodontol* 86:387-397.
- Hao M, Lin L. 2017. Fasting plasma glucose and body mass index during the first trimester of pregnancy as predictors of gestational diabetes mellitus in a Chinese population. *Endocr J* 64:561-569.
- Highfield J. 2009. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aus Dent J.* 54:11-26.
- Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, Lange S, Siebenhofer A. 2010. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340:1395-1399.

8. Bibliografía

- Huguet S, Lely A, Linden J. 2016. The potential role of biomarkers in predicting gestational diabetes. *Endocr Connect* 5:26-34.
- Janakiram C, Dye B. 2020. A public health approach for prevention of periodontal disease. *Periodontol 2000* 84:202-214.
- Jiang H, Xiong X. 2016. Periodontitis may be Associated with Gestational Diabetes Mellitus but not Affirmatively. *J Evid Based Dent Pract* 16:121-123.
- Kaaja R, Rönnemaa T. 2008. Gestational Diabetes: Pathogenesis and Consequences to Mother and Offspring. *Rev Diabet Stud* 5:194-202.
- Komine-Aizawa S, Aizawa S, Hayakawa S. 2018. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Res* 44: 84-87.
- Koning S, Hoogenberg K, Lutgers H, Berg P, Wolffenbuttel B. 2016. Gestational Diabetes Mellitus: current knowledge and unmet needs. *J Diabetes* 8:770-781.
- Kumar A, Sharma D, Verma M, Kaur A, Gupta M, Sharma S, Perumal V. 2018. Association between periodontal disease and gestational diabetes mellitus. A prospective cohort study. *J Clin Periodontol* 45:920-931.
- Lamy K, Douglas C, Camel S. 2018. Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus According to PRAMS-CDC Database. *J Acad Nutr Diet* 118:93-97.
- Lende M, Rijhsinghani A. 2020. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health* 17:95-107.
- Liu F, Sui W, Zhou Z, Mi Y, He T, Li Z, Hong Y, Chen F. 2022. Development of gestational diabetes mellitus in women with periodontitis in early pregnancy: A population-based clinical study. *J Clin Periodontol* 49:164-176.
- Loesche W, Grossman N. 2001. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 14:727-752.
- López-Tinoco C, Roca M, Fernández-Deudero A, García-Valero A, Bugatto F, Aguilar-Diosdado M, Bartha J. 2012. Cytokine profile, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in women with late-onset gestational diabetes mellitus. *Cytokine* 58:14-19.

- Losaa E, González E, González A. 2016. Factores de riesgo del parto pretérmino. *Prog Obstet Ginecol* 49:57-65.
- Maccioni A, Mena P. 2020. Hypomagnesemia in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy and whole-body hypothermia. *Rev chil pediatr* 91:376-380.
- Mack L, Tomich P. 2017. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am* 4:207-217.
- Martínez A, Pérez M, Michelena E, Lorente A, Pinto I. 2013. Late-onset neonatal hypocalcemia: Revealing unknown maternal primary hyperparathyroidism. *Lab Clin* 4:180-184.
- Martínez-Aguilar V, Carrillo-Ávila B, Guzmán E, Puerto M, Bermeo-Escalona J, Pozos-Guillé A. 2017. Proteína C reactiva como marcador inflamatorio en la enfermedad periodontal. *Nova Scientia* 9:51-64.
- Medina E, Sánchez A, Hernández A, Martínez-López M, Jiménez-Flores C, Serrano-Ortiz I, Maqueda-Pineda A, Islas-Cruz D, Cruz-González M. 2017. Gestational diabetes mellitus. Diagnosis and treatment in the first level of care. *Med. interna Méx* 33: 91-98.
- Meriç P, Özçaka O, Öztürk C, Akcalı A, Nalbantsoy A, Buduneli N. 2018. Salivary Adiponectin and Leptin Levels are Increased in Women with Gestational Diabetes Mellitus and Gingival Inflammation. *Oral Health Prev Dent* 16:541-547.
- Metzger B, Buchanan T, Coustan D, Leiva A, Dunger D, Hadden D, Hod M, Kitzmiller J, Kjos S, Oats J, Pettitt D, Sacks D, Zoupas C. 2007. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30:251- 259.
- Miranda M, Montoya Y, Saldarriaga A. 2013. Diabetes y enfermedad periodontal: hacia un modelo clínico bidireccional. *J Periodontol* 8:134-142.
- Mishra P, Gita B, Chandrasekaran S. 2014. Assessment of periodontal status in association with gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Diab Metab* 5:111-116.

8. Bibliografía

- Monteiro L, Varas-Godoy M, Monckeberg M, Realini O, Hernández M, Rice G, Romero R, Saavedra J, Illanes S, Chaparro A. 2019. Oral extracellular vesicles in early pregnancy can identify patients at risk of developing gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 14:254-258.
- National Diabetes Data Group. 1979. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039-1057.
- Novak K, Taylor G, Dawson D, Ferguson J, Novak M. 2006. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: exploring the link in NHANES III. *J Public Health Dent* 66:163-168.
- Ovesen P, Jensen D, Damm P, Rasmussen S, Kesmodel U. 2015. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes. A nation-wide study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 28:1720-1724.
- Özçaka Ö, Ceyhan-Öztürk B, Gümüş P, Akcalı A, Nalbantsoy A, Buduneli N. 2016. Clinical periodontal status and inflammatory cytokines in gestational diabetes mellitus. *Arch Oral Biol* 72:87-91.
- Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, Shamseer L, Tetzlaff J, Akl E, Brennan S, Chou R, Glanville J, Grimshaw J, Hróbjartsson A, Lalu M, Li T, Loder E, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness L, Stewart L, Thomas J, Tricco A, Welch V, Whiting P, Moher D. 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 10:89.
- Persson M, Winkvist A, Mogren I. 2009. Surprisingly low compliance to local guidelines for risk factor based screening for gestational diabetes mellitus. A population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 9:53.
- Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A, Cooney M, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall M, Hobbs F, Lochen M, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter D, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, Worp H, Dis I, Verschuren W, Binno S. 2016. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 37:2315-2381.
- Polak D. 2018. Un update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Clin Periodontol* 45:150-166.

- Reinoso S, Tumbaco E, Dávila D, Vásquez A. 2020. Factores de riesgo asociados a la hipoglucemia en neonatos. *Recimundo* 4: 191-199.
- Ren H, Du M. 2017. Role of Maternal Periodontitis in Preterm Birth. *Front Immunol* 8:1-10.
- Reséndiz F, Flores-Méndez V. 2015. Comparación entre los criterios actuales y previos de la ADA para el diagnóstico de diabetes gestacional. *Rev Hosp Jua Mex* 82: 12-17.
- Rodas W, Mawyim A, Gómez J, Rodríguez C, Serrano D, Rodríguez D, López R, Montes R. 2018. Gestational diabetes: pathophysiology, diagnosis, treatment and new perspectives. *Arch Venez de Farmacol y Ter* 37:218-222.
- Romero R, Palomares L, Delgado L, Sucet K, Armas E. 2018. Manejo integral de la diabetes durante el embarazo. *Rev Cien* 97:377-382.
- Ruiz D, Romito G, Dib S. 2011. Periodontal disease in gestational and type 1 diabetes mellitus pregnant women. *Oral Dis* 17:515-521.
- Sánchez P, Blanco V, Morales R. 2023. Actualización en fisiopatología, diagnóstico y manejo de diabetes gestacional. *Rev electrón PortalesMedicos.com.* 18:459-464.
- Sánchez R, Sánchez R, Sigcho C, Expósito A. 2021. Factores de riesgo de enfermedad periodontal. *CCM* 25:24-30.
- Sanz I, Bascones A. 2017. Terapéutica periodontal de mantenimiento. *Av Periodoncia* 29:11-21.
- Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Leone L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M, Vegh D. 2018. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Periodontol* 45:138-149.
- Sarduy L, Rodríguez M. 2015. Genetic factor in the pathogenesis of periodontitis. *Act Med* 9:14-16.

8. Bibliografía

- Sharjeel M, Atallah K, Ahmed Z, Ahmed M. 2020. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus. *Pak Armed Forces Med J* 70: 1830-1833.
- Struzycka I. 2014. The Oral Microbiome in Dental Caries. *Pol J Microbiol* 63:127-135.
- Peterson S, Meissner T, Su AI, Snesrud E, Ong A, Schork N, Bretz W. 2014. Functional expression of dental plaque microbiota. *Front Cell Infect Microbiol* 4:1-13.
- Surdacka A, Ciężka E, Pioruńska-Stolzmann M, Wender-Ożegowska E, Korybalska K, Kawka E, Kaczmarek E, Witowski J. 2011. Relation of salivary antioxidant status and cytokine levels to clinical parameters of oral health in pregnant women with diabetes. *Arch Oral Biol* 56:428-436.
- Taylor G. 2001. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: An epidemiologic perspective. *J Periodontol* 6:99-112.
- Taylor-Fishwick D, Weaver J, Grzesik W, Chakrabarti S, Green-Mitchell S, Imai Y, Kuhn N, Nadler J. 2013. Production and function of IL-12 in islets and beta cells. *Diabetologia* 56:126-135.
- Vargas C, Yáñez O. 2021. Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias 2018. Primera parte. *Rev Odont Mex* 25:10-26.
- Velázquez I, Masud J, Ávila R. 2004. Recién nacidos con bajo peso; causas, problemas y perspectivas a futuro. *Bol Med Hosp Infant Mex* 61:73-86.
- Xiong X, Elkind-Hirsch K, Vastardis S, Delarosa R, Gabriella Pridjian G, Buekens P. 2009. Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol* 80:1742-1749.
- Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Xie Y, Delarosa R, Maney P, Pridjian G, Buekens P. 2013. Periodontal disease as a potential risk factor for the development of diabetes in women with a prior history of gestational diabetes mellitus. *J Public Health Dent* 73:41-49.
- Zambon M, Mandò C, Lissoni A, Anelli GM, Novielli C, Cardellicchio M, Leone R, Monari M, Massari M, Cetin I, Abati S. 2018. Inflammatory and Oxidative Responses in Pregnancies with Obesity and Periodontal Disease. *Reprod Sci* 25:1474-1484.

Zhang C, Catalano P. 2021. Detección de diabetes gestacional. JAMA 326:487-489.

Zhu Y, Zhang C. 2016. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. Curr Diab Rep 16:75-81.

Anexos

ANEXO I: escala de Newcastle-Ottawa para estudios de cohortes

Escala de Newcastle Ottawa para estudios de cohorte

Selección

- 1) Representatividad de la cohorte expuesta:
 - a) Verdaderamente representativo del _____ promedio (describir) en la comunidad*
 - b) Algo representativo del _____ promedio en la comunidad*
 - c) Grupo seleccionado de usuarios, por ejemplo, enfermeras, voluntarios
 - d) Sin descripción de la procedencia de la cohorte
- 2) Selección de la cohorte no expuesta:
 - a) Extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta*
 - b) Extraído de una fuente diferente
 - c) Grupo seleccionado de usuarios, por ejemplo, enfermeras, voluntarios
 - d) Sin descripción de la procedencia de la cohorte no expuesta
- 3) Comprobación de la exposición:
 - a) Registro seguro (por ejemplo, registro quirúrgico)*
 - b) Entrevista estructurada*
 - c) Autoinforme escrito
 - d) Sin descripción
- 4) Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio:
 - a) Sí*
 - b) No

Comparabilidad

- 5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis controlado por factores de confusión:
 - a) El estudio controla por edad, sexo y estado civil*
 - b) El estudio controla otros factores*
 - c) Las cohortes no son comparables sobre la base del diseño o análisis controlados para los factores de confusión

Resultados

- 6) Evaluación de resultados:
 - a) Evaluación ciega independiente*
 - b) Vinculación de registros*
 - c) Autoinforme
 - d) Sin descripción
 - 7) El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados:
 - a) Sí (≥ 5 años)*
 - b) No
 - 8) Adecuación del seguimiento de cohortes:
 - a) Seguimiento completo: todos los sujetos contabilizados*
 - b) Es poco probable que los sujetos perdidos durante el seguimiento introduzcan sesgo (hubo un pequeño número de perdidos ≥ 80 % del seguimiento, o se proporcionó una descripción de los perdidos)*
 - c) Tasa de seguimiento < 80 % y sin descripción de los perdidos
 - d) Sin declaración
-

ANEXO II: escala de Newcastle-Ottawa para casos y controles

NEWCASTLE - OTTAWA ESCALA DE EVALUACIÓN DE CALIDAD DE ESTUDIOS DE CASO Y CONTROL

Nota: Un estudio puede recibir un máximo de una estrella por cada elemento numerado dentro de las categorías de Selección y Exposición. Se puede otorgar un máximo de dos estrellas para Comparabilidad.

Selección

- 1) ¿Es adecuada la definición de caso?
 - a) sí, con validación independiente *
 - b) sí, por ejemplo, vinculación de registros o basado en autoinformes
 - c) sin descripción
- 2) Representatividad de los casos
 - a) series de casos consecutivas u obviamente representativas *
 - b) potencial para sesgos de selección o no declarado
- 3) Selección de Controles
 - a) controles comunitarios *
 - b) controles hospitalarios
 - c) sin descripción
- 4) Definición de Controles
 - a) sin antecedentes de enfermedad (criterio de valoración/endpoint) *
 - b) sin descripción de la fuente

Comparabilidad

- 1) Comparabilidad de casos y controles en base al diseño o análisis
 - a) controles de estudio para _____ (Seleccione el factor más importante.) *
 - b) controles de estudio para cualquier factor adicional * (Este criterio podría modificarse para indicar un control específico para un segundo factor importante.)

Exposición

- 1) Comprobación de la exposición
 - a) registro seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos) *
 - b) entrevista estructurada donde hubo cegamiento del estado de caso/control *
 - c) entrevista no cegada al estado de caso / control
 - d) autoinforme escrito o registro médico únicamente
 - e) sin descripción
- 2) Mismo método de comprobación para casos y controles
 - a) sí *
 - b) no
- 3) Tasa de no respuesta
 - a) la misma tasa para ambos grupos *
 - b) descripción de quienes no tienen respuesta
 - c) tasa diferente y sin designación

ANEXO III: índice de tablas

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la DMG	22
Tabla 2. Factores de riesgo DMG	26
Tabla 3. Complicaciones obstétricas y perinatales en DMG	30
Tabla 4. Factores de riesgo de EP	40
Tabla 5. Complicaciones obstétricas en EP	48
Tabla 6. Estrategia de búsqueda en PubMed	64
Tabla 7. Criterios de Inclusión	65
Tabla 8. Criterios de Exclusión	66
Tabla 9. Datos extraídos de cada artículo	67
Tabla 10. Newcastle-Ottawa. Estudios de cohorte	75
Tabla 11. Newcastle-Ottawa. Estudios de casos y controles	76
Tabla 12. Características de los estudios	80
Tabla 13. Principales hallazgos de los estudios	82
Tabla 14. Metaanálisis sobre EP y DMG con modelo de efectos fijos	87
Tabla 15. Metaanálisis sobre EP y DMG con modelo de efectos aleatorios	88
Tabla 16. Metaanálisis acumulado por fecha de publicación	91
Tabla 17. Metarregresión sobre la relación entre EP y DMG con el modelo de efectos fijos	93
Tabla 18. Metarregresión sobre la relación entre EP y DMG con el modelo de efectos aleatorios	93
Tabla 19. Metaanálisis de estudios con medida de asociación ajustada mediante el modelo de efectos fijos	94
Tabla 20. Metaanálisis de estudios con medida de asociación ajustada mediante el modelo de efectos aleatorios	95

9. Anexos

Tabla 21. Valoración del sesgo de publicación de 11 estudios sobre EP
y DMG (*Trim and fill*) 99

Tabla 22. Análisis de influencia de los estudios sobre EP y DMG 100

ANEXO IV: índice de figuras

Figura 1. Gingivitis y periodontitis 36

Figura 2. Estructura normal del tejido periodontal 37

Figura 3. Flujo de proceso de búsqueda 73

Figura 4. Forest plot del metaanálisis sobre EP y DMG 89

Figura 5. Gráfico de intervalos del metaanálisis sobre EP y DMG 89

Figura 6. Gráfico de Galbraith 90

Figura 7. Forest plot metaanálisis acumulado por fecha de publicación 92

Figura 8. Forest plot del metaanálisis de estudios con medida de asociación
ajustada 96

Figura 9. Valoración con funnel plot del sesgo de publicación de los estudios
sobre EP y DMG 97

Figura 10. Valoración con una variante del funnel plot del sesgo de publicación
de los estudios sobre EP y DMG 98

Figura 11. Funnel plot del sesgo de publicación de 11 estudios sobre EP y DMG 99

Figura 12. Forest plot del análisis de influencia de los estudios del metaanálisis
sobre EP y DMG 100

