



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
TESIS DOCTORAL

**Influencia de los factores orales en el estrés oxidativo salival**

**D. Joonas Nikolai Hynninen**

**2023**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
TESIS DOCTORAL

**Influencia de los factores orales en el estrés oxidativo  
salival**

**Autor: D. Joonas Nikolai Hynninen**

**Director/es: D. Francisco Parra Pérez y D<sup>a</sup> Pía López Jornet**





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD**  
**DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**  
*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. JOONAS NIKOLAI HYNNINEN

doctorando del Programa de Doctorado en

CIENCIAS DE LA SALUD

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

INFLUENCIA DE LOS FACTORES ORALES EN EL ESTRÉS OXIDATIVO SALIVAL

y dirigida por,

D./Dña. PÍA LÓPEZ JORNET

D./Dña. FRANCISCO PARRA PÉREZ

D./Dña.

## DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 20 de AGOSTO de 2023

Fdo.: D. JOONAS NIKOLAI HYNNINEN

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos

Derechos:

Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

# ÍNDICE

# ÍNDICE

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. IMPLANTES DENTALES

#### 1.1.1. OSTEOINTEGRACIÓN

#### 1.1.2. PRÓTESIS SOBRE IMPLANTES

### 1.2. ENFERMEDAD PERIODONTAL Y PERIIMPLANTITIS

#### 1.2.1. ENFERMEDAD PERIODONTAL O PERIODONTITIS

#### 1.2.2. ESQUEMA ESTADIOS PERIODONTITIS

#### 1.2.3. ESQUEMA GRADOS PERIODONTITIS

### 1.3. PERIIMPLANTITIS

#### 1.3.1. ESQUEMA SALUD PERIIMPLANTARIA, MUCOSITIS PERIIMPLANTARIA Y PERIIMPLANTITIS

#### 1.3.2. ETIOPATOGENIA MUCOSITIS PERIIMPLANTARIA Y PERIIMPLANTITIS

#### 1.3.3. ALTERACIONES PERIIMPLANTARIAS

#### 1.3.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PERIODONTITIS Y PERIIMPLANTITIS

#### 1.3.5. TRATAMIENTO PERIIMPLANTITIS

### 1.4. ESTRÉS OXIDATIVO

#### 1.4.1. ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

#### 1.4.2. ANTIOXIDANTES

#### 1.4.3. TIPOS DE ANTIOXIDANTES

#### 1.4.4. CAUSAS DE ESTRÉS OXIDATIVO

#### 1.4.5. PATOGÉNESIS Y PATOGENIA

#### 1.4.6. AMALGAMAS DENTALES Y ESTRÉS OXIDATIVO

#### 1.4.7. ESTRÉS OXIDATIVO Y PERIODONTITIS

#### 1.4.8. ESTRÉS OXIDATIVO E IMPLANTES DENTALES

### 1.5. SALIVA

#### 1.5.1. BIOMARCADORES Y MARCADORES SALIVALES EN ESTRÉS OXIDATIVO

#### 1.5.2. CONTAMINACIÓN SALIVAL CON SANGRE

#### 1.5.3. BIOMARCADOR FRAP

#### 1.5.4. BIOMARCADOR CUPRAC

- 1.5.5. BIOMARCADOR TEAC
- 1.5.6. BIOMARCADOR AOPP
- 1.5.7. BIOMARCADOR PT
- 2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS
  - 2.1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS
  - 2.2. OBJETIVOS
- 3. MATERIAL Y MÉTODOS
  - 3.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA
  - 3.2. RECOGIDA DE INFORMACIÓN
    - 3.2.1. PERFIL DE IMPACTO DE SALUD ORAL (OHIP-14)
    - 3.2.2. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS
  - 3.3. RECOGIDA MUESTRA SALIVAL
    - 3.3.1. TEST DE DRENAJE
  - 3.4. PROCESADO DE LA MUESTRA SALIVAL
  - 3.5. ANÁLISIS ANTIOXIDANTE
    - 3.5.1. ENSAYO FRAP
    - 3.5.2. ENSAYO CUPRAC
    - 3.5.3. ENSAYO TEAC
    - 3.5.4. ENSAYO AOPP
    - 3.5.5. ENSAYO PT
  - 3.6. DIAGRAMA DE COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS DE PACIENTES
  - 3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO
- 4. RESULTADOS
  - 4.1. PACIENTES CON Y SIN IMPLANTES
  - 4.2. PACIENTES SANOS VS. ENFERMOS SIN IMPLANTES
  - 4.3. PACIENTES SANOS VS. ENFERMOS CON IMPLANTES
  - 4.4. PACIENTES ENFERMOS SIN IMPLANTES VS. CON IMPLANTES
- 5. DISCUSIÓN
- 6. CONCLUSIONES
- 7. BIBLIOGRAFÍA
- ANEXOS

## **GLOSARIO DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS**

**ROS:** especies reactivas de oxígeno

**PMMA:** polimetilmetacrilato

**CAD/CAM:** diseño y fabricación asistido por ordenador

**AAP:** Academia Americana de Periodontología

**EFP:** Federación Europea de Periodontología

**PS:** profundidad de sondaje

**PI:** pérdida de inserción

**Ti:** titanio

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**XO:** xantina oxidasa

**COX:** ciclooxigenasa

**MPO:** mieloperoxidasa

**NOS:** óxido nítrico desacoplado

**O-2:** radical anión superóxido

**HO:** radicales hidroxilo

**HO<sub>2</sub>:** hidroperoxilo

**ROO:** peroxilo

**RO:** alcoxilo

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** peróxido de hidrógeno

**NF-κB:** cadena ligera de la señalización de células B activadas

**SOD:** superóxidodismutasa

**CAT:** catalasa

**GPx:** glutatión peroxidasa

**GRx:** glutatión reductasa

**Se:** selenio

**Cu:** cobre

**Mn:** magnesio

**Zn:** cinc

**MAPK:** mitógenos

**TiO<sub>2</sub>:** óxido de titanio

**Ti-6Al-4V:** aleación de titanio

**AGE:** glicación avanzada

**RAGE:** receptores AGE

**FRAP:** capacidad reductora férrica del plasma

**Fe:** hierro

**CUPRAC:** capacidad antioxidante cúprica reductora

**TEAC:** capacidad antioxidante equivalente a trolox

**TAC:** capacidad antioxidante total

**TROLOX:** ácido 6-hidroxi- 2, 5, 7, 8- tetrametilcromano-2-carboxílico

**ABTS:** ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico

**SAR:** relaciones estructura-actividad

**AOPP:** productos de oxidación avanzada de proteínas

**PT:** proteínas totales

**OHIP:** Perfil de Impacto de Salud Oral

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a Pía López Jornet por haber accedido a ser la directora de mi tesis, algo que fue un honor para mí. Gracias por el ánimo y los consejos a lo largo de toda la trayectoria para la finalización de este trabajo.

En segundo lugar, y no menos importante, dar las gracias a Francisco Parra Pérez, no solamente por haberme guiado en todo el proceso de este trabajo sino por haberme guiado en toda mi carrera como dentista, cirujano oral y futuro doctor. Gracias a él he podido alcanzar mis objetivos en tan poco tiempo y me faltan las palabras para poder agradecer que haya sido, continúa siendo y será mi mentor. Es la persona que me ha enseñado que luchando por lo que uno quiere, puede lograr todo lo que se propone. Gracias a él ha despertado en mí también la pasión por la enseñanza y la cualidad de ayudar a los demás en mi profesión. Muchas gracias gran amigo.

También quiero dar las gracias a mis padres por haberme transmitido siempre los valores para luchar por los objetivos en esta vida. Siempre me lo habéis dado todo y estoy muy feliz de poder devolver todos esos favores y estar siempre disponible para lo que necesitéis.

Y por supuesto reservo el cierre de mis agradecimientos a mi familia, mi mujer Beatriz y mis hijos Alan y Joel. Mi mujer, que con su apoyo y amor incondicional ha constituido un pilar básico en mi vida que impide que me derrumbe incluso cuando la vida lo ha intentado. Y mis hijos, que lejos de frenarme en mis metas personales y profesionales siempre serán mi razón de ser, los que me aportan las fuerzas para luchar y seguir adelante, para poder demostrarles que el sacrificio tiene su recompensa y poder darles la vida que se merecen y estar por y para ellos a lo largo de toda mi vida.

## RESUMEN

**Objetivos:** El objetivo principal de este estudio fue analizar el estrés oxidativo salival en pacientes con enfermedad periodontal controlada y/o implantes dentales. Como objetivo secundario fue determinar las variables demográficas, clínicas, higiénicas y hábitos que supongan un factor de riesgo para la enfermedad periodontal.

**MÉTODOS:** Para alcanzar el objetivo se tomaron muestras de saliva a un total de 160 pacientes que fueron divididos en 4 grupos: pacientes sin implantes y sin enfermedad periodontal y pacientes con implantes y sin enfermedad periodontal (controles), y pacientes sin implantes y con enfermedad periodontal controlada y pacientes con implantes y con enfermedad periodontal controlada (test). Se realizó un examen completo de la cavidad oral de cada paciente y un cuestionario personalizado para cada grupo que recogía la información referente a la calidad de vida (OHIP-14), hábitos higiénicos, historial médico e información de los implantes. Se midieron los siguientes parámetros en la saliva total no estimulada: capacidad de reducción férrica del plasma (FRAP), capacidad antioxidante equivalente a Trolox (TEAC), capacidad antioxidante cúprica reductora (CUPRAC), productos de oxidación avanzada de proteínas (AOPP) y proteínas totales (PT).

**RESULTADOS:** Los valores medios obtenidos de los marcadores de estrés oxidativo en pacientes sin implantes y con implantes dentales fue FRAP (mmol/L)  $0,590 \pm 0,514$  versus  $0,588 \pm 0,334$  ( $p=0,974$ ); TEAC(mmol/L)  $0,320 \pm 0,223$  versus  $0,315 \pm 0,172$  ( $p=0,879$ ); CUPRAC (mmol/L)  $0,286 \pm 0,216$  versus  $0,288 \pm 0,151$  ( $p=0,956$ ); AOPP ( $\mu\text{mol/L}$ )  $456,04 \pm 789,75$  versus  $430,65 \pm 752,05$  ( $p=0,838$ ) y proteínas totales PT (mg/dL)  $73,90 \pm 50,83$  versus  $70,36 \pm 56,93$  ( $p=0,684$ ). Los pacientes con tratamiento médico presentaban 2,81 con intervalo del confianza 95% [IC95%]:(1,39-5,69) veces más probabilidad de periodontitis que los pacientes sin tratamiento médico. Los fumadores presentaban 2,31 veces más probabilidad de periodontitis que los no fumadores. La satisfacción estética y masticatoria fue significativamente superior en los pacientes sanos con respecto a los pacientes con periodontitis controlada. A medida que aumentaba el índice de placa de O'Leary (peor higiene oral) aumenta la probabilidad de periodontitis. En cuanto a la frecuencia de cepillado, los que se cepillan 3 o más veces al día tienen 2.56 veces más probabilidad de no tener periodontitis comparado con los que se cepillan 2 veces al día.

**CONCLUSIONES:** No se encontraron diferencias significativas en los niveles de estrés oxidativo salival entre pacientes con enfermedad periodontal controlada y/o implantes

dentales comparado con pacientes sanos. En cambio la edad, el consumo de tabaco, mayor índice de placa y peor higiene son factores que aumentan de manera significativa la probabilidad de presentar enfermedad periodontal. Los pacientes con tratamiento médico tienen mayor probabilidad de presentar enfermedad periodontal. Encontramos una mejora significativa en la satisfacción estética y masticatoria en los pacientes con implantes dentales sin enfermedad periodontal.

**PALABRAS CLAVE:** estrés oxidativo, implantes dentales, capacidad antioxidante, saliva, biomarcadores de estrés oxidativo

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** The main objective of this study was to analyze salivary oxidative stress in patients with controlled periodontal disease with/without dental implants. The secondary objective was to determine the demographic, clinical, hygienic variables and habits that represent a risk factor for periodontal disease.

**METHODS:** To achieve the objective, saliva samples were taken from a total of 160 patients who were divided into 4 groups: patients without implants and without periodontal disease and patients with implants and without periodontal disease (controls), and patients without implants and with controlled periodontal disease and patients with implants and with periodontal disease (test). A complete examination of each patient's oral cavity and a personalized questionnaire for each group was performed that collected information regarding the quality of life (OHIP-14), hygiene habits, medical history and information on the implants. The following parameters were measured in unstimulated whole saliva: plasma iron reducing capacity (FRAP), Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC), cupric reducing antioxidant capacity (CUPRAC), advanced protein oxidation products (AOPP) and proteins. totals (PT).

**RESULTS:** The mean values obtained from oxidative stress markers in patients without implants and with dental implants were FRAP (mmol/L)  $0.590 \pm 0.514$  versus  $0.588 \pm 0.334$  ( $p=0.974$ ); TEAC(mmol/L)  $0.320 \pm 0.223$  versus  $0.315 \pm 0.172$  ( $p=0.879$ ); CUPRAC (mmol/L)  $0.286 \pm 0.216$  versus  $0.288 \pm 0.151$  ( $p=0.956$ ); AOPP ( $\mu\text{mol/L}$ )  $456.04 \pm 789.75$  versus  $430.65 \pm 752.05$  ( $p=0.838$ ) and total proteins PT (mg/dL)  $73.90 \pm 50.83$  versus  $70.36 \pm 56.93$  ( $p=0.684$ ). Patients with medical treatment had 2.81, with 95% confidence interval [95%CI]: (1.39-5.69), times more likely to have periodontitis than patients without medical treatment. Smokers were 2.31 times more likely to have periodontitis than non-smokers. Aesthetic and chewing satisfaction was significantly higher in healthy patients compared to patients with controlled periodontitis. As the O'Leary plaque index (poor oral hygiene) increased, the probability of periodontitis increased. Regarding brushing frequency, those who brush 3 or more times a day are 2.56 times more likely to not have periodontitis compared to those who brush 2 times a day.

**CONCLUSIONS:** No significant differences were found in salivary oxidative stress levels between patients with controlled periodontal disease with/without dental implants compared to healthy patients. On the other hand, age, tobacco consumption, higher plaque index and poorer hygiene are factors that significantly increase the probability of presenting periodontal disease. Patients with medical treatment are

more likely to develop periodontal disease. We found a significant improvement in aesthetic and chewing satisfaction in patients with dental implants without periodontal disease.

**KEY WORDS:** oxidative stress, dental implants, antioxidant capacity, saliva, oxidative stress biomarkers

# INTRODUCCIÓN

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 IMPLANTES DENTALES

Los implantes dentales han demostrado ser una alternativa segura en la rehabilitación de pacientes con algún grado de edentulismo. La calidad y cantidad de hueso disponible es un factor importante en la correcta osteointegración del mismo, ya que una reabsorción ósea excesiva o una mala cicatrización pueden provocar que no se lleve a cabo. Las enfermedades metabólicas óseas relacionadas con la edad, como la osteoporosis, la osteopenia y el trastorno del metabolismo óseo inducido por la diabetes, pueden generar problemas en la cicatrización ósea y fracaso de los implantes. Algunas características de estas enfermedades que afectan a la cicatrización de los implantes son: disminución nivel de estrógenos, pérdida ósea periimplantaria, daño en la estructura interna del hueso, incremento de producción de especies reactivas de oxígeno, disfunción de los osteoblastos, viabilidad y capacidad proliferativa reducida de los mismos, disminución de la densidad mineral, pérdida de hueso alveolar maxilar y efectos negativos en la osteointegración de los implantes dentales. (1)

Debido a sus propiedades mecánicas, su resistencia a la corrosión, alta integración tisular y su baja tasa de reacción a cuerpo extraño, el titanio ha mostrado ser un material que puede ser utilizado con seguridad en aplicaciones médicas, y es el más usado en los implantes dentales. (1)

Se considera un éxito clínico de los implantes cuando se produce la integración tanto en los tejidos duros como en los tejidos blandos circundantes. Comúnmente, los desafíos en la integración del tejido y los procesos de cicatrización de heridas han abordado el tejido duro, pero no se debe olvidar el papel fundamental que tiene la integración del tejido blando. (1)

La cicatrización alrededor de los implantes comienza con el contacto directo con la sangre. La absorción inmediata de las proteínas plasmáticas sobre la superficie del implante dicta la subsiguiente activación de células inmunitarias, el sistema del complemento y la cascada de la coagulación. El tejido del implante y la superficie del implante pueden establecerse durante la subsiguiente resolución de la fase inflamatoria. (2)

También es importante prevenir la aparición de un fracaso posterior del implante debido a una respuesta inflamatoria crónica a las partículas de desgaste derivadas del implante o al estrés de las células osteogénicas. (3)

### 1.1.1 OSTEOINTEGRACIÓN

La osteointegración es el proceso de fijación estructural y funcional del hueso y el material del injerto. La mejora de la adhesión y la proliferación de las células osteogénicas permiten el éxito de la osteointegración al aumentar la supervivencia de las células en la superficie del material de injerto. (4)

El proceso de osteointegración puede dividirse en las fases de hemostasia, inflamatoria, proliferativa y de remodelación. En la fase inflamatoria, las células inflamatorias infiltradas sintetizan y secretan especies reactivas de oxígeno (ROS) como el óxido nítrico y el peróxido de hidrógeno. Además, los restos y los iones metálicos de un material de injerto metálico como el

titanio pueden estimular las citocinas proinflamatorias y la síntesis de ROS en macrófagos. Los fagocitos, como los neutrófilos y los macrófagos, producen estas especies reactivas para eliminar las bacterias invasoras; sin embargo, la sobreproducción de estas especies reactivas de oxígeno es tóxica para las células o los tejidos sanos del huésped debido al aumento del estrés oxidativo. Dicha sobreproducción de ROS puede provocar el fracaso de la colocación del implante al reducir la osteointegración por disfunción y apoptosis de los osteoblastos. (4)

### 1.1.2 PRÓTESIS SOBRE IMPLANTES

Existen múltiples soluciones protésicas con implantes dentales en la literatura. Dependiendo del grado de edentulismo, magnitud del defecto, posibilidades económicas, exigencias estéticas, etc. (5)

Los materiales con los que se fabrican las prótesis sobre implantes también pueden variar desde materiales y técnicas de confección tradicionales como el acrílico, resina de composite y metal-cerámica. Hoy en día también se han introducido nuevos materiales como el zirconio y polimetilmetacrilato (PMMA) mediante técnicas CAD/CAM y método digital pudiendo reducir los grosores en las prótesis, mejorar la resistencia, estabilidad temporal y biocompatibilidad. (5)

También podemos elegir entre prótesis sobre implantes atornillados o cementados que dependerán de la preferencia del profesional, espacio entre arcadas, localización submucosa del hombro del implante, número de implantes en la prótesis y su angulación. (6)

- **Prótesis cementadas sobre implantes:**

Las ventajas de las prótesis cementadas sobre implantes son una mejor oclusión, mayor estética, reducido coste y simplicidad. En los casos de implantes muy enterrados o profundos, la eliminación completa de los excesos de cemento alrededor de la unión de la corona con el implante puede ser de tener en cuenta, ya que este cemento residual no es detectable clínicamente y puede crear inflamaciones crónicas en los tejidos periimplantarios. (6)

- **Prótesis atornilladas sobre implantes:**

Las prótesis atornilladas no presentan el problema del cemento residual como en las anteriores por lo que su inserción y desinserción es mucho más cómoda y segura. En caso de cualquier problema en los tejidos duros o blandos periimplantarios es mucho más fácil levantar la corona y planificar el tratamiento de estos tejidos frente a una solución cementada. (6)

- **Tipos de prótesis:**

- **Rehabilitación fija de arcada completa:** pueden variar entre carga inmediata o diferida, número de implantes (híbrida, all-on-4, all-on-6, y más implantes según necesidades del paciente) indicado para pacientes que quieren una solución fija en resina con refuerzo metálico o enteros de metal-cerámica/zirconio.
- **Sobredentadura sobre implantes:** suelen ser generalmente sobre una estructura en barra o sobre ataches/locator que se anclan a los implantes y a su vez sujetan la prótesis, indicado para pacientes que buscan o se les

recomienda una solución completa sobre implantes con posibilidad de la retirada y limpieza diaria de su prótesis.

- **Edéntulo parcial:** consisten en puentes entre implantes separados, los formatos más comunes son 2 implantes con 3 coronas; 3 implantes con 4-5 coronas; etc. El número de implantes requeridos dependerá de la longitud del espacio edéntulo, número de dientes ausentes, posible defecto óseo, calidad ósea y localización de la rehabilitación.
- **Ausencia de un diente:** En espacios edéntulos unitarios se suele utilizar un implante unitario para rehabilitar dicha área sin tener que dañar los dientes vecinos. (6)

## 1.2 ENFERMEDAD PERIODONTAL Y PERIIMPLANTITIS

La clasificación de referencia en los últimos años ha sido “La clasificación de enfermedades periodontales del año 1999”. En 2017 se llevó a cabo un Workshop patrocinado por la Federación Europea de Periodontología (EFP) y la Academia Americana de Periodontología (AAP) para presentar y actualizar una nueva clasificación. (7)

### 1.2.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL O PERIODONTITIS

La nueva clasificación fue publicada en 2018 y presenta grandes cambios como:

- Definir la salud periodontal en el ámbito clínico como para uso epidemiológico
- Definición de periodonto intacto y reducido
- Unificar la periodontitis crónica y agresiva que se detecta mediante la pérdida de hueso y de inserción, que se categoriza por estadios y grados de progresión
- Descripción de enfermedades y condiciones periimplantarias. (7)

Clínicamente, un paciente es considerado paciente periodontal al cumplirse estos requisitos:

- 1) Cuando se ha perdido la inserción interdental entre dos o más dientes que no se encuentren contiguos.
- 2) Cuando se ha perdido la inserción interdental en las zonas libres del diente de mayor o igual a tres milímetros con sondaje mayor de tres milímetros en dos o más piezas. (7)

El diagnóstico diferencial de la periodontitis se resume en:

- a) Fractura radicular vertical
- b) Desgarros de cemento
- c) Drenaje marginal por lesión endodóntica
- d) Malposición o situación postextracción del tercer molar que produce pérdida de inserción distal del segundo molar
- e) Recesión gingival por trauma
- f) Reabsorción externa de la raíz
- g) Tumores con lesión periodontal
- h) Caries cervical del diente (7)

La **severidad** es determinada según la pérdida de hueso en radiografía, ausencias dentarias causadas en el tiempo y pérdida de inserción clínica interdental. La pérdida de hueso en

radiografía se determina mediante el porcentaje de pérdida del andamiaje de hueso radicular y la cantidad de dientes perdidos por periodontitis. Se debe medir en el lugar de mayor gravedad la pérdida de inserción clínica entre los dientes (8)

La **complejidad** depende de la pérdida ósea vertical y/o horizontal, grado de furcación, profundidad de sondaje, deterioro del reborde, trauma oclusal secundario, dificultad en la masticación lo que conlleva a recurrir a la rehabilitación compleja, colapso oclusal y número de dientes restantes. La presencia de un único factor de complejidad convierte el diagnóstico en un estadio mayor. El factor de complejidad del estadio inicial es la que debemos de tener en cuenta en la fase de mantenimiento incluso tras llevarse a cabo un tratamiento. (8)

La **extensión y distribución** hace referencia al tejido afectado. Cuando afecta a menos del 30% de la dentición se considera localizada, y cuando afecta a más del 30%, se considera generalizada. (8)

- **ESTADIO:** Representa la complejidad, extensión, distribución y severidad. El estadio I hace referencia a una periodontitis primaria; el estadio II a una periodontitis avanzada; el estadio III a una periodontitis severa con posibilidad de pérdida adicional de algunos dientes; y el estadio IV a una periodontitis grave con una posible pérdida de la dentición completa. (8)
- **GRADO:** Indica la velocidad o tasa de progresión de la periodontitis. Se diferencian en grado de progresión lenta (A), moderada (B) y rápida (C). Se clasifican mediante evidencia directa comparando series radiográficas en el tiempo y/o mediante evidencia indirecta calculando la pérdida de hueso en el diente de mayor gravedad entre la edad del paciente. También puede clasificarse por la reacción de los tejidos al biofilm. (8)
  - Grado A: menos 0,25 / bajos niveles de daño
  - Grado B: 0,25-1.0 / daño proporcional al cúmulo de biofilm
  - Grado C: más 1.0 / gran daño y no responde al tratamiento

## 1.2.2 ESQUEMA ESTADIOS PERIODONTITIS

### **ESTADIO I (PERIODONTITIS INICIAL):**

- Severidad
  - Profundidad de inserción 1-2 mm en el lugar de mayor gravedad
  - Pérdida ósea menor del 15% del tercio coronal radicular (radiografía)
  - Sin pérdida de dientes por la enfermedad periodontal
- Complejidad
  - Sondaje  $\leq$  a 4 mm, sobretodo pérdida horizontal
- Extensión y distribución
  - Localizada o generalizada (8)

### **ESTADIO II (PERIODONTITIS MODERADA):**

- Severidad
  - Pérdida de inserción en el sitio con mayor pérdida 3-4 mm
  - Pérdida ósea radiográfica de 15-33% del tercio coronal radicular

- Sin pérdida de dientes por enfermedad periodontal
- Complejidad
  - Sondaje  $\geq$  a 5 mm, sobretodo pérdida horizontal
- Extensión y distribución
  - Localizada o generalizada (8)

**ESTADIO III (PERIODONTITIS SEVERA CON POTENCIAL PARA PÉRDIDA DENTAL ADICIONAL):**

- Severidad
  - Profundidad de inserción clínica en el sitio de mayor pérdida  $\geq$  de 5 mm
  - Afectación mitad o tercio apical radicular (radiografía)
  - Pérdida de 4 dientes o menos por enfermedad periodontal
- Complejidad
  - Idem anterior + furcación II/III, defecto moderado del reborde, profundidades de sondaje  $\geq$  a seis milímetros, pérdida de hueso vertical  $\geq$  a tres milímetros
- Extensión y distribución
  - Localizada o generalizada (8)

**ESTADIO IV (PERIODONTITIS AVANZADA CON POTENCIAL PARA PÉRDIDA DE LA DENTICIÓN):**

- Severidad
  - Profundidad de inserción clínica en la zona de mayor pérdida  $\geq$  de 5 mm
  - Afectación mitad o tercio apical radicular (radiografía)
  - Pérdida  $\geq$  de 5 dientes por enfermedad periodontal
- Complejidad
  - Idem anterior + necesidad de rehabilitación compleja causado por:
    - Defecto grave del reborde
    - Colapso oclusal, migración y vestibulización
    - Dificultad en la masticación
    - Trauma oclusal secundario (movilidad grado  $\geq$  II)
    - Pérdida de más de 20 dientes
- Extensión y distribución
  - Localizada o generalizada (8)

**1.2.3 ESQUEMA GRADOS PERIODONTITIS**

**GRADO A (LENTA TASA DE PROGRESIÓN):**

- Factores principales
  - Señales principales de progresión
    - Sin pérdida de hueso en radiografía ni de nivel de inserción en los últimos 5 años
  - Señales secundarios de progresión
    - Pérdida de hueso radiográfica / edad menor de 0,25, fenotipo con bajo nivel de daño y grandes cúmulos de biopelícula
- Factores modificadores
  - No fumador y glucemia normal/no diagnóstico de diabetes (8)

### **GRADO B (MODERADA TASA DE PROGRESIÓN):**

- Factores principales
  - Señales principales de progresión
    - En los últimos 5 años pérdida de hueso menos de dos milímetros
  - Señales secundarios de progresión
    - Pérdida de hueso radiográfica / edad entre 0,25-1, fenotipo con daño acorde a los depósitos de biopelícula
- Factores modificadores
  - Niveles de hemoglobina glicosilada menores de 7% en pacientes con diabetes y fumador de menos de 10 cigarrillos/día

### **GRADO C (RÁPIDA TASA DE PROGRESIÓN):**

- Factores principales
  - Señales principales de progresión
    - En los últimos 5 años pérdida de hueso mayor o igual de dos milímetros
  - Señales secundarios de progresión
    - Pérdida de hueso radiográfica / edad > de 1.0, patrón clínico que indica progresión rápida.
- Factores modificadores
  - Niveles de hemoglobina glicosilada mayores de 7% en pacientes con diabetes y fumador de más de 10 cigarrillos/día (8)

## **1.3 PERIIMPLANTITIS**

Para poder entender de manera global el concepto de periimplantitis se ha propuesto una nueva clasificación tanto para la salud periimplantaria, mucositis periimplantaria y periimplantitis. (9)

1. **SALUD PERIIMPLANTARIA:** se ha tomado como referencia la publicación de Araujo & Lindhe del 2018 en la que se define clínica e histológicamente. No existe sangrado al sondear y no presenta signos visuales de inflamación. Puede aparecer también con implantes que presentan una estructura ósea normal o disminuida. (10)
2. **MUCOSITIS PERIIMPLANTARIA:** se ha tomado como referencia la publicación de Heitz-Mayfield & Salvi del 2018 en la que se afirma que la mucositis presenta signos inflamatorios y sangrado al sondaje. Un factor clave es la placa, por lo que puede ser reversible al aplicar tratamiento para reducir el nivel de placa. (11)
3. **PERIIMPLANTITIS:** el artículo de referencia es el de Schwarz et al. del 2018 que lo describen como una patología asociada a cúmulos bacterianos en el tejido periimplantario. Comienza con una inflamación del tejido mucoso alrededor del implante dental y avanza a una pérdida progresiva de la estructura ósea. La periimplantitis está relacionada con pacientes con antecedentes de periodontitis avanzada sumado a un cuidado deficiente de la higiene oral. También puede

presentarse de manera temprana tras la colocación del implante. La periimplantitis se acelera en ausencia de tratamiento y progresa de manera no lineal (12)

- 4. DEFICIENCIAS DE TEJIDO DURO Y BLANDO PERIIMPLANTARIOS:** el artículo de referencia es el de Hammerle & Tarnow del 2018 y afirma que la cicatrización normal tras la pérdida de un diente desemboca en una disminución dimensional del alveolo provocando defectos tanto en los tejidos blandos como duros. (13)

### **1.3.1 ESQUEMA SALUD PERIIMPLANTARIA, MUCOSITIS PERIIMPLANTARIA Y PERIIMPLANTITIS**

#### **SALUD PERIIMPLANTARIA:**

- Signos clínicos
  - Sin presencia de sangre en el sondaje
  - Ausencia de supuración
  - Sin incremento de profundidad de sondaje
  - Inflamación periimplantaria ausente
- Signos radiográficos
  - Sin aumento de pérdida ósea (14)

#### **MUCOSITIS PERIIMPLANTARIA:**

- Signos clínicos
  - Posible presencia supuración
  - Posible presencia de aumento en la profundidad de sondaje
  - Signos visuales de inflamación pueden estar presentes
  - Presencia de sangre en el sondaje
- Signos radiográficos
  - Sin aumento pérdida ósea (14)

#### **PERIIMPLANTITIS:**

- Signos clínicos
  - Presencia de sangre durante el sondaje
  - Inflamación puede estar presente
  - Aumento profundidad de sondaje
  - Presencia de supuración
- Signos radiográficos
  - Con aumento pérdida ósea (14)

La inflamación periimplantaria hay que tenerla en cuenta ya que puede falsear los resultados de sondaje. La profundidad de sondaje se determina mediante la localización del implante y la altura del tejido blando que pueden estar alterados en los casos de inflamación periimplantaria. Hay que tener en cuenta que existen diferencias entre la profundidad de sondaje en implantes y en dientes, siendo normalmente mayor en el caso de los implantes. Al carecer de registros previos, se puede clasificar como periimplantitis cuando existe supuración y sangrado en la zona periimplantaria, sondaje  $\geq$  a seis milímetros junto a pérdida de hueso  $\geq$  a tres milímetros. (14)

### 1.3.2 ETIOPATOGENIA MUCOSITIS PERIIMPLANTARIA Y PERIIMPLANTITIS

La enfermedad periimplantaria se considera una enfermedad inflamatoria, pero no se conocen muchos aspectos de su patogenia. Se considera que es iniciada y perpetuada por bacterias predominantemente gramnegativas y anaerobias. Se produce un deterioro del tejido (directo) y una respuesta inflamatoria en referencia a la activación de los sistemas defensivos del organismo (indirecto). Existen numerosas tipos de moléculas en los tejidos con signos de inflamación, entre ellas se encuentran especies reactivas como especies reactivas de oxígeno y radicales libres. (15)

Cuando las células óseas están expuestas al estrés oxidativo, las ROS pueden impedir o dificultar el proceso de osteointegración. Las ROS promueven la pérdida de hueso al inhibir la diferenciación de osteoblastos y mejorando la osteoclastogénesis. (15)

Las propiedades de biocompatibilidad de los materiales utilizados en la implantología oral, sin embargo, existe debate sobre la función de ROS en el proceso de remodelación y la estabilidad de los implantes a largo plazo. (16)

En el tejido óseo crónicamente inflamado no es raro encontrar adipocitos en lugar de osteocitos que causen pérdida ósea por ROS. La diabetes y el consumo de tabaco producen gran cantidad de ROS relacionado con una situación inflamatoria general no controlada. (17)

En implantología, la presencia de una biopelícula que puede alterar el pH induciendo la formación de partículas de desgaste puede producir la degradación en la conexión implante-pilar. Esta biopelícula disminuye la fricción en las superficies de titanio (Ti) y provoca micro-movimientos que también pueden provocar desgaste. (18)

Estos movimientos pueden liberar nanopartículas metálicas que son capaces de inducir efectos inflamatorios a través de su capacidad inmunomoduladora, ejercida principalmente a nivel de macrófagos, produciendo daños en el ADN, carboxilación de proteínas, peroxidación lipídica, estrés oxidativo, reducción de la capacidad antioxidante total de la catalasa, actividad de la superóxidodismutasa y niveles de glutatión total. (18)

Además, inducen un estado de activación anormal de los macrófagos caracterizado por una inflamación excesiva y una supresión de la función inmune innata. (18)

La mucositis periimplantaria se caracteriza por la inflamación tisular y está determinado por la tumefacción localizada, brillo superficial, enrojecimiento tisular, combinados con una elevada profundidad al sondar los implantes, sangrado al sondaje y posible supuración. (19)

Al no tratar la mucositis periimplantaria, o si se lleva a cabo de una manera inadecuada, este cuadro inflamatorio va a afectar al hueso periimplantario ocasionando la periimplantitis. (19)

Se considera que la periimplantitis, que se caracteriza por infección de tejidos blandos y reabsorción ósea, es el resultado de un desequilibrio entre el desafío bacteriano y la respuesta del huésped. Como diferencia de la mucositis, ya aparece una evidente afectación en el hueso periimplantario junto a un elevado sondaje. (20)

### 1.3.3 ALTERACIONES PERIIMPLANTARIAS

- Defectos de tejidos blandos y duros periimplantarios: el remodelado fisiológico tras la pérdida dentaria conlleva una reducción dimensional del proceso alveolar. Estos defectos se incrementan en:
  - Tabla vestibular de grosor reducido
  - Fractura radicular en sentido horizontal
  - Trauma prótesis removible
  - Pérdidas de soporte periodontal
  - Extracción traumática
  - Infección posterior a una endodoncia
  - Posición dental hacia vestibular o lingual
  - Seno maxilar muy neumatizado
  - Agenesia dentaria
  - Medicamentos antiresortivos
  - Enfermedades sistémicas (14)
- Recesión mucosa periimplantaria
  - Carencia de tejido queratinizado
  - Biotipo fino
  - Inadecuada posición de los implantes
  - Trauma posterior a la cirugía
  - Nivel de inserción de los dientes vecinos
  - Ausencia de tabla vestibular (14)
- Función del tejido queratinizado periimplantario:
  - El tejido queratinizado periimplantario facilita el control de placa a largo plazo y disminuye la aparición de inflamaciones y molestias en el cepillado. (14)
- Tejido blando periimplantario dependiente de la estructura ósea:
  - La altura que presenta la papila en los tejidos periimplantarios depende de las bases óseas crestaes. (14)

### 1.3.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PERIODONTITIS Y PERIIMPLANTITIS

La patogénesis de la periimplantitis es similar a la de la enfermedad periodontal: las células T y las células B infiltrantes pueden ser las fuentes del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL), un importante regulador proteico que impulsa la resorción ósea en los tejidos humanos, especialmente en la respuesta a la periodontitis. También se han observado infiltraciones de células T y B en pacientes con periimplantitis. (21).

Aunque la periimplantitis y la periodontitis comparten características similares, particularmente en cuanto a los signos clínicos, radiográficos y el plan de tratamiento, se recomienda analizarlas como condiciones distintas debido a su diferente anatomía, características histopatológicas, colonización microbiana y respuesta inmunitaria del huésped. Dado que la periodontitis y la periimplantitis se caracterizan por la infiltración inflamatoria de los tejidos epiteliales y conectivos y la reabsorción ósea, las citoquinas proinflamatorias, como

IL-1B, IL-6, TNFa, que están presentes en el líquido periimplantario o crevicular gingival se pueden utilizar como biomarcadores para identificar periodontitis y periimplantitis. (21)

En la actualidad, los estudios de periimplantitis basados en biología comparativa se centran en encontrar diferencias histopatológicas con la periodontitis. (20)

Las diferencias histopatológicas más destacadas entre la periodontitis y la periimplantitis: en la periimplantitis aparecen mayores proporciones de área, números y densidades de células CD138, CD68 y mieloperoxidasa positivas. (20)

Además, la presencia dominante de granulocitos neutrófilos en la periimplantitis se debe al incremento de la densidad vascular periférica y la falta de un revestimiento epitelial entre la lesión y la biopelícula en la bolsa. (20)

### **1.3.5 TRATAMIENTO PERIIMPLANTITIS**

Cuando la inflamación periimplantaria se presenta como mucositis periimplantaria, el control de la placa puede curar eficazmente la inflamación, pero el curso del tratamiento es más largo que el de la gingivitis. En comparación con la periodontitis, cuando se convierte en periimplantitis, es difícil lograr un efecto terapéutico ideal mediante el control de la placa y el pronóstico es malo. (20)

Las intervenciones profesionales se basan la limpieza mecánica de la superficie supra y subgingival, del cuello del implante y del pilar, alterando en ocasiones la superficie del implante. Los sistemas de desbridamiento incluyen curetas y dispositivos ultrasónicos, combinados con el uso de puntas de pulido para superficie del implante y/o los componentes protésicos. (19)

Los antimicrobianos se usan en combinación con el desbridamiento mecánico para prevenir recolonización bacteriana y apoyar la rutina del paciente en el hogar. Algunos de los agentes son la clorhexidina, antibióticos de administración oral y antibióticos sistémicos. (19)

Las intervenciones de higiene bucal en el hogar son clave para la prevención primaria y secundaria. La finalidad es controlar el nivel de placa alrededor de los implantes mediante el cepillado adecuado, buena higiene interdental, combinado con enjuagues con agentes como la clorhexidina. (19)

Debido a las características de la superficie del implante y al acceso limitado del biofilm, el acceso quirúrgico puede ser necesario en una etapa más temprana y con mayor frecuencia en el tratamiento de periimplantitis. (20)

Además, la inflamación progresa más rápido en la periimplantitis que en la periodontitis por su peor capacidad defensiva. (20)

### **1.4 ESTRÉS OXIDATIVO**

Se conoce como el desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (radicales libres de oxígeno y nitrógeno) y su neutralización por compuestos denominados antioxidantes. (22)

Entre los procesos biológicos que generan especies reactivas de oxígeno (ROS) se pueden destacar: metabolismo del oxígeno por parte de las mitocondrias para la producción de energía (mayor en células viejas y cancerígenas), consumo de oxígeno del peroxisoma, metabolismo de xenobióticos mediados por citocromos P450 oxirreductasas, células inflamatorias activadas (macrófagos, neutrófilos y eosinófilos) y fagocitos activados. (23)

#### **1.4.1 ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO**

Son agentes prooxidantes resultantes del proceso del estrés oxidativo. En nuestro organismo, varios de estos agentes derivan del oxígeno o el nitrógeno. Son moléculas intermedias y subproductos formados por una perturbación en los diversos ciclos biológicos. (24)

Estas especies reactivas al oxígeno son necesarias para la transmisión de señales celulares y el metabolismo adecuado en cantidades fisiológicas. (16)

Se forman por la radiación ionizante, la radiación ultravioleta o los ultrasonidos (factores externos). También se forman de forma endógena siendo la principal fuente endógena no enzimática en una célula la cadena respiratoria mitocondrial. Entre las fuentes enzimáticas se encuentran la xantina oxidasa (XO), las ciclooxigenasas (COX), las lipoxigenasas, las mieloperoxidasas (MPO), el citocromo P450 monooxigenasa, la óxido nítrico sintasa desacoplada (NOS), las peroxidadas y la NADPH oxidasa (NOS). (22)

Las ROS tienen una vida media corta, son altamente reactivas y pueden causar daños sustanciales en los tejidos al iniciar reacciones en cadena causadas por los radicales libres. (25)

Los radicales libres muestran un electrón desapareado en su órbita externa y, por tanto, son altamente reactivos. Algunos de los radicales libres son: radicales anión superóxido ( $O_2^-$ ), radicales hidroxilo (HO), hidroperóxido ( $HO_2$ ), peróxido (ROO), alcoxilo (RO) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). (26)

El radical, durante su corta existencia, es empujado a capturar un electrón de otras moléculas, dando como resultado una reacción en cadena que altera irreversiblemente la estructura química de los componentes celulares con los que entra en contacto. Los componentes celulares más expuestos son las estructuras lipídicas, las lipoproteínas de baja densidad, las proteínas y los ácidos nucleicos. (27)

Podemos encontrar marcadores biológicos en la sangre y la saliva. El mecanismo para la exacerbación de la inflamación involucra factores interrelacionados que incluyen daño directo de biomoléculas, regulación positiva del factor nuclear  $\kappa$ -potenciador de la cadena ligera de la señalización de células B activadas (NF- $\kappa$ B) y muerte celular. (25)

#### **1.4.2 ANTIOXIDANTES**

Son compuestos y enzimas que pueden funcionar para proteger los componentes celulares de los daños oxidativos de los ROS y el estrés oxidativo. Desempeñan funciones vitales como eliminar radicales, inhibir enzimas, donantes de hidrógeno o electrones, reductor de peróxido o agente quelante de metales. (24)

En el organismo existe un equilibrio entre oxidantes y antioxidantes que ayuda a mantener la homeostasis. Cuando hay una sobreproducción de ROS y los antioxidantes disponibles no

logran mantener este equilibrio, se produce estrés oxidativo. En general, la inflamación siempre está asociada con la generación de ROS a nivel celular y en fluidos biológicos. (25)

El proceso de neutralización de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno se produce en una o dos etapas. En este último caso, estos compuestos se transforman en radicales débiles que interactúan con otro radical débil, dando lugar a la formación de una molécula inactiva. (22)

Los antioxidantes puros contrarrestan los efectos perjudiciales del cobre, níquel y zinc sobre los fibroblastos orales, aumentando la viabilidad celular y la síntesis de ADN y disminuyendo la actividad de las ROS. (28)

### **1.4.3 TIPOS DE ANTIOXIDANTES**

Las enzimas como la superóxidodismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GRx) y catalasa (CAT) exhiben actividad antioxidante. Otros elementos pueden ser carotenos, vitaminas como la A, C y E, minerales como Se, Cu, Mn y Zn, flavonoides, bilirrubina, albúmina endógena y ácido úrico. (24)

Los sistemas antioxidantes salivales pueden ser enzimáticos o no enzimáticos. La glutatión peroxidasa, la catalasa y la superóxidodismutasa (SOD) son ejemplos de sistemas enzimáticos, siendo la SOD la principal enzima antioxidante. En cambio, el sistema antioxidante no enzimático se incluye minerales, vitaminas, el ácido úrico y el glutatión, que en conjunto conforman la capacidad antioxidante total. (29)

La SOD y el GPx representan la primera defensa contra el estrés oxidativo. La SOD defiende a las células del daño causado por el superóxido ( $O_2^-$ ) y el radical hidroxilo, liberando  $H_2O_2$  en el proceso, mientras que el GPx desintoxica los peróxidos al actuar como donante de electrones en la reacción de reducción, produciendo disulfuro de glutatión como producto final. (27)

### **1.4.4 CAUSAS DE ESTRÉS OXIDATIVO**

Durante este proceso se introduce una alta producción de prooxidantes o radicales libres y un bajo nivel de antioxidantes. La matriz biológica se encuentra continuamente bajo estrés oxidativo. Los prooxidantes son las especies reactivas al oxígeno o ROS. (24)

En un ser humano sano, se mantiene un equilibrio adecuado entre oxidantes y antioxidantes. Cualquier cambio en la relación hacia los prooxidantes dará lugar a estrés oxidativo. Por tanto, el desequilibrio que resulta de la producción excesiva de ROS por fosforilación oxidativa y la supresión de la capacidad antioxidante genera dicha reacción. (24)

El estrés oxidativo es inducido por numerosos factores tanto internos como externos, según estudios recientes, el tratamiento dental también puede ser uno de ellos. La causa del desequilibrio redox en la cavidad oral pueden ser los cambios patológicos como la caries, gingivitis, periodontitis, condiciones precancerosas, cáncer, inflamación y las afecciones fúngicas. Los procedimientos realizados como la obturación de caries, la endodoncia, la periodoncia, la ortodoncia y el tratamiento quirúrgico pueden aumentar el estrés oxidativo. (22)

El estrés oxidativo ocurre cuando la presencia de especies reactivas supera la capacidad antioxidante, alterando la homeostasis tisular normal. (16)

Por supuesto, hay que destacar que las ROS/RNS generadas durante el tratamiento dental también afectan positivamente a la cavidad oral. Promueven la curación de las heridas, activan la respuesta inmunitaria y facilitan la fagocitosis bacteriana. (22)

La edad y la genética provocan cambios adversos en la liberación de radicales libres. Los radicales libres pueden aparecer por dos factores: factores exógenos como por ejemplo rayos X, tabaquismo, contaminantes, exposición al ozono, etc. O factores endógenos del proceso metabólico normal como reacciones mitocondriales, actividad de la xantina oxidasa, inflamación, fagocitosis, vías de la ciclooxigenasa, el ejercicio y lesiones por isquemia. (24)

La acumulación y la absorción de cantidades excesivas de iones metálicos que se encuentran en la mayoría de los empastes, aparatos de ortodoncia, implantes y puentes pueden provocar sabor metálico, gingivitis y también pueden formar radicales libres. Pueden afectar al proceso inflamatorio de las células y los tejidos asociados a la encía, el hueso, el pulmón, el endotelio, los nervios y los procesos cancerosos. (28)

La dermatitis de contacto es también una manifestación alérgica común asociada a la toxicidad del níquel procedente de los aparatos de ortodoncia. Los iones de zinc en bajas concentraciones pueden estimular la secreción de leucotrieno B4 en las células polimorfonucleares causando daño endotelial. El cobre induce el estrés oxidativo con la formación de subproductos estables de peroxidación lipídica que señalan un proceso de transcripción a través de la activación de las vías de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) en las células COS-7. (28)

#### **1.4.5 PATOGÉNESIS Y PATOGENIA**

El estrés oxidativo puede iniciar y propagar la fibrosis de la mucosa oral. También aumenta la citotoxicidad y las posibilidades de transformación maligna de trastornos potencialmente malignos. (24)

El estrés oxidativo está implicado en una amplia variedad de patologías inflamatorias, como artritis reumatoide, periodontitis, cáncer, diabetes y aterosclerosis. (25)

También se han estudiado biomarcadores en pacientes con trastornos de la ATM para dilucidar los mecanismos del dolor y proporcionar una base para la detección temprana del dolor y la degeneración, así como una posible diana para los agentes terapéuticos con el fin de evitar la progresión hacia un dolor y una disfunción más graves. En algunos trastornos de la ATM como la artritis se han encontrado biomarcadores de estrés oxidativo significativamente más altos. En la ATM, los traumatismos, las tensiones mecánicas, las alteraciones discales y los cambios degenerativos pueden provocar la liberación de radicales libres, lo que da lugar al estrés oxidativo y a un desequilibrio de los biomarcadores resultantes. (30)

El líquen plano oral podría estar causado por el estrés oxidativo y el deterioro de las defensas antioxidantes. Se modifica el equilibrio intracelular normal produciendo especies reactivas de oxígeno y nitrógeno dando como resultado una deficiencia relativa de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos. (31)

Los niveles de estrés oxidativo y parámetros salivales están alterados en niños con caries dental. (29)

El estrés oxidativo induce el deterioro del metabolismo celular, incluido el incremento de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) libre intracelular y el daño de los transportadores de iones de membrana. También facilita mutaciones puntuales, oxidaciones de bases de ADN y roturas de cadenas, mutaciones de genes supresores de tumores y activación de protooncogenes. (26)

El estrés oxidativo juega un papel importante tanto en la evolución del tumor como en las respuestas a las terapias contra el cáncer. Los carotenoides han demostrado que reducen la neoplasia inducida por sustancias químicas, mejoran el estado antioxidante de los eritrocitos y protegen los tejidos del daño relacionado con los rayos UV. Las reacciones biológicas con moléculas biológicas causan daño a la biomembrana lipídica, enlaces sulfhidrilo de proteínas y carbohidratos. (32)

#### **1.4.6 AMALGAMAS DENTALES Y ESTRÉS OXIDATIVO**

Los componentes de las amalgamas dentales son el mercurio, el cobre, el estaño, el zinc y la plata. Los materiales dentales protésicos contienen metales (cromo, cobalto, plata, oro, titanio, etc.), resinas y cerámicas que, en combinación, podrían provocar la liberación de iones metálicos a través del galvanismo entre metales; este proceso puede ocurrir cuando las aleaciones de los implantes están cerca de los empastes de amalgama dental. (33)

En la actualidad, la sustitución de las amalgamas dentales se justifica por el uso de materiales dentales más biocompatibles o tratamientos estéticos en los pacientes. (34)

La aleación de titanio (Ti-6Al-4V) es biológicamente inerte, pero se ha observado "in vitro" cierto grado de toxicidad en las nanopartículas de  $\text{TiO}_2$ . Se han visto índices más altos de malondialdehído y cobalto en pacientes con implantes dentales + amalgamas por lo que se cree que podrían ser más susceptibles al estrés. (34)

Un análisis de las citoquinas y quimiocinas proinflamatorias podría ayudar a detectar los niveles inflamatorios en este tipo de pacientes. (33)

#### **1.4.7 ESTRÉS OXIDATIVO Y PERIODONTITIS**

La periodontitis es una afección inflamatoria que afecta cada vez más tanto a la población adulta como a los jóvenes y, cuando no se trata o se trata de manera inadecuada, conduce al dolor crónico y a la pérdida de tejido de soporte y finalmente pérdida dentaria. (35)

Entre los mecanismos de defensa por parte del infiltrado de neutrófilos encontramos: degranulación, quimiotaxis, fagocitosis, NETosis y liberación de ROS. (35)

Existe un fenotipo de neutrófilo polimorfonuclear "hiperactivado" que se caracteriza por la liberación exacerbada de ROS, por ello, los pacientes con altos niveles de este tipo de neutrófilo con más propensos a la enfermedad periodontal. (35)

En la periodontitis existe un aumento de las ROS a nivel del periodonto que modulan el proceso y provocan un desequilibrio oxidante. La señalización celular conduce a una respuesta

proinflamatoria, activación de metaloproteinasas de la matriz extracelular y formación-progresión de la lesión periodontal. (25)

Los elevados niveles de biomarcadores de estrés oxidativo en salival, líquido crevicular gingival y el plasma de pacientes con periodontitis, fortalecen aún más la relación entre el estrés oxidativo y la inflamación periodontal. (35)

Existen estudios que afirman que la terapia no quirúrgica modifica significativamente los niveles de malondialdehídos a niveles comparables con los encontrados en pacientes periodontalmente sanos. (35)

Existe una correlación directa entre el estrés oxidativo elevado y la presencia o la gravedad de la periodontitis. El tratamiento periodontal convencional tiene una influencia beneficiosa en los niveles de todos los marcadores antioxidantes. (35)

#### **1.4.8 ESTRÉS OXIDATIVO E IMPLANTES DENTALES**

Las partículas de Ti pueden inducir la producción de altos niveles de ROS, reclutando una cantidad anormal de neutrófilos capaces de producir un alto nivel de metaloproteinasas. Esto induce la degradación del colágeno pudiendo generar un desequilibrio en la regeneración ósea. (18)

Los productos finales de glicación avanzada (AGE) son productos heterogéneos formados a partir de reacciones de glicación de proteínas no enzimáticas, también se manifiestan generalmente en condiciones de estrés oxidativo. El aumento de AGE puede ser causa de desarrollo o un factor mediador para muchas enfermedades sistémicas y puede causar una amplia gama de efectos patológicos, como inducir citoquinas inflamatorias y aumentar el estrés oxidativo. Estos productos se unen a receptores específicos (RAGE) y puede inducir inflamación crónica a través de la vía del factor nuclear kappa B, una vía asociada con diversos efectos. En conjunto, el aumento de ROS y AGE representan dos marcadores de estrés oxidativo patognomónico y pueden causar hiperinflamación y daño tisular permanente. (36)

El incremento de los AGE y el estrés oxidativo son mediadores significativos en la patogenia de la periimplantitis. Pueden aparecer al menos 3 respuestas diferentes por parte del organismo a los implantes dentales: 1) desarrollo de tejido óseo funcional con osteointegración, 2) formación de tejido conectivo alrededor del implante que causa el fracaso de la osteointegración y 3) inflamación aguda o crónica que causa fracaso del implante. (36)

### **1.5 SALIVA**

Está compuesto por un 99% de agua y el resto son moléculas orgánicas e inorgánicas. Existen más de 1000 tipos de proteínas distintos, de las cuáles un gran número siguen en estudio. (37)

La saliva es la sustancia principal para la preservación y mantención de la salud bucal. Enfermedades como la diabetes, la fibrosis quística, el cáncer oral, caries dental, enfermedad periodontal, e incluso, el envejecimiento, entre otros, pueden modificar la composición de proteínas de la saliva. (37)

Las proteínas salivales presentan propiedades antifúngicas y antibacterianas, participan en los procesos de digestión, deglución, gusto y fonación, contribuyen a aumentar la capacidad tampón o reguladora, promueven los procesos de remineralización y lubrican la mucosa oral. Por ello es importante analizar las proteínas en las muestras salivales ya que tienen un rol importante en la integridad y salud de la mucosa oral y componentes dentarios. (37)

Es un fluido protector y se ha propuesto como medio potencial de diagnóstico para muchas afecciones. Los ensayos salivales, a diferencia de la sangre, son menos intrusivos y pueden autoadministrarse sin necesidad de equipo o personal especial, ni gastos. Compuesta por antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos, la saliva desempeña un papel fundamental como parte del sistema antioxidante. (30)

La saliva es el primer medio biológico que se enfrenta a los materiales externos que ingresan a nuestro cuerpo como parte de los alimentos, bebidas o ingredientes volátiles inhalados. Durante la evolución, se han desarrollado varios mecanismos de defensa de la saliva destinados a combatir bacterias, virus u hongos penetrantes y proteger contra ataques mecánicos y/o químicos. Tras la ingesta, la saliva continua protegiendo la mucosa del tracto gastrointestinal. (15)

El mecanismo de defensa salival se basa principalmente en el sistema de defensa proteína-enzimático (histatina, enzima lisozima, proteína rica en prolina, lactoferrina, mucina, etc) y la IgA secretora. (15)

### **1.5.1 BIOMARCADORES Y MARCADORES SALIVALES EN ESTRÉS OXIDATIVO**

La saliva posee moléculas antioxidantes no enzimáticas como el ácido úrico, la albúmina y el ácido ascórbico. El ácido úrico es el principal antioxidante no enzimático que se encuentra en la saliva, encargado de la mayor parte de la capacidad antioxidante total. Neutraliza los radicales transformándose, en el proceso, en alantoína. Es un biomarcador salival importante, con importancia clínica en el control del estrés oxidativo. (27)

En el sistema antioxidante salival enzimático la peroxidasa es la enzima principal. En la saliva se encuentran dos enzimas peroxidasa: la peroxidasa salival, que se asemeja en estructura y características antigénicas a la lactoperoxidasa que se encuentra en la leche bovina, y la mieloperoxidasa, producida por los leucocitos en las refiones inflamatorias de la sangre. (15)

La evaluación de biomarcadores salivales de estrés oxidativo ha sido utilizada para el diagnóstico de varias enfermedades en la cavidad oral ya que pueden estar involucradas en la aparición y/o desarrollo de enfermedades como la caries dental, periodontitis, etc. La recogida de saliva se caracteriza por ser un método no invasivo, sencillo, seguro, económico, rápido e indoloro. (29)

Entre los principales marcadores del daño oxidativo se encuentran el malondialdehído (MDA), como resultado de la peroxidación lipídica de la membrana, y la 8-hidroxidesoxiguanosina (8-Hodgkins). (29)

La detección de productos de oxidación de ROS, el aumento hierro y cobre que catalizan la liberación de las ROS más reactivas. Aunque se ha realizado una amplia investigación sobre el papel de las ROS y la capacidad protectora de los antioxidantes salivales en la enfermedad

periodontal, pocos han estudiado el papel del estrés oxidativo excesivo en la enfermedad periimplantaria. (15)

La 8-OHdG es un marcador prominente de daño en el ADN, y sus niveles elevados en los fluidos corporales pueden actuar como un indicador de estrés oxidativo excesivo. (38)

Las expresiones de la 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) y la desglucasa asociada al parkinsonismo PARK7/DJ-1 están elevadas tanto en la periimplantitis como en la periodontitis. (39)

Los niveles elevados de 8-OHdG en el líquido crevicular gingival y la saliva indican una degradación del tejido periodontal mientras que su disminución se ha asociado con el tratamiento exitoso de la periodontitis crónica. (38) (40)

Los principales mediadores de la vía citoprotectora contra el estrés oxidativo son la PARK7/DJ-1, factor nuclear, eritroide 2 like 2 (NFE2L2/NRF2) y proteína 1 asociada a kelch-like ECH (KEAP1). La NFE2L2/NRF2 es el principal regulador del mecanismo de respuesta antioxidante, se retiene en el citoplasma mediante el KEAP1 en condiciones basales, y su estabilización y funciones transcripcionales están determinadas por PARK7/DJ-1. (38)

Cuando los niveles de ROS se elevan, la NFE2L2/NRF2 se separa de su aglutinante KEAP1 y se traslada al núcleo para activar los genes para la expresión de elementos de respuesta oxidante como por ejemplo catalasa, superóxidodismutasa, quinonaoxidoreductasa y glutatión peroxidasa. El PARK7/DJ-1 controla la renovación de NFE2L2/NRF2. El impacto de PARK7/DJ-1, NFE2L2/NRF2, y la cascada KEAP1 ha sido demostrado en enfermedades crónicas especialmente en aterosclerosis y enfermedades neurodegenerativas. La KEAP1 y la NFE2L2/NRF2 reducen la señalización inflamatoria y el daño oxidativo. La activación de NFE2L2/NRF2 suprime la osteoclastogénesis, protege las células madre del ligamento periodontal de la apoptosis relacionada con el estrés oxidativo y su down-regulation en los neutrófilos orales se asocia con periodontitis crónica en humanos. (38)

### **1.5.2 CONTAMINACIÓN SALIVAL CON SANGRE**

Los marcadores de estrés oxidativo en saliva sirven para analizar la patogenia y el seguimiento de las enfermedades orales y dentales. (41) El análisis correcto de estos marcadores podría conducir a un futuro de diagnóstico y tratamiento personalizado para cada paciente. (42)

Las sustancias que reaccionan de forma cruzada en la boca y los métodos de recolección de saliva pueden influir en la validez del ensayo de los biomarcadores de estrés oxidativo. La presencia de sangre en la muestra de saliva como resultado de una microlesión representa un factor importante que puede alterar las concentraciones de marcadores de estrés oxidativo en salival. (43)

La contaminación de sangre en la saliva es más común en individuos que sufren de mala salud oral y en pacientes con gingivitis o periodontitis. Las concentraciones de marcadores de estrés oxidativo suelen ser varias veces más altas en el plasma que en la saliva. En pacientes con gingivitis, la presencia de sangre en la saliva podría aumentar artificialmente las concentraciones de marcadores salivales de estrés oxidativo. (43)

Un 1% de contaminación con sangre en la saliva puede alterar significativamente las concentraciones de estrés oxidativo por lo que se recomienda recolectar las muestras antes de cualquier tratamiento higiénico o incluso examen clínico de la cavidad oral. (43)

Existen tres grupos principales de productos finales que se utilizan como biomarcadores del daño oxidativo:

- Productos del proceso de peroxidación lipídica
- Productos de oxidación
- Productos de la oxidación y fragmentación del ADN (44)

### **1.5.3 BIOMARCADOR FRAP (capacidad reductora férrica del plasma)**

Fue creado por Benzie y Strain (45) para medir el poder reductor del hierro en el plasma humano. Es un método que cuantifica la reducción del compuesto hierro ( $\text{Fe}^{3+}$ ) al compuesto de color azul oscuro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) mediante antioxidantes en un medio ácido (pH 3,6). El medio ácido mantiene la solubilidad del hierro e impulsa la transferencia de electrones. El ferricianuro de potasio ha sido el reactivo férrico más popular utilizado en los ensayos FRAP. Como producto final se obtiene azul de Prusia, que se cuantifica espectrofotométricamente e indica el poder reductor de los antioxidantes ensayados. (46)

La producción de azul de Prusia puede ser a través de dos rutas diferentes con el mismo resultado. Los antioxidantes pueden reducir el  $\text{Fe}^{3+}$  en la solución a  $\text{Fe}^{2+}$ , que se une al ferricianuro para producir azul de Prusia, o reducir el ferricianuro a ferrocianuro, que se une al  $\text{Fe}^{3+}$  libre en la solución y forma azul de Prusia. (46)

### **1.5.4 BIOMARCADOR CUPRAC (capacidad antioxidante cúprica reductora)**

Se utiliza para determinar el potencial antioxidante de las muestras. Es similar al FRAP pero recurre al cobre como sustituto del hierro basándose en la reducción de  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Cu}^{+}$  mediante agentes reductores. La batocuproína o la neocuproína se utilizan para formar cromóforos con  $\text{Cu}^{+}$  que absorben a 490 nm o 450 nm, respectivamente. (47)

Los valores de CUPRAC son generalmente comparables a los valores de TEAC para PH. El bajo potencial redox del cobre lo hace más selectivo en las reacciones que el hierro, y también puede indicar la potencial actividad prooxidante del PH. (47)

### **1.5.5 BIOMARCADOR TEAC (capacidad antioxidante equivalente a trolox)**

Similar al FRAP ya que reaccionan compuestos similares, también para determinar el nivel de antioxidantes en las muestras salivales. Se utiliza como equivalente de la TAC o capacidad antioxidante total. Para ello se utiliza un equivalente, en este caso el Trolox (ácido 6-hidroxi-2, 5, 7, 8-tetrametilcromano-2-carboxílico, Sigma-Aldrich). (47)

Se basa en la eliminación del radical 2,2'-azinobis-(ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (ABTS) convirtiéndolo en un producto incoloro. El grado de decoloración inducido por el compuesto está relacionado con el inducido por trolox, dando el valor TEAC. El ensayo se utiliza con frecuencia para construir relaciones estructura-actividad (SAR). (48)

Los experimentos muestran que el TEAC es la capacidad antioxidante del compuesto original sumado a la capacidad antioxidante potencial de los productos de reacción. Es decir, que esta prueba no revela la actividad antioxidante de una única estructura por lo que puede complicar la aplicabilidad del ensayo para la formación de SAR y para clasificar los antioxidantes. Este ensayo evalúa la eliminación total de radicales. (48)

### **1.5.6 BIOMARCADOR AOPP (productos de oxidación avanzada de proteínas)**

Las ROS causan un deterioro oxidativo en las proteínas del plasma produciendo entrecruzamientos ditirosínicos y generando productos avanzados de oxidación proteica. Estas proteínas se miden mediante este ensayo espectrofotométrico siendo un método de confianza para evaluar el deterioro oxidativo o carbónico existente en las proteínas plasmáticas. (44)

Según el método de Witko-Sarsat se incuban 200  $\mu\text{L}$  de saliva con 20  $\mu\text{L}$  de ácido acético glacial. La absorbancia se lee inmediatamente a 340 nm. La concentración de AOPP se expresa en  $\mu\text{mol/L}$  sobre la base de la curva de calibración de cloramina T con yoduro de potasio. (49)

### **1.5.7 BIOMARCADOR PT (proteínas totales)**

Refleja la actividad oxidativa de las muestras salivales. Las proteínas totales de la saliva participan en la inhibición de componentes tóxicos, en procesos defensivos, transporte de sustancias que son prácticamente insolubles y mantienen el volumen del fluido circulante. (50)

La proteína bactericida y fungicida, junto a la lisozima salival, hidrolizan los enlaces  $\beta$ 1-4 del NAM-NAG del péptidoglicano actuando sobre bacterias Gram+ como Gram+, reduciendo su concentración en la periodontitis. (50)

Las proteínas totales se cuantificaron mediante el ensayo de proteínas BCA kit (Sigma Aldrich, Steinheim, Alemania). Brevemente 10 $\mu\text{L}$  de saliva se mezclaron con 200  $\mu\text{L}$  de reactivo BCA, incubado durante 30 min a 37°C y medido a 562 nm. Los niveles de marcadores de estrés oxidativo salival fueron normalizados para proteínas totales. (44)

# **JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 2 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El estrés oxidativo se conoce como el desequilibrio entre los agentes oxidantes y antioxidantes de nuestro cuerpo a favor de la oxidación. La producción de ROS (pro-oxidantes y oxidantes), que se forman de manera fisiológica en nuestro organismo son los que generan dicho estado de oxidación. (51)

La periodontitis es una patología inflamatoria con síntomas orales y efectos sistémicos. (52) Este estado inflamatorio se caracteriza por el impacto en los tejidos de soporte alrededor de los dientes generando una pérdida de ligamento periodontal y hueso alveolar. (53) Entre las causas se conocen: mala higiene oral, patógenos periodontales en microbiota oral y predisposición genética. Un punto fundamental de la patogénesis de la periodontitis es el daño oxidativo generado en los tejidos. (52)

Al activarse los leucocitos polimorfonucleares (que, a su vez, liberan mediadores como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) en los procesos inflamatorios, generan especies reactivas de oxígeno y enzimas proteolíticas provocando daño en los tejidos periodontales. (53)

La periimplantitis presenta un origen bacteriano, que incluye tanto la inflamación de los tejidos blandos periimplantarios (mucositis periimplantaria) como una pérdida progresiva de las estructuras óseas periimplantarias. Ocurre cuando existe un desequilibrio entre la carga bacteriana y la respuesta del organismo. (51)

Existen numerosos estudios que sugieren que las ROS forman parte de la etiología y la gravedad tanto de la periodontitis como de la periimplantitis. Puede haber una relación directa entre el estrés oxidativo, la periodontitis/periimplantitis y enfermedades sistémicas. (51)

Cualquier daño en las capas superficiales de TiO<sub>2</sub> de los implantes puede generar corrosión produciendo una liberación de partículas de titanio a los tejidos circundantes provocando una reacción inflamatoria. Esto conlleva una pérdida en la osteointegración, periimplantitis daño y/o contaminación de los tejidos periimplantarios. (54)

La periodontitis y la periimplantitis tienen un gran impacto a nivel de la población global. La periodontitis afecta al menos al 10% de la población total. Según algunos estudios la prevalencia de la periimplantitis en la población es de 16-28% tras 5-10 años de la colocación de los implantes. (51)

El daño oxidativo a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos pueden ser registrados estudiando los biomarcadores en la saliva. El estudio de la saliva es muy eficaz, fácil de realizar y reproducible para determinar la actividad oxidante y capacidad antioxidante de la saliva. (52)

Ensayos como el FRAP (capacidad reductora férrica del plasma), el CUPRAC (capacidad antioxidante cúprica reductora), el TEAC (capacidad antioxidante equivalente a trolox) pueden usarse para tener un valor global de la capacidad antioxidante de las muestras. Otros ensayos como el AOPP (productos de oxidación avanzada de proteínas) y el de PT (proteínas totales) pueden aportar información del estrés oxidativo y estado oxidativo de las muestras.

Por tanto las hipótesis de nuestro estudio son las siguientes:

- Determinar si existe alguna alteración en los niveles de biomarcadores salivales de estrés oxidativo en pacientes con enfermedad periodontal controlada que llevan o no implantes dentales
- Determinar si algunos factores orales o sistémicos del paciente pueden suponer algún factor de riesgo para la enfermedad periodontal

## 2.2 OBJETIVOS

El **objetivo principal** es analizar el estrés oxidativo en pacientes con enfermedad periodontal controlada y/o implantes dentales.

Los **objetivos secundarios** son:

- Determinar la influencia de las variables demográficas, clínicas, prostodóncicas, higiénicas y hábitos en pacientes con implantes dentales y enfermedad periodontal controlada
- Analizar en la saliva total no estimulada los marcadores salivales de CUPRAC (mmol/L); FRAP (mmol/L); TEACH (mmol/L); AOPP ( $\mu\text{mol/L}$ ); PT (mg/dL) en pacientes con implantes dentales y periodontitis controlada.
- Valorar la calidad de vida en pacientes con enfermedad periodontal con/sin implantes

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## 3 MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

El estudio es formado por un total de 160 pacientes que acudieron a la clínica dental privada Dr. Francisco Parra, que reúne todos los requisitos sanitarios establecidos en la Región de Murcia, en un periodo comprendido entre 2022-2023.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Murcia (referencia ID: 446/2021) ANEXO 1, siguiendo el protocolo Helsinki los pacientes fueron informados y dieron su aprobación mediante la firma del correspondiente consentimiento informado

Los **criterios de inclusión** fueron pacientes sanos y con enfermedad periodontal controlada y pacientes con y sin implantes dentales.

Los **criterios de exclusión** fueron pacientes con alguna patología sistémica descompensada o que tuvieran múltiples patologías que pudieran alterar los resultados, pacientes menores de edad y con alguna patología que contraindica la realización de cirugía bucal (pacientes ASA I / II (55)).

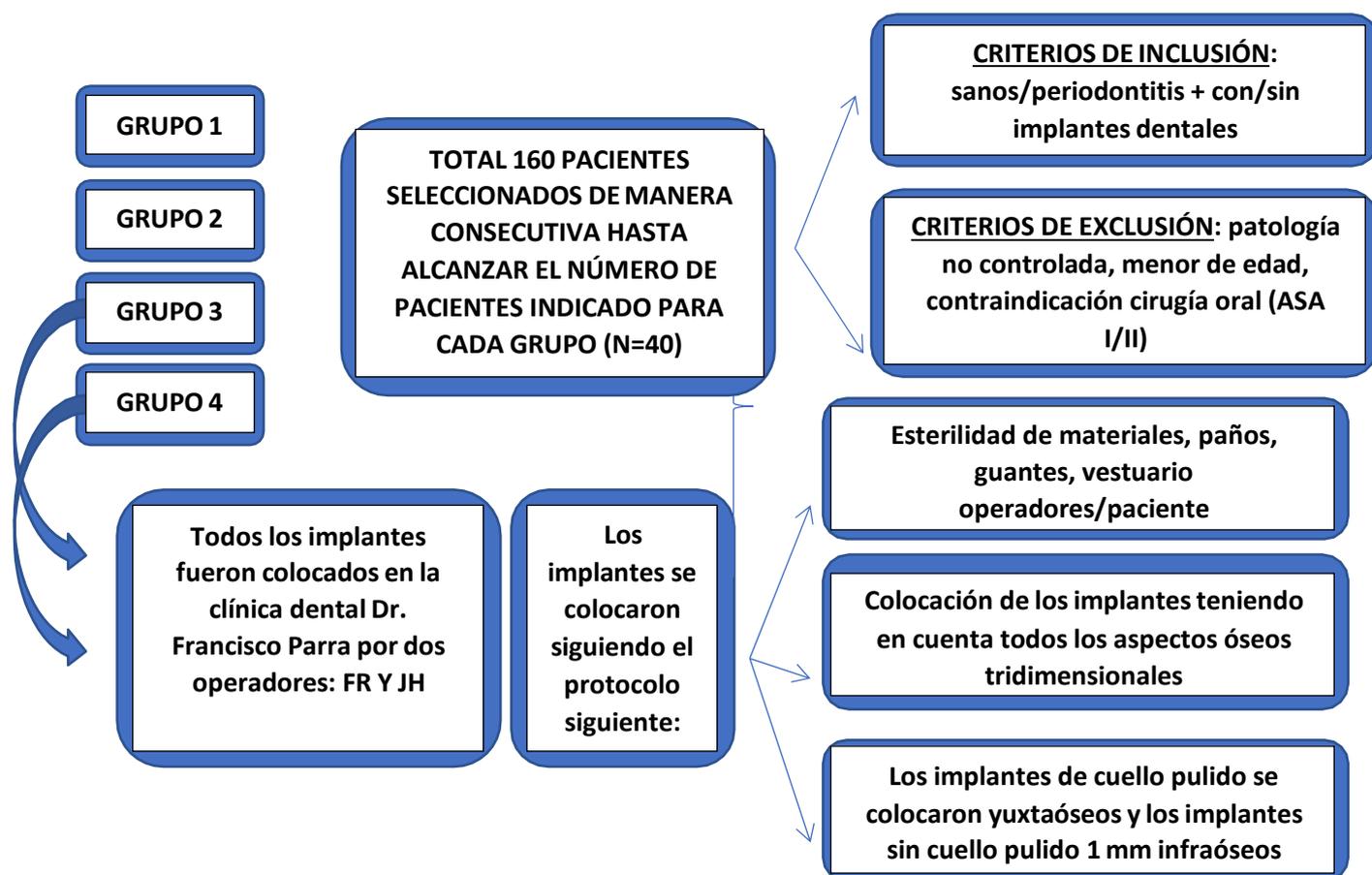
Los pacientes fueron separados en un total de 4 grupos:

- **GRUPO 1: Pacientes sanos sin implantes (N=40)**
- **GRUPO 2: Pacientes con enfermedad periodontal sin implantes (N=40)**
- **GRUPO 3: Pacientes sanos con implantes (N=40)**
- **GRUPO 4: Pacientes con enfermedad periodontal con implantes (N=40)**

#### 3.1.1 DIAGRAMA PARA LA SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

A continuación se muestra un diagrama que resume los 4 diferentes grupos de estudio, cantidad de muestra en cada grupo, criterios de selección tanto de inclusión como de exclusión y el protocolo de la colocación de los implantes dentales.

Imagen 3.1. Diagrama para la selección de pacientes



### 3.2 RECOGIDA DE INFORMACIÓN

A los pacientes seleccionados para el estudio se entregaron unos cuadernos o formularios para recoger la información necesaria. La recogida de información se realizó siempre por parte de la misma persona. Se hicieron dos tipos de formularios, uno fue rellenado por los pacientes control y el otro por los pacientes test:

- Formulario grupo control: este formulario se rellenaba por los pacientes sin implantes dentales, consiste en:
  - Un apartado de información general del paciente (datos de filiación, anamnesis etc.), estado bucodental (odontograma y periodontograma), estado general de salud (enfermedades, medicación, alergias), índice de masa corporal (IMC calculada según la "Texas Heart Institute"  $IMC = \text{peso (kg)} / [\text{estatura (m)}]^2$ ) y hábitos higiénicos/tabaco/alcohol. ANEXO 2
- Formulario grupo test: este formulario se rellenaba por los pacientes con implantes dentales, es idéntico al formulario anterior pero incluye:

- Un apartado con información exclusiva de los implantes para registrar por ejemplo, localización de los implantes, tiempo desde la colocación, tipo de implante, marca comercial, material de implante, tipo/material de prótesis, conexión implanto-prótesis y encuesta de calidad y satisfacción con el tratamiento. ANEXO 3

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, se les realizó una historia clínica, ortopantomografía o serie periapical, exploración minuciosa de la cavidad oral para completar el odontograma y periodontograma (sondaje dientes y/o implantes).

**Imagen 3.2. Fotografía de la sala de espera de la Clínica Dental Dr. Francisco Parra.**



### **3.2.1 PERFIL DE IMPACTO DE SALUD ORAL (OHIP-14)**

Este test mide la influencia de las enfermedades bucales en el impacto social del bienestar del paciente. En este test se formulan 14 preguntas que registran las siete dimensiones del modelo teórico de Locker de la salud oral:

- Limitación funcional
- Dolor físico
- Discomfort psicológico
- Limitación física
- Limitación psicológica
- Incapacidad social
- Discapacidad

El OHIP-14 destaca presentar un valor total que resume el test. El valor sumatorio de todas las preguntas muestra el nivel de calidad de vida del paciente: Con un total de 14 preguntas multiplicado por 0-4 que son las posibilidades de respuesta a cada pregunta. El resultado puede ser como mínimo de 0 representando la mejor calidad de vida y como máximo de 56 en referencia a la peor calidad de vida. (56)

### **3.2.2 CLASIFICACIÓN PERIODONTAL Y SONDAJE**

Todas las mediciones de sondaje se realizaron por un único examinador (JH), para el calibrado de las medidas de sondaje se usaron 10 pacientes que no formaron parte del estudio y que presentaban periodontitis moderada o severa.

Se utilizaron coeficientes de correlación tanto para medir la profundidad de sondaje como la pérdida de inserción, que fueron  $>0,75$  para ambos parámetros, para demostrar un buen grado de fiabilidad de las mediciones.

En este estudio se evaluaron los siguientes parámetros en todos los dientes presentes:

- Profundidad de sondaje medido desde el margen gingival hasta el fondo del surco o bolsa
- Nivel de inserción/pérdida de inserción medido desde la unión amelocementaria hasta el final del surco o bolsa
- Dientes en boca/dientes extraídos excluyendo terceros molares y restos radiculares

Se realizaron sondajes en 6 puntos diferentes en el diente:

- Mesiovestibular
- Mediovestibular
- Distovestibular
- Mesiopalatino/lingual
- Mediopalatino/lingual
- Distopalatino/lingual

Para ello se utilizó un kit de exploración estéril junto a una sonda periodontal universal North Carolina – 15 (PCPUNC156; Hu – Friedy, Chicago, EEUU.).

Para realizar la clasificación periodontal se recurrió a la clasificación actualizada del 2017 de la Federación Europea de Periodontología (EFP) y la Academia Americana de Periodontología (AAP) (7).

Para registrar el nivel de higiene que presentaba el paciente se utilizó el índice de placa de O'Leary. Este índice es utilizado para evaluar la higiene de las superficies lisas del diente. Se usó un detector de caries unicolor, tras la aplicación el paciente se enjuagó con agua para eliminar el exceso de colorante.

Cada diente se registran un total de cuatro superficies (mesial interproximal, vestibular, distal interproximal, palatino/lingual). El cálculo del índice de placa de O'Leary se realizó sumando la cantidad de superficies teñidas y dividiéndolas por el número de superficies totales presentes. El valor resultante se multiplicó por 100 para sacar el valor en porcentaje. (57)

Los parámetros para interpretar los cuidados higiénicos del paciente son: (58)

- Aceptado: 0% - 12%
- Cuestionado: 13% - 23%
- Mal higiene oral: 24% - 100%

### **3.2.3 PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS**

- Visita 1 (día 0): En la primera visita se llevó a cabo:
  - Confirmado de los criterios de inclusión
  - Completado de la historia clínica completa
  - Lectura y firma del consentimiento informado
  - Radiografías panorámicas y/o periapicales
  - Exploración minuciosa de la cavidad oral y sondaje de dientes y/o implantes
  - Registro del test de OHIP-14
  - Rellenado de formularios correspondientes
- Visita 2 (semana siguiente a día 0): En la segunda visita a los pacientes se les realizó un test de drenaje para obtener la muestra de saliva.

## **3.3 RECOGIDA DE MUESTRA SALIVAL**

### **3.3.1 TEST DE DRENAJE**

La recogida de muestras se llevó a cabo entre las 9:30 y las 13:30 en la clínica dental privada Dr. Francisco Parra según los protocolos estándar.

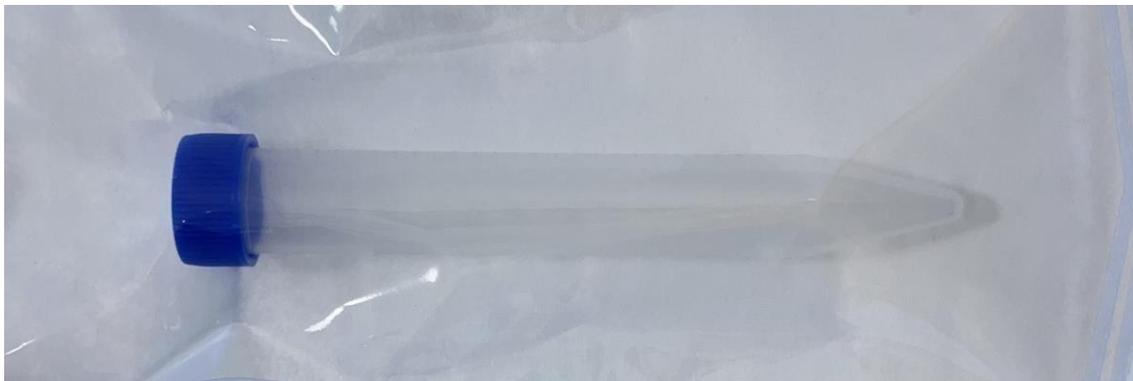
La saliva se depositó en un recipiente graduado debiendo alcanzar un valor mínimo de 1,5ml para su correcto análisis. La recogida de la muestra nunca se realizó el mismo día de la manipulación/exploración oral. Los pacientes debían de cumplir con las indicaciones siguientes: no cepillarse los dientes previamente, no tomar alimentos o sustancias que pudieran alterar la composición salival y no presentar en la región labial ningún tipo de medicamento o cosmético como crema o carmín. Antes de depositar la muestra los pacientes

se enjuagaron con agua destilada durante 30-60 segundos. La saliva no estimulada se obtuvo según la técnica de drenaje descrito por Navazesh y Kumar (59):

- Sin forzar/sin estimulación
- Evitar movimientos de masticatorios
- En tubos graduados de plástico seco
- Paciente sentado en una posición relajada 5 min

La presencia de contaminación con sangre y/o cualquier producto o resto en la muestra se descartó por escala de inspección visual, por lo que se procedía a repetir la muestra en otro tubo distinto.

**Imagen 3.3. Tubo utilizado para la toma de la muestra de saliva no estimulada**



### **3.4 PROCESADO DE LA MUESTRA SALIVAL**

Las muestras de saliva fueron numeradas por el operador y los pacientes desconocían el grupo al que fueron asignados.

Tras la recogida la saliva se centrifugó a 3000g durante 10 min. El sobrenadante se trasladó a viales Eppendorf almacenándose a -80°C hasta su análisis.

Posteriormente a la recogida las muestras fueron trasladadas al laboratorio clínico de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia para su mantenimiento y posterior análisis.

### **3.5 EL ANÁLISIS DE BIOMARCADORES**

Se analizaron todas las muestras excluyéndose un total de 5 muestras por exceso de moco en el contenido de la muestra.

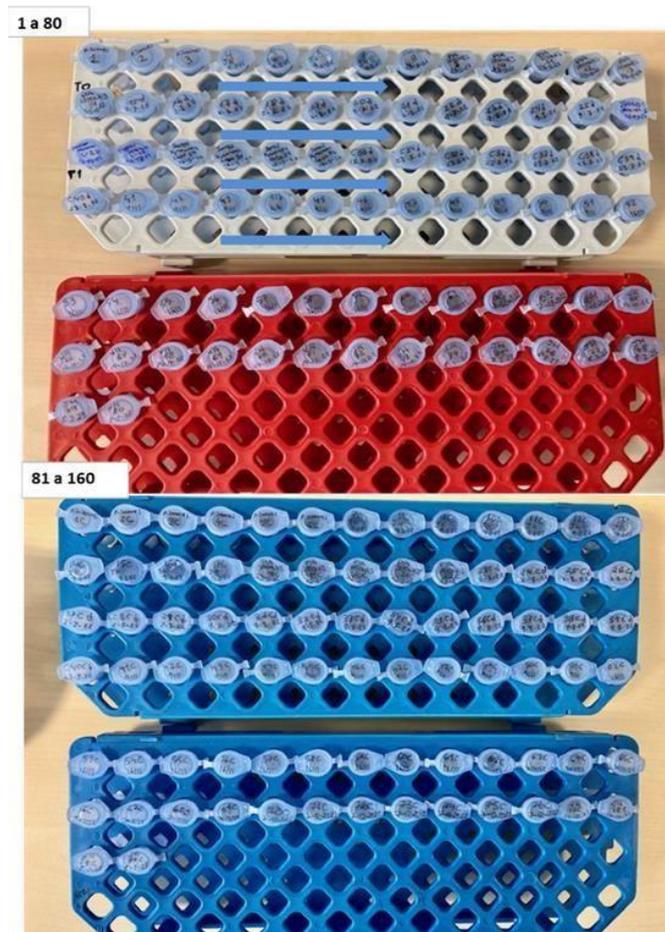
De los ensayos realizados el TEAC, FRAP y CUPRAC son espectrofotométricos y en los que un antioxidante transfiere un electron para reducir cualquier compuesto. (60)

Estas pruebas presentan **ventajas** ya que desvelan un valor global de la capacidad antioxidante puesto que la medición de los componentes antioxidantes de manera individual es muy laboriosa y requiere de mayor tiempo. Además este tipo de pruebas destacan por su simplicidad, bajo coste, velocidad de reacción y posibilidad de realizar mediante metodología automática, semiautomática o manual. (61)

Presentan algunas **desventajas** ya que brindan información limitada del estado antioxidante y no tienen en cuenta por ejemplo algunas enzimas como la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa ni catalasas. (61)

Por ello se complementa el análisis de las muestras salivales con los ensayos de AOPP y PT. De esta manera, además del registro antioxidante tenemos información de la oxidación en las muestras.

**Imagen 3.4. Procesado de las muestras de saliva en el laboratorio para el análisis de los marcadores salivales**



### 3.5.1 ENSAYO FRAP

Se recurrió al ensayo de Benzie y Strain (45) con algunos cambios. En este método los antioxidantes de la muestra reducen el complejo férrico-tropyridyltriazine ( $\text{Fe}^{3+}$ -TPTZ) a la tropyridyltriazine ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ -TPTZ), que presenta una tonalidad azulada. La intensidad del color azul es directamente proporcional a la actividad reductora de los antioxidantes.

Resumiendo:

- De trescientos microlitros de reactivo FRAP se añadieron diez microlitros de muestra al reactivo
- Antes del añadido de la muestra y después de generar la mezcla reactiva se registrará la absorbancia a 600 nm.
- Se calibró mediante medidas registradas (0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 y 10, milimoles/litro de solución hierro (II))

### 3.5.2 ENSAYO CUPRAC

El ensayo CUPRAC se realizó mediante el ensayo de Campos y colaboradores (62) que consiste en la reducción de  $\text{Cu}^{2+}$  en  $\text{Cu}^{1+}$  mediante los antioxidantes de la muestra. El oxidante  $\text{Cu}^{2+}$  ácido-bathocuproinedisulfónico ( $\text{Cu}^{2+}$ -BCS), que reacciona con los antioxidantes de la muestra se reducen a  $\text{Cu}^{1+}$  ácido bathocuproinedisulfónico ( $\text{Cu}^{1+}$ -BCS), un compuesto estable que tiene una absorbancia máxima a 490 nm. La actividad antioxidante es proporcional a la formación del complejo  $\text{Cu}^{1+}$ -BCS. Para el test se utilizó 0,25 mmol/L de sal de ácido bathocuproinedisulfónico disódico (reactivo 1) y 0,5 mmol/L  $\text{CuSO}_4$  (reactivo 2).

Resumiendo:

- 5  $\mu\text{L}$  de muestra
- 195  $\mu\text{L}$  del reactivo 1 (primera lectura)
- Añadido de 50  $\mu\text{L}$  del reactivo 2 (segunda lectura)
- Diferencia de las dos lecturas = actividad antioxidante
- Para calibrar el ensayo se utilizó solución de Trolox en concentraciones conocidas de 2,0, 1,0, 0,5, 0,25, 0,125, 0,0625 y 0,0
- Los resultados se contrastaron con una curva estándar obtenida con Trolox y se expresaron en mmol de equivalentes de Trolox por litro.

### 3.5.3 ENSAYO TEAC

TEAC se evaluó mediante el procedimiento de Arnao y colaboradores (63). El ABTS (2,2'-azino-bis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) es un compuesto de peroxidasa, que genera un radical catión cuando se oxida en presencia de agua oxigenada (peroxidación).

Este radical genera un color azul verdoso y los antioxidantes de la muestra suprimen este color en un grado proporcional a sus concentraciones.

Resumiendo:

- 5  $\mu$ L de la muestra se añadieron al medio de reacción con ABTS dos milomoles/litro, HRP 0,25  $\mu$ mol/L y cuarenta micromoles/litro de agua oxigenada en tampón fosfato a cincuenta milimoles/litro (pH 7,5)
- La desaparición del radical se estimó por la disminución en la absorbancia a 700nm.
- Se calibró mediante soluciones entre 0,045-2 mmol/L de Trolox (6-hidroxi-2, 5, 7, 8-tetrametilcroman-2-carboxílico, Sigma-Aldrich Co, St Louis, MO, EE.UU).
- Los resultados del ensayo se expresaron en milimoles de equivalentes Trolox por litro.

### 3.5.4 ENSAYO AOPP

Se utiliza para evaluar el estado de oxidación de la proteína salival mediante el método de Witko-Sarsat y cols. (49) con algunos cambios.

Resumiendo:

- Se mezclaron 50/ $\mu$ L de muestra con 160/ $\mu$ L de yoduro de potasio 0,074 moles/litro y 25/ $\mu$ L de ácido acético (50%)
- Incubación a 37°C durante 40 seg
- Se registró la absorbancia a 340 nm
- Curva de calibrado mediante la cloramina-T (0 a 500  $\mu$ mol/L)
- El coeficiente de variación del test fue menor del 10% para las muestras salivales

### 3.5.5 ENSAYO PT

Para medir las proteínas totales se utilizó un test modificado de Weichselbaum llamado de Beckman Coulter OSR6132 (Beckman Coulter Inc., 250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821, EE.UU.). Los iones  $\text{Cu}^{2+}$  en una solución alcalina reaccionan con proteínas y polipéptidos que contienen al menos dos enlaces peptídicos produciendo un color violeta. (64)

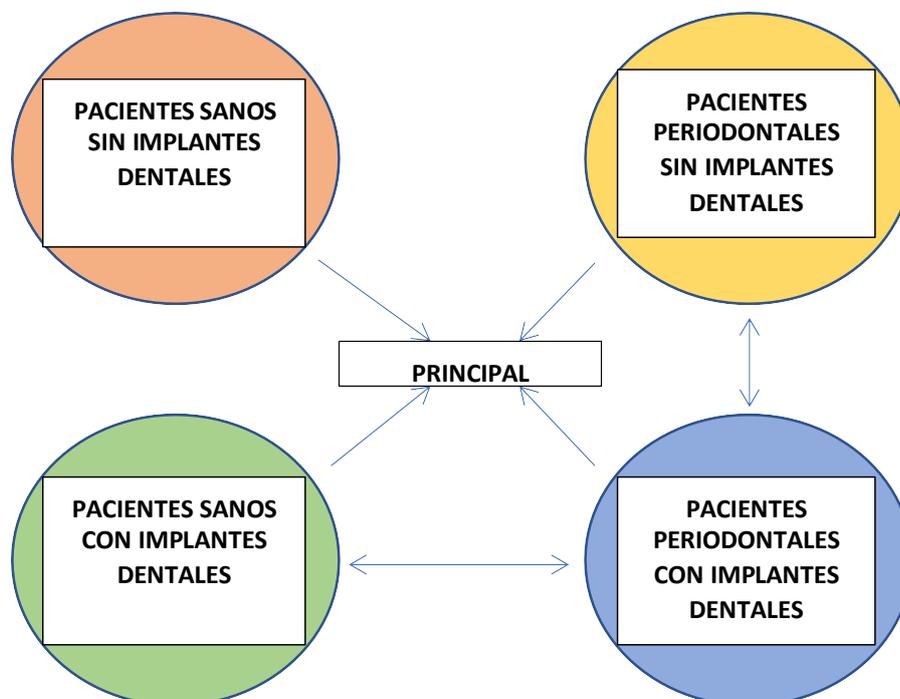
Resumiendo:

- Se utiliza un calibrador químico DR0070 y para el análisis un analizador automático que calcula todo en el mismo intervalo de tiempo.
- La absorbancia a 540/660 nm es directamente proporcional a la concentración de proteína en la muestra.
- Los resultados se imprimen automáticamente para cada muestra en g/dL a 37°C.
- Para unidades del sistema internacional (g/L deben multiplicarse los resultados por 10

### 3.6 DIAGRAMA DE COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS DE PACIENTES

En el siguiente diagrama podemos observar las comparaciones a nivel estadístico de los resultados entre los 4 grupos diferentes de pacientes para determinar el objetivo principal y secundario del estudio.

Imagen 3.5. Diagrama de comparación de los grupos de pacientes



### 3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se han empleado los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se ha obtenido el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; y para las variables cuantitativas, la media y desviación típica.

La comparación entre dos grupos independientes se realizó mediante la prueba *t*-Student o U de Mann-Whitney, una vez comprobados los supuestos de normalidad (test de Shapiro-Wilk) y homogeneidad de varianzas (test de Levene).

Para las variables cualitativas, las comparaciones entre grupos se realizaron mediante las pruebas Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. En los casos de más de dos categorías y en los que la prueba Chi-cuadrado resultó estadísticamente significativa se realizaron las comparaciones dos a dos mediante el ajuste de Bonferroni.

Para determinar el efecto de las variables demográficas, clínicas y los marcadores salivales en el curso de la periodontitis, se realizaron modelos de regresión logística a nivel univariante y multivariante (se introducen en el modelo las variables que resultan estadísticamente significativas en el univariante).

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 27.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya  $p < 0.05$ .

# RESULTADOS

## 4 RESULTADOS

La muestra final del estudio se ha constituido con 160 pacientes de los cuales un 38,1% (n = 61) son hombres y un 61,9% (n = 99) mujeres, con edades comprendidas entre los 20 y 88 años con un promedio de 52,7 años (DT = 17,2). De acuerdo a la composición de grupos, se constituyeron cuatro grupos con 40 pacientes cada uno. El primer grupo formado por pacientes sanos sin implantes, el segundo por pacientes con periodontitis sin implantes, el tercero por pacientes sanos con implantes y el cuarto grupo por pacientes con periodontitis e implantes.

### 4.1 Pacientes con y sin implantes

A continuación, se muestran los análisis descriptivos y comparativos de las variables demográficas, clínicas, periodontales y marcadores salivales entre los pacientes con y sin implantes.

En las variables demográficas (Tabla 4.1), la edad media de los pacientes con implantes (58,3 años) fue significativamente superior a la de los pacientes sin implantes (47,0 años). Por otra parte, el porcentaje de pacientes con implantes con tratamiento médico (38,8%) fue significativamente superior al de pacientes sin implantes (22,5%).

**Tabla 4.1. Descriptivo y comparativo variables demográficas en pacientes con y sin implantes.**

	Implantes		Prueba	p-valor
	No	Sí		
<b>Género, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 2,146$	0,143
Hombre	35 (43,8)	26 (32,5)		
Mujer	45 (56,3)	54 (67,5)		
<b>Edad, media (DT)</b>	47,0 (18,2)	58,3 (14,1)	$t(158) = -4,38$	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tratamiento médico, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 4,972$	<b>0,026</b>
No	62 (77,5)	49 (61,3)		
Sí	18 (22,5)	31 (38,8)		
<b>Consumo tabaco, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 1,047$	0,306
No	58 (72,5)	52 (65)		
Sí	22 (27,5)	28 (35)		
<b>Consumo alcohol, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 1,382$	0,24
No	57 (71,3)	50 (62,5)		
Sí	23 (28,7)	30 (37,5)		
<b>IMC, media (DT)</b>	24,21 (3,75)	24,69 (3,18)	$t(158) = -0,884$	0,378

En las variables clínicas (Tabla 4.2), el número de obturaciones amalgama, número de puentes metal-cerámica sobre diente y el porcentaje de índice de placa O'Leary de los pacientes con implantes fue significativamente superior al de pacientes sin implantes. Con respecto al uso de higiene complementaria, los pacientes sin implantes usan más el hilo dental mientras que los cepillos interdientales son más usados por los pacientes con implantes.

**Tabla 4.2. Descriptivo y comparativo variables clínicas en pacientes con y sin implantes.**

	Implantes		Prueba	p-valor
	No	Sí		
<b>Nº obturaciones amalgama, mediana (RI)</b>	0 (0 - 0)	2 (0 - 7)	U = 1597,5	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Nº coronas metal-cerámica, n (%)</b>			U = 2775	0,053
0	66 (82,5)	55 (68,8)		
1	8 (10)	15 (18,8)		
2	3 (3,8)	8 (10)		
3	1 (1,3)	1 (1,3)		
4	1 (1,3)	1 (1,3)		
5	1 (1,3)	0 (0)		
<b>Nº coronas zirconio, n (%)</b>			U = 3.200	1
0	80 (100)	80 (100)		
<b>Nº puentes metal-cerámica, n (%)</b>			U = 2.800	<b>0,022</b>
0	74 (92,5)	64 (80)		
1	3 (3,8)	9 (11,3)		
2	3 (3,8)	5 (6,3)		
3	0 (0)	2 (2,5)		
<b>Nº puentes zirconio sobre diente, n (%)</b>			U = 3.120	0,313
0	77 (96,3)	79 (98,8)		
1	3 (3,8)	1 (1,3)		
<b>% Índice placa O'LEARY, mediana (RI)</b>	11,3 (7,9 - 18)	14,4 (10,8 - 20)	U = 2.413,5	<b>0,036</b>
<b>Última visita dentista, n (%)</b>			$\chi^2(2) = 2,06$	0,357
< 1 año	43 (53,8)	34 (42,5)		
1 año	30 (37,5)	38 (47,5)		
> 1 año	7 (8,8)	8 (10)		
<b>Frecuencia cepillado, n (%)</b>			$\chi^2(2) = 0,26$	0,880
1/día	1 (1,3)	1 (1,3)		
2/día	51 (63,7)	54 (67,5)		
3 o más/día	28 (35)	25 (31,3)		
<b>Higiene complementaria, n (%)</b>			$\chi^2(3) = 16,42$	<b>0,001</b>
Hilo dental	30a (37,5)	15b (18,8)		
Cepillo interdental	16a (20)	39b (48,8)		
Colutorio	28a (35)	19a (23,8)		
Otros	6a (7,5)	7a (8,8)		

a,b: comparaciones dos a dos (corrección de Bonferroni)

Con respecto a las variables periodontales (Tabla 4.3), el porcentaje de pacientes en estadio I de periodontitis fue significativamente superior en los pacientes con implantes (21,3%) que en los pacientes sin implantes (3,8%). En el sangrado, el porcentaje de pacientes sin implantes

que tienen sangrado (25%) fue significativamente superior al porcentaje de pacientes con implantes (8,8%).

**Tabla 4.3. Descriptivo y comparativo variables periodontales en pacientes con y sin implantes.**

	Implantes		Prueba	p-valor
	No	Sí		
<b>Estadio periodontitis</b>			$\chi^2(3) = 13,467$	<b>0,004</b>
Ninguna	40a (50)	40a (50)		
I	3a (3,8)	17b (21,3)		
II	21a (26,3)	15a (18,8)		
III	16a (20)	8a (10)		
<b>Extensión periodontitis</b>			$\chi^2(2) = 0,672$	0,715
Ninguna	40 (50)	40 (50)		
Localizada	7 (8,8)	10 (12,5)		
Generalizada	33 (41,3)	30 (37,5)		
<b>Sangrado</b>			$\chi^2(1) = 7,53$	<b>0,006</b>
No	60 (75)	73 (91,3)		
Sí	20 (25)	7 (8,8)		
<b>Dolor</b>				1*
No	80 (100)	79 (98,8)		
Sí		1 (1,3)		
<b>Movilidad</b>				0,245*
No	80 (100)	77 (96,3)		
Sí		3 (3,8)		

a,b: comparaciones dos a dos (corrección de Bonferroni). \* Prueba exacta de Fisher

En los marcadores salivales (Tabla 4.4), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin implantes.

**Tabla 4.4. Descriptivo y comparativo marcadores salivales en pacientes con y sin implantes.**

	Implantes, media (DT)		Diferencia medias	Prueba t-Student	
	No	Sí		t(153)	p-valor
<b>CUPRAC (mmol/L)</b>	0,286 (0,216)	0,288 (0,151)	-0,002	-0,056	0,956
<b>FRAP (mmol/L)</b>	0,590 (0,514)	0,588 (0,334)	0,002	0,033	0,974
<b>TEACH (mmol/L)</b>	0,320 (0,223)	0,315 (0,172)	0,005	0,152	0,879
<b>AOPP (μmol/L)</b>	456,04 (789,75)	430,65 (752,05)	25,40	0,205	0,838
<b>PT (mg/dL)</b>	73,90 (50,83)	70,36 (56,93)	3,54	0,408	0,684

## 4.2 Pacientes sanos vs. Enfermedad periodontal controlada sin implantes

En las variables demográficas (Tabla 4.5), la edad media de los pacientes sanos (36,9 años) fue significativamente inferior a la de los pacientes con periodontitis controlada (57,2 años). Por otra parte, el porcentaje de pacientes sanos con tratamiento médico (10%) fue significativamente inferior al de pacientes con periodontitis controlada (22,5%). Respecto al tabaco, el porcentaje de pacientes sanos fumadores (17,5%) fue significativamente inferior al de pacientes con periodontitis controlada (37,5%).

**Tabla 4.5. Descriptivo y comparativo variables demográficas entre pacientes sanos y pacientes con enfermedad periodontal controlada, ambos sin implantes.**

	Grupo		Prueba	p-valor
	SANOS+NoIMP	PERI+NoIMP		
<b>Género, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 0,051$	0,822
Hombre	17 (42,5)	18 (45)		
Mujer	23 (57,5)	22 (55)		
<b>Edad, media (DT)</b>	36,9 (14,9)	57,2 (15,3)	$t(78) = -6,038$	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Tratamiento médico, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 7,168$	<b>0,007</b>
No	36 (90)	26 (65)		
Sí	4 (10)	14 (35)		
<b>Consumo tabaco, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 4,013$	<b>0,045</b>
No	33 (82,5)	25 (62,5)		
Sí	7 (17,5)	15 (37,5)		
<b>Consumo alcohol, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 1,526$	0,217
No	31 (77,5)	26 (65)		
Sí	9 (22,5)	14 (35)		
<b>IMC, media (DT)</b>	23,59 (3,06)	24,83 (4,29)	$t(78) = -1,489$	0,14

En las variables clínicas (Tabla 4.6), el número de coronas metal-cerámica y el porcentaje de índice de placa O'Leary de los pacientes con periodontitis controlada fueron significativamente superiores que en los pacientes sanos. En el tiempo de la última visita al dentista y en la frecuencia de cepillado también hay diferencias entre ambos grupos (los pacientes sanos visitan antes al dentista y el porcentaje de los que se cepillan 3 veces al día es mayor en los sanos).

**Tabla 4.6. Descriptivo y comparativo variables clínicas entre pacientes sanos y pacientes con enfermedad periodontal controlada, ambos sin implantes.**

	Gru		Prueba	p-valor
		PERI+NoIMP		
<b>Nº obturaciones amalgama, mediana (RI)</b>	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	U = 764,5	0,552
<b>Nº coronas metal-cerámica, n (%)</b>			U = 594	<b>0,003</b>
0	38 (95)	28 (70)		
1	2 (5)	6 (15)		
2		3 (7,5)		
3		1 (2,5)		
4		1 (2,5)		
5		1 (2,5)		
<b>Nº coronas zirconio, n (%)</b>			U = 800	1
0	40 (100)	40 (100)	U = 721,5	0,098
<b>Nº puentes metal-cerámica, n (%)</b>				
0	39 (97,5)	35 (87,5)		
1		3 (7,5)		
2	1 (2,5)	2 (5)		
<b>Nº puentes zirconio sobre diente, n (%)</b>			U = 780	0,559
0	39 (97,5)	38 (95)		
1	1 (2,5)	2 (5)		
<b>% Índice placa O'LEARY, mediana (RI)</b>	8,3 (7,05 - 11,6)	17,8 (11,3 - 24,55)	U = 240,5	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Última visita dentista, n (%)</b>			$\chi^2(2) = 15,092$	<b>0,001</b>
< 1 año	30a (75)	13b (32,5)		
1 año	9a (22,5)	21b (52,5)		
> 1 año	1a (2,5)	6b (15)		
<b>Frecuencia cepillado, n (%)</b>			$\chi^2(2) = 14,555$	<b>0,001</b>
1/día		1a (2,5)		
2/día	18a (45)	33b (82,5)		
3 o más/día	22a (55)	6b (15)		
<b>Higiene complementaria, n (%)</b>			$\chi^2(3) = 3,943$	0,268
Hilo dental	16 (40)	14 (35)		
Cepillo interdental	6 (15)	10 (25)		
Colutorio	13 (32,5)	15 (37,5)		
Otros	5 (12,5)	1 (2,5)		

a,b: comparaciones dos a dos (corrección de Bonferroni).

En los marcadores salivales (Tabla 4.7), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sanos y pacientes con enfermedad periodontal controlada.

**Tabla 4.7. Descriptivo y comparativo marcadores salivales entre pacientes sanos y pacientes con enfermedad periodontal controlada, ambos sin implantes.**

	Grupo, media (DT)		Diferencia medias	Prueba t- Student	
	SANOS+NoIMP	PERI+NoIMP		t(74)	p-valor
CUPRAC (mmol/L)	0,29 (0,25)	0,28 (0,17)	0,006	0,122	0,903
FRAP (mmol/L)	0,60 (0,61)	0,58 (0,39)	0,021	0,176	0,861
TEACH (mmol/L)	0,32 (0,26)	0,32 (0,18)	0,004	0,076	0,939
AOPP (μmol/L)	318,68 (308,81)	608,67 (1.088,45)	-289,984	-1,615	0,11
PT (mg/dL)	65,74 (46,82)	82,97 (54,15)	-17,224	-1,487	0,141

### **4.3 Pacientes sanos vs. Enfermedad periodontal controlada con implantes**

En las variables demográficas (Tabla 4.8), no se observaron diferencias entre ambos grupos.

**Tabla 4.8. Descriptivo y comparativo variables demográficas entre pacientes sanos y pacientes con enfermedad periodontal controlada, ambos con implantes.**

	Grupo		Prueba	p-valor
	SANOS+IMP	PERI+IMP		
<b>Género, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 0,228$	0,633
Hombre	12 (30)	14 (35)		
Mujer	28 (70)	26 (65)		
<b>Edad, media (DT)</b>	55,43 (15,80)	61,20 (11,77)	t(78) = -1,854	0,068
<b>Tratamiento médico, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 2,581$	0,108
No	28 (70)	21 (52,5)		
Sí	12 (30)	19 (47,5)		
<b>Consumo tabaco, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 1,978$	0,16
No	29 (72,5)	23 (57,5)		
Sí	11 (27,5)	17 (42,5)		
<b>Consumo alcohol, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 0,213$	0,644
No	26 (65)	24 (60)		
Sí	14 (35)	16 (40)		
<b>IMC, media (DT)</b>	24,92 (3,66)	24,47 (2,65)	t(78) = 0,633	0,528

En las variables clínicas (Tabla 4.9), el porcentaje de índice de placa O'Leary es significativamente inferior en los pacientes sanos que en los pacientes con enfermedad periodontal controlada.

**Tabla 4.9. Descriptivo y comparativo variables clínicas entre pacientes sanos y pacientes con enfermedad periodontal controlada, ambos con implantes.**

	Grupo		Prueba	p-valor
	SANOS+IMP	PERI+IMP		
<b>Nº obturaciones amalgama, mediana (RI)</b>	3 (0 - 7)	2 (0 - 7)	U = 731,5	0,496
<b>Nº coronas metal-cerámica, n (%)</b>			U = 787,5	0,883
0	28 (70)	27 (67,5)		
1	7 (17,5)	8 (20)		
2	3 (7,5)	5 (12,5)		
3	1 (2,5)			
4	1 (2,5)			
<b>Nº coronas zirconio, n (%)</b>			U = 800	1
0	40 (100)	40 (100)		
<b>Nº puentes metal-cerámica, n (%)</b>			U = 796,5	0,961
0	32 (80)	32 (80)		
1	5 (12,5)	4 (10)		
2	2 (5)	3 (7,5)		
3	1 (2,5)	1 (2,5)		
<b>Nº puentes zirconio sobre diente, n (%)</b>			U = 780	0,317
0	40 (100)	39 (97,5)		
1		1 (2,5)		
<b>% Índice placa O'LEARY, mediana (RI)</b>	12,5 (10,4 - 17,7)	16,3 (11,7 - 21,7)	U = 503,5	<b>0,037</b>
<b>Última visita dentista, n (%)</b>			$\chi^2(2) = 5,57$	0,062
< 1 año	12 (30)	22 (55)		
1 año	24 (60)	14 (35)		
> 1 año	4 (10)	4 (10)		
<b>Frecuencia cepillado, n (%)</b>			$\chi^2(2) = 1,04$	0,595
1/día		1 (2,5)		
2/día	27 (67,5)	27 (67,5)		
3 o más/día	13 (32,5)	12 (30)		
<b>Higiene complementaria, n (%)</b>			$\chi^2(3) = 4,36$	0,225
Hilo dental	10 (25)	5 (12,5)		
Cepillo interdental	15 (37,5)	24 (60)		
Colutorio	11 (27,5)	8 (20)		
Otros	4 (10)	3 (7,5)		

En los marcadores salivales (Tabla 4.10), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sanos y pacientes con enfermedad periodontal controlada.

**Tabla 4.10. Descriptivo y comparativo marcadores salivales entre pacientes sanos y pacientes con enfermedad periodontal controlada, ambos con implantes.**

	Grupo, media (DT)		Diferencia medias	Prueba t- Student	
	SANOS+IMP	PERI+IMP		t(77)	p-valor
CUPRAC (mmol/L)	0,27 (0,16)	0,30 (0,14)	-0,032	-0,936	0,352
FRAP (mmol/L)	0,57 (0,35)	0,60 (0,32)	-0,030	-0,394	0,695
TEACH (mmol/L)	0,31 (0,18)	0,32 (0,17)	-0,018	-0,451	0,653
AOPP (μmol/L)	331,85 (346,96)	531,97 (1.008,24)	-200,119	-1,186	0,239
PT (mg/dL)	66,33 (54,23)	74,49 (60,00)	-8,155	-0,634	0,528

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sanos y pacientes con enfermedad periodontal controlada en ninguna de las variables relacionadas con los implantes.

**Tabla 4.11. Descriptivo y comparativo variables de implantología entre pacientes sanos y pacientes con enfermedad periodontal controlada, ambos con implantes.**

	Grupo		Prueba	p-valor
	SANOS+IMP	PERI+IMP		
<b>Tipo conexión</b>				0,281*
Interna	119 (98,3)	115 (95,8)		
Externa	2 (1,7)	5 (4,2)		
<b>Pilar</b>			χ <sup>2</sup> (5) = 29,943	< 0,001
1	61 (50,4)	70 (58,3)		
2	23 (19)	31 (25,8)		
3	5 (4,1)	9 (7,5)		
4	2 (1,7)			
5	6 (5)	10 (8,3)		
6	24 (19,8)			
<b>Material implante</b>			χ <sup>2</sup> (1) = 1,411	0,235
Titanio	102 (84,3)	94 (78,3)		
Titanio+circonio	19 (15,7)	26 (21,7)		
<b>Tipo regeneración</b>			χ <sup>2</sup> (2) = 7,846	0,02
Ninguno	69a (57)	89b (74,2)		
ROG	45a (37,2)	27b (22,5)		
Elevación de seno	7a (5,8)	4a (3,3)		

<b>TIPO CONEXIÓN IMPLANTE-RPÓTESIS</b>				0,722*
Atornillada	118 (97,5)	116 (96,7)		
Cementada	3 (2,5)	4 (3,3)		
<b>FRACASOS PREVIOS IMPLANTES</b>			$\chi^2(1) = 0,055$	0,815
No	112 (92,6)	112 (93,3)		
Sí	9 (7,4)	8 (6,7)		
<b>Sondaje MV</b>			$\chi^2(5) = 1,542$	0,908
1	66 (54,5)	62 (51,7)		
2	44 (36,4)	45 (37,5)		
3	6 (5)	7 (5,8)		
4	1 (0,8)	3 (2,5)		
5	2 (1,7)	1 (0,8)		
6	2 (1,7)	2 (1,7)		
<b>Sondaje VM</b>			$\chi^2(4) = 4,483$	0,345
1	80 (66,1)	74 (61,7)		
2	32 (26,4)	37 (30,8)		
3	5 (4,1)	6 (5)		
4	4 (3,3)	1 (0,8)		
6	()	2 (1,7)		
<b>Sondaje LM/PM</b>			$\chi^2(5) = 4,086$	0,537
1	75 (62)	64 (53,3)		
2	39 (32,2)	46 (38,3)		
4	3 (2,5)	5 (4,2)		
6	4 (3,3)	3 (2,5)		
7	()	1 (0,8)		
<b>Sondaje DL/PL</b>			$\chi^2(6) = 15,807$	<b>0,015</b>
1	61a (50,4)	44b (36,7)		
2	50a (41,3)	62a (51,7)		
3	3a (2,5)	8a (6,7)		
4	7a (5,8)	1b (0,8)		
5		3a (2,5)		
6		1a (0,8)		
7		1a (0,8)		
<b>Sangrado sondaje implante</b>			$\chi^2(1) = 0,334$	0,564
No	114 (94,2)	115 (95,8)		
Sí	7 (5,8)	5 (4,2)		
<b>Inflamación periimplantaria</b>				0,281
No	119 (98,3)	115 (95,8)		
Sí	2 (1,7)	5 (4,2)		

a,b: comparaciones dos a dos (corrección de Bonferroni). \* Prueba exacta de Fisher

**Tabla 4.12. Descriptivo y comparativo variables de implantología entre pacientes sanos y pacientes con enfermedad periodontal controlada, ambos con implantes.**

	Grupo		Prueba	p-valor
	SANOS+IMP	PERI+IMP		
<b>Insatisfacción alimentación</b>				0,241*
Nunca	37 (92,5)	40 (100)		
Rara vez	3 (7,5)			
<b>Interrupción comidas</b>				
Nunca	39 (97,5)	39 (97,5)		
Rara vez	1 (2,5)	1 (2,5)		
<b>Tensión/ansiedad</b>				
Nunca	40 (100)	40 (100)		
<b>Vergüenza/lástima</b>				1*
Nunca	40 (100)	39 (97,5)		
Rara vez		1 (2,5)		
<b>Susceptibilidad/irritabilidad</b>				1*
Nunca	39 (97,5)	40 (100)		
Rara vez	1 (2,5)			
<b>Alteración tareas</b>				1*
Nunca	40 (100)	39 (97,5)		
Rara vez		1 (2,5)		
<b>Sensación vida menos satisfactoria</b>				1*
Nunca	40 (100)	39 (97,5)		
Rara vez		1 (2,5)		
<b>Incapacidad vida normal</b>				
Nunca	40 (100)	40 (100)		
<b>Necesidad de tratamiento</b>				
Sí	40 (100)	40 (100)		

\* Prueba exacta de Fisher

La satisfacción estética y masticatoria fue significativamente superior en los pacientes sanos que en los pacientes con enfermedad periodontal controlada. Por el contrario, que la media de profundidad de sondaje y del nivel de inserción fue significativamente inferior en los pacientes sanos que en los pacientes con enfermedad periodontal controlada. En la Tabla 4.13 se muestra el descriptivo y comparativo de las variables entre los grupos.

**Tabla 4.13. Descriptivo y comparativo variables de implantología entre pacientes sanos y pacientes con enfermedad periodontal controlada, ambos con implantes (3).**

	Grupo, media (DT)		Diferencia medias	Prueba t- Student	
	SANOS+IMP	PERI+IMP		t(78)	p-valor
Anchura (mm)	3,96 (0,28)	3,85 (0,41)	0,108	1,366	0,176
Longitud (mm)	10,49 (1,00)	10,24 (1,42)	0,250	0,91	0,366
Satisfacción global	9,23 (0,80)	8,80 (1,16)	0,425	1,908	0,06
Satisfacción estética	9,15 (0,74)	8,53 (1,15)	0,625	2,888	<b>0,005</b>
Satisfacción masticatoria	9,98 (1,56)	9,35 (1,15)	0,625	2,042	<b>0,044</b>
Media profundidad sondaje	3,94 (0,54)	5,14 (0,76)	-1,198	-8,15	<b>&lt; 0,001</b>
Media nivel de inserción	4,27 (0,57)	5,57 (0,96)	-1,301	-7,334	<b>&lt; 0,001</b>
Puntuación OHIP	1,45 (2,52)	2,17 (3,43)	-0,725	-1,076	0,285

#### **4.4 Pacientes con enfermedad periodontal controlada sin implantes vs. con implantes**

En las variables demográficas (Tabla 4.14), no se observaron diferencias entre ambos grupos.

**Tabla 4.14. Descriptivo y comparativo variables demográficas entre pacientes con enfermedad periodontal controlada sin y con implantes.**

	Grupo		Prueba	p-valor
	PERI+NoIMP	PERI+IMP		
<b>Género, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 0,83$	0,361
Hombre	18 (45)	14 (35)		
Mujer	22 (55)	26 (65)		
<b>Edad, media (DT)</b>			$\chi^2(1) = 1,29$	0,256
<b>Tratamiento médico, n (%)</b>	26 (65)	21 (52,5)		
No	14 (35)	19 (47,5)		
Sí			$\chi^2(1) = 0,21$	0,648
<b>Consumo tabaco, n (%)</b>	25 (62,5)	23 (57,5)		
No	15 (37,5)	17 (42,5)		
Sí			$\chi^2(1) = 0,21$	0,644
<b>Consumo alcohol, n (%)</b>	26 (65)	24 (60)		
No	14 (35)	16 (40)		
Sí	57,23 (15,27)	61,20 (11,77)	t(78) = -1,30	0,196
<b>IMC, media (DT)</b>	24,83 (4,29)	24,47 (2,65)	t(78) = 0,45	0,653

En las variables clínicas (Tabla 4.15), el número de obturaciones de amalgama en los pacientes con periodontitis sin implantes fue significativamente inferior al de pacientes con periodontitis con implantes. Con respecto al uso de higiene complementaria, los pacientes sin implantes usan más el hilo dental mientras que los cepillos interdentaes son más usados por los pacientes con implantes.

**Tabla 4.15. Descriptivo y comparativo variables clínicas entre pacientes con enfermedad periodontal controlada sin y con implantes.**

	Grupo		Prueba	p-valor
	PERI+NoIMP	PERI+IMP		
<b>Nº obturaciones amalgama, mediana (RI)</b>	0 (0 - 0)	2 (0 - 7)	U = 456	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Nº coronas metal-cerámica, n (%)</b>			U = 796,5	0,967
0	28 (70)	27 (67,5)		
1	6 (15)	8 (20)		
2	3 (7,5)	5 (12,5)		
3	1 (2,5)			
4	1 (2,5)			
5	1 (2,5)			
<b>Nº coronas zirconio, n (%)</b>				
0	40 (100)	40 (100)	U = 800	1
<b>Nº puentes metal-cerámica, n (%)</b>			U = 737	0,345
0	35 (87,5)	32 (80)		
1	3 (7,5)	4 (10)		
2	2 (5)	3 (7,5)		
3	1 (0)	1 (2,5)		
<b>Nº puentes zirconio sobre diente, n (%)</b>			U = 780	0,559
0	38 (95)	39 (97,5)		
1	2 (5)	1 (2,5)		
<b>% Índice placa O'LEARY, mediana (RI)</b>	17,8 (11,3 - 24,55)	16,3 (11,65 - 21,65)	U = 767	0,751
<b>Última visita dentista, n (%)</b>			$\chi^2(2) = 4,11$	0,128
< 1 año	13 (32,5)	22 (55)		
1 año	21 (52,5)	14 (35)		
> 1 año	6 (15)	4 (10)		
<b>Frecuencia cepillado, n (%)</b>			$\chi^2(1) = 2,6$	0,107
1/día				
2/día	33 (84,6)	27 (69,2)		
3 o más/día	6 (15,4)	12 (30,8)		
<b>Higiene complementaria, n (%)</b>			$\chi^2(3) = 13,16$	<b>0,004</b>
Hilo dental	14a (35)	5b (12,5)		
Cepillo interdental	10a (25)	24b (60)		
Colutorio	15a (37,5)	8a (20)		
Otros	1a (2,5)	3a (7,5)		

a,b: comparaciones dos a dos (corrección de Bonferroni).

Con respecto a las variables periodontales (Tabla 4.16), el porcentaje de pacientes en estadio I de periodontitis fue significativamente superior en los pacientes con implantes (42,5%) que en los pacientes sin implantes (7,5%). En el sangrado, el porcentaje de pacientes sin implantes que tienen sangrado (50%) fue significativamente superior al porcentaje de pacientes con implantes (17,5%).

**Tabla 4.16. Descriptivo y comparativo variables periodontales entre pacientes con enfermedad periodontal controlada sin y con implantes**

	Grupo, n (%)		Prueba	p-valor
	PERI+NoIMP	PERI+IMP		
<b>Estadio periodontitis</b>			$\chi^2(2) = 13,47$	<b>0,001</b>
I	3a (7,5)	17b (42,5)		
II	21a (52,5)	15a (37,5)		
III	16a (40)	8a (20)		
IV				
<b>Extensión periodontitis</b>			$\chi^2(1) = 0,67$	0,412
Ninguna				
Localizada	7 (17,5)	10 (25)		
Generalizada	33 (82,5)	30 (75)		
<b>Sangrado</b>			$\chi^2(1) = 9,45$	<b>0,002</b>
No	20 (50)	33 (82,5)		
Sí	20 (50)	7 (17,5)		
<b>Dolor</b>			$\chi^2(1) = 1,01$	1*
No	40 (100)	39 (97,5)		
Sí		1 (2,5)		
<b>Movilidad</b>			$\chi^2(1) = 3,12$	0,241*
No	40 (100)	37 (92,5)		
Sí		3 (7,5)		

a,b: comparaciones dos a dos (corrección de Bonferroni). \* Prueba exacta de Fisher

En los marcadores salivales (Tabla 4.17), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con enfermedad periodontal controlada sin y con implantes.

**Tabla 4.17. Descriptivo y comparativo marcadores salivales entre pacientes con enfermedad periodontal controlada sin y con implantes.**

	Grupo		Diferencia <i>medias</i>	Prueba t- Student	
	PERI+NoIMP	PERI+IMP		t(153)	p-valor
CUPRAC (mmol/L)	0,283 (0,172)	0,304 (0,145)	-0,021	-0,574	0,568
FRAP (mmol/L)	0,579 (0,385)	0,603 (0,318)	-0,024	-0,293	0,77
TEACH (mmol/L)	0,318 (0,182)	0,324 (0,167)	-0,006	-0,152	0,88
AOPP (μmol/L)	608,667 (1.088,452)	531,972 (1.008,241)	76,695	0,317	0,752
PT (mg/dL)	82,966 (54,153)	74,486 (60,000)	8,480	0,641	0,524

5.

Para determinar el efecto de las variables demográficas, clínicas y los marcadores salivales en el curso de la periodontitis, se realizaron modelos de regresión logística a nivel univariante y multivariante (se introducen en el modelo las variables que resultan estadísticamente significativas en el univariante). En la Tabla 4.18 se muestra el descriptivo de las variables introducidas en los modelos y en la Tabla 4.19 los resultados de los modelos de regresión a nivel univariante y multivariante.

**Tabla 4.18. Descriptivo variables demográficas, clínicas y los marcadores salivales introducidas en los modelos.**

	Grupo	
	Sanos	Enfermos
<b>Género, n (%)</b>		
Hombre	29 (47,5)	32 (52,5)
Mujer	51 (51,5)	48 (48,5)
<b>Edad, media (DT)</b>	46,14 (17,9)	59,21 (13,69)
<b>Tratamiento médico, n (%)</b>		
No	64 (57,7)	47 (42,3)
Sí	16 (32,7)	33 (67,3)
<b>Consumo tabaco, n (%)</b>		
No	62 (56,4)	48 (43,6)
Sí	18 (36)	32 (64)
<b>Consumo alcohol, n (%)</b>		
No	57 (53,3)	50 (46,7)
Sí	23 (43,4)	30 (56,6)
<b>Índice masa corporal, media (DT)</b>	24,25 (3,42)	24,64 (3,54)
<b>% índice de placa O'LEARY, media (DT)</b>	11,51 (5,75)	18,08 (8,62)
<b>Frecuencia cepillado, n (%)</b>		
2/día	45 (42,9)	60 (57,1)
3 o más/día	35 (66)	18 (34)

<b>Sangrado, n (%)</b>		
No	80 (60,2)	53 (39,8)
Sí		27 (100)
<b>CUPRAC (mmol/L) , media (DT)</b>	0,28 (0,21)	0,29 (0,16)
<b>FRAP (mmol/L), media (DT)</b>	0,59 (0,5)	0,59 (0,35)
<b>TEACH (mmol/L), media (DT)</b>	0,31 (0,22)	0,32 (0,17)
<b>AOPP (µmol/L), media (DT)</b>	325,27 (326,42)	568,79 (1041,08)
<b>PT (mg/dL), media (DT)</b>	66,04 (50,34)	78,56 (57,04)

A nivel univariante, las variables demográficas que mostraron efecto significativo fueron la edad (a medida que aumenta la edad del paciente aumenta la probabilidad de periodontitis), el tratamiento médico (los pacientes con tratamiento médico tienen 2,81 veces más probabilidad de periodontitis que los pacientes sin tratamiento médico) y el tabaco (los fumadores tienen 2,31 veces más probabilidad de periodontitis que los no fumadores). Con respecto a las clínicas mostraron efecto significativo el porcentaje de índice de placa O'Leary (a medida que aumenta el porcentaje de placa aumenta la probabilidad de periodontitis) y la frecuencia de cepillado (los que se cepilla 3 o más veces al día tienen 2.56 veces (1/0,39) más probabilidad de no tener periodontitis que los que lo hacen 2 veces al día).

A nivel multivariante, mantienen el efecto significativo la edad (a medida que aumenta la edad del paciente aumenta la probabilidad de periodontitis) y el tabaco (los fumadores tienen 2,87 veces más probabilidad de periodontitis que los no fumadores).

**Tabla 4.19. Efecto de las variables demográficas, clínicas y los marcadores salivales en el curso de la periodontitis**

	Regresión logística univariante		Regresión logística multivariante	
	OR (IC 95%)	p-valor	OR (IC 95%)	p-valor
<b>Género</b>				
Hombre		1		
Mujer	0,85 (0,45 - 1,62)	0,625		
<b>Edad</b>	2,05 (1,83 - 4,97)	< 0,001	2,03 (1,72 - 4,86)	< 0,001
<b>Tratamiento médico</b>				
No		1		1
Sí	2,81 (1,39 - 5,69)	0,004	1,24 (0,45 - 3,43)	0,682
<b>Consumo tabaco</b>				
No		1		
Sí	2,30 (1,15 - 4,58)	0,018	2,87 (1,18 - 6,95)	0,02
<b>Consumo alcohol</b>				
No		1		
Sí	1,49 (0,77 - 2,89)	0,241		
<b>Índice masa corporal</b>	1,03 (0,95 - 1,13)	0,473		

<b>% índice de placa O'LEARY</b>	1,95 (1,18 - 3,22)	<b>&lt; 0,001</b>	1,07 (0,99 - 1,15)	0,094
<b>Frecuencia cepillado</b>				
2/día	1		1	
3 o más/día	0,39 (0,19 - 0,77)	<b>0,007</b>	0,86 (0,35 - 2,10)	0,732
<b>Sangrado</b>				
No				
Sí				
<b>CUPRAC (mmol/L)</b>	1,48 (0,27 - 8,25)	0,655		
<b>FRAP (mmol/L)</b>	1,03 (0,49 - 2,14)	0,943		
<b>TEACH (mmol/L)</b>	1,20 (0,24 - 5,89)	0,827		
<b>AOPP (μmol/L)</b>	1,00 (1,00 - 1,00)	0,099		
<b>PT (mg/dL)</b>	1,00 (1,00 - 1,01)	0,151		

---

# DISCUSIÓN

## 5 DISCUSIÓN

Nuestro trabajo evaluó los marcadores salivales de un total de 160 pacientes, siendo un número de muestra suficiente ya que existen pocos artículos con un tamaño muestral similar que analicen los mismos marcadores salivales que los analizados en nuestro trabajo en pacientes periodontales y/o con implantes dentales. Por ejemplo, Su y colaboradores (65) analizaron la saliva de 292 pacientes (58 periodontales y 234 sanos) para averiguar la oxidación del ADN, lípidos y proteínas. Para ello se midieron los niveles de 8-OHdG (daño de radicales hidroxilo del ADN), 8-epi-PGF2alfa (peroxidación lipídica), contenido de proteínas carboxilo (oxidación proteica) y TAC (capacidad antioxidante total). Romero y colaboradores (50) analizaron la fosfatasa alcalina, prostaglandinas E2 y lisozimas salivales de 31 pacientes periodontales. Rawdhah y colaboradores (66) midieron las concentraciones de proteínas totales y la cantidad de LDH o lactato deshidrogenasa, que reflejan de manera directamente proporcional la cantidad de células dañadas o muertas, en un total de 145 pacientes (20 sanos, 50 con gingivitis y 75 periodontales). En el artículo de Zin y colaboradores (67) también se evaluaron las proteínas totales de un total de 113 pacientes (39 sanos, 39 con gingivitis y 35 periodontales). Banasová y colaboradores (68) analizaron la saliva de 42 pacientes (23 sanos y 19 periodontales) midiendo las TBARS o sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico como marcador de la peroxidación lipídica, productos avanzados de oxidación proteica (AOPP) como marcador de la oxidación de proteínas, productos finales de glucosilación avanzada (AGE) como marcador del estrés carboxílico, que se encuentra estrechamente relacionado con el estrés oxidativo, capacidad antioxidante total (TAC) y capacidad reductora férrica antioxidante (FRAP). Sánchez-Villamil y colaboradores (69) reunieron un total de 101 pacientes (87 pacientes con periodontitis crónica y 14 pacientes con gingivitis como grupo control) a los que se les tomaron registros de saliva y tiras subgingivales para determinar la capacidad antioxidante total mediante el ensayo CUPRAC, el MDA para la peroxidación lipídica y la detección e identificación de bacterias y virus mediante técnicas PCR o aislamiento del ADN. Celencová y colaboradores (70) analizaron la saliva de un total de 204 pacientes y analizaron marcadores como la TBARS o sustancias reactivas a ácido tiobarbitúrico (peroxidación lipídica), AOPP, AGE y TAC. Kamodyová y colaboradores en 2013 (44) reunieron únicamente un total de 19 pacientes para estudiar los efectos del cepillado y de la vitamina C en marcadores salivales como la AOPP, TBARS, AGE, FRAP y TAC. Kamodyová y colaboradores en 2015 (43) reunieron a 32 pacientes para evaluar los efectos de la contaminación con sangre en las muestras de saliva y su influencia en marcadores como los AOPP, AGE, FRAP y TAC.

Todos los artículos anteriores analizan algunos de los marcadores salivales utilizados en nuestro estudio en casos de pacientes con enfermedad periodontal. En los artículos referidos a la periimplantitis o al efecto general de los implantes dentales se estudian marcadores salivales diferentes a los que se han usado en nuestro trabajo.

Sánchez-Siles y colaboradores (71) evaluaron el estrés oxidativo en 70 pacientes con implantes dentales mediante el marcador salival del malondialdehído y de la mieloperoxidasa. Martins Gomes y colaboradores (72) evaluaron marcadores como la IL-1 $\beta$ , IL-10, RANK, OPG, MMP-2, TG- $\beta$  and TNF- $\alpha$  en un total de 80 pacientes con mucositis periimplantaria en ausencia o presencia de terapia de mantenimiento periimplantario o periodontal con seguimiento de 5 años. Pietropaoli y colaboradores (73) analizaron marcadores de saliva como TBARS y AGEs en implantes fracasados de únicamente 5 pacientes. Mousavi Jazi y colaboradores (74) evaluaron los niveles de malondialdehído, superóxido dismutasa y la capacidad antioxidante total en el

fluido crevicular en pacientes con implantes dentales. De los 50 implantes estudiados en un total de 31 pacientes, 24 mostraron signos de inflamación y 26 tenían tejidos periimplantarios sanos. Liskmann y colaboradores (15) evaluaron la capacidad antioxidante total y los niveles de ácido úrico y ascorbato, que son los principales agentes antioxidantes de la saliva, en un total de 30 pacientes (18 pacientes con implantes sanos y 12 con algún implante con periimplantitis). Tatarakis y colaboradores (75) hicieron un seguimiento a 32 pacientes con implantes dentales con/sin diabetes evaluando factores clínicos, microbiológicos, psicosociales y marcadores salivales. Guo y colaboradores (36) evaluaron el estrés oxidativo y los productos finales de la glicación avanzada en 3 grupos diferentes con 10 pacientes cada grupo (total 30 pacientes): pacientes con enfermedad periodontal, periimplantitis y controles sanos.

En nuestro estudio utilizamos la última clasificación periodontal actualizada en 2017 de la Federación Europea de Periodontología (EFP) y la Academia Americana de Periodontología (AAP). En la literatura existe una gran variedad de clasificaciones utilizados para asignar a los pacientes periodontales y sanos en los grupos correspondientes. Por ejemplo, Su y cols. (65) se utilizó el CPITN combinado con los niveles de placa, Rawdhah y cols. (66) utilizaron el índice periodontal básico (IPB), Zin y cols. (67) utilizaron parámetros clínicos como el índice de sangrado papilar, índice gingival, profundidad de sondaje y nivel de inserción clínica, Banasová y cols. (68) usaron la profundidad de sondaje, índice de placa, índice de sangrado del surco, nivel inserción clínica y sangrado al sondaje y Sánchez-Villamil y cols. (69) utilizaron la clasificación de la Academia Americana de Periodontología y Centros de Control y Prevención de Enfermedades.

Todas las muestras salivales de nuestro estudio se tomaron los mismos días y entre unas franjas horarias concretas de la mañana coincidiendo Su y cols. (65) que destacaron la importancia de la toma de las muestras de saliva de manera estandarizada entre las 09:00 y las 12:00 de la mañana para minimizar fluctuaciones temporales en la homeostasis de la saliva.

La edad media de los pacientes con periodontitis (57,2 años) fue significativamente mayor a la de los pacientes sanos (36,9 años) coincidiendo los resultados de Sánchez-Villamil y cols. (69) y Rawdhah y cols. (66). Tanto los niveles de proteínas totales como de LDH se encontraron elevadas de manera significativa en los pacientes de edad más avanzada. (66). Destacaron los cambios por la edad en las glándulas salivales, composición salival, flujo de la saliva y flora microbiana como factores potenciales que afecta a los niveles de proteínas totales. (66)(76). Banasová y cols. (68) seleccionaban pacientes con edades similares para evitar el sesgo de la edad, ya que Celecová y cols. (70) Y Tóthová y cols. (77) afirmaron que la edad es un factor significativo en cuanto a la variabilidad de marcadores de estrés oxidativo en saliva. La literatura coincide con nuestros resultados de que a mayor edad existe también un aumento en la probabilidad de padecer enfermedad periodontal.

El porcentaje de pacientes sanos con tratamiento médico (10%) fue significativamente inferior al de los pacientes con periodontitis (22,5%). Esto se traduce a que los pacientes que presentaban algún tipo de tratamiento médico tenían un 2,81 más probabilidades de sufrir algún grado de enfermedad periodontal. Existe evidencia de que la periodontitis podría estar relacionada con procesos neurodegenerativos y/o cursar de manera concomitante con otras enfermedades sistémicas. (78)

En nuestro estudio, de las 160 muestras salivales, se excluyeron un total de 5 muestras por exceso de moco. En caso de una muestra salival dudosa es importante descartarla, o bien, repetir la muestra. Kamodyová y colaboradores (43) observaron que la presencia de 1% de

sangre en las muestras de saliva produce unas variaciones significativas en los marcadores salivales tanto de estrés oxidativo como de actividad antioxidante. Las muestras contaminadas con sangre se identifican con claridad por lo que se pueden excluir fácilmente del estudio. En los casos de contaminación, los valores de AOPP se encuentran incrementados por la presencia de hematíes y hemoglobina en saliva. Los valores de AGE, FRAP y TAC se encontraron disminuidos (43).

Nuestros resultados muestran un consumo de tabaco significativamente mayor en pacientes con periodontitis (37,5%) con respecto a pacientes sanos fumadores (17,5%). Es decir, los pacientes fumadores presentaban un 2,31 de mayor probabilidad a sufrir enfermedad periodontal. En nuestro estudio decidimos incluir a los pacientes fumadores pero Su y cols. (65) excluyeron a los pacientes fumadores ya que numerosos marcadores salivales se ven influenciados por el tabaco, especialmente el 8-OHdG. El tabaco además de ser el mayor factor de riesgo de la enfermedad periodontal, también es un determinante en el contenido carboxílico de la saliva. El cianuro de hidrógeno del tabaco fomenta la pérdida de la actividad peroxidasa y mieloperoxidasa salival generando cúmulos de peróxido de hidrógeno y proteínas carboxilo en la cavidad oral. (65) (79)

Los pacientes con enfermedad periodontal presentaban un mayor número de tratamientos orales realizados con respecto a pacientes sanos. También presentaban valores del índice de placa de O`Leary significativamente mayores comparado con los pacientes sanos. Los pacientes sanos acudían de manera más frecuente al dentista y se cepillaban mayor número de veces con respecto a los pacientes con periodontitis, presentando diferencias significativas. Por lo tanto, a mayor nivel de placa bacteriana, mayor probabilidad de presentar enfermedad periodontal. Estos resultados están muy reflejados en la literatura actual en el que el nivel de higiene en este tipo de pacientes con problemas periodontales se ve dificultada con la presencia de defectos óseos subgingivales, mayor dimensión de troneras o espacios interdientales y, generalmente un mayor número de superficies donde pueden asentarse las bacterias. Este hecho conlleva en muchas ocasiones a la necesidad de rehabilitaciones como coronas o puentes para mejorar el confort y calidad de vida de los pacientes. (80) (81)

Los pacientes sanos presentaban una satisfacción estética y masticatoria significativamente mejor comparada con los pacientes con enfermedad periodontal. Esto indica que los pacientes sanos presentaban mejor calidad de vida con respecto a los pacientes con enfermedad periodontal. La enfermedad periodontal cursa con pérdida ósea y blanda de los tejidos peridentarios. Las recesiones del nivel de encía original y la pérdida de las papilas interdientarias ocasionan importantes problemas estéticos para los pacientes. Estos pacientes deben recurrir a la cirugía periodontal, cirugía mucogingival y/o la rehabilitación protésica para compensar la pérdida de los tejidos y mejorar la estética. Al producirse una afectación a nivel del tejido duro peridentario conduce también a cierto grado de movilidad dentaria que resulta en problemas masticatorios para el paciente. (82) (83)

Rawdhah y colaboradores (66) afirman que el uso de técnicas colorimétricas destaca por su versatilidad, capacidades cuantitativas, rapidez, bajo coste y facilidad de uso. Aunque en su caso la sensibilidad del LDH como test diagnóstico haya sido del 72% y la de proteínas totales un 78% existen una serie de limitaciones citados por Hosseini y cols. (84) como varianzas en los niveles de sensibilidad, confusión a la hora de analizar los colores resultantes y errores potenciales por interposición de otros materiales con colores similares.

En el presente estudio tanto, al comparar los pacientes sanos con implantes con los pacientes con enfermedad periodontal e implantes, como, al comparar todos los pacientes sanos con los pacientes periodontales, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los marcadores salivales estudiados.

En la literatura, por ejemplo, Su y cols. (65) encontraron un aumento significativo en todos los marcadores salivales (8-OHdG, 8-epi-PGF2alfa, proteínas carboxilo y TAC) en pacientes periodontales comparados con pacientes con sanos. Se realizaron también técnicas proteómicas en las que se observaron alteraciones en las proteínas nativas y oxidadas en la saliva de los pacientes periodontales.

El aumento en la capacidad antioxidante total en el grupo periodontal podría reflejar un método compensatorio de las defensas antioxidantes al daño oxidativo en este tipo de patologías. (65) (69)

En cambio Banasovà y cols. (68) y Brock y cols. (85) se muestra una reducción en la capacidad antioxidante total en los pacientes con periodontitis. En estos casos la recogida de saliva se llevó a cabo en dos momentos del día diferentes pudiendo alterar los resultados obtenidos junto a otros factores como el método de recogida salival o factores como la ingesta de antioxidantes y cepillado dental.

Kamodyová y cols. (44) también tomaron las muestras salivales en diferentes momentos temporales del día encontrando diferencias en los niveles de AGE y FRAP. Afirmaron que el cepillado y la administración de vitamina C disminuyen el estrés carboxílico y aumentan el estado antioxidativo.

En el trabajo de Shaila y colaboradores (86) relacionaron el aumento en las proteínas totales como resultado de la inflamación y respuesta autoinmune que ocurre en los tejidos periodontales. Coinciden con estos resultados también los artículos de Wakde y cols. (87), Karthiaga y cols. (88) y Kejriwal y cols. (89) aunque los resultados varían mucho entre ellos seguramente por diferencias en las técnicas de detección de proteínas, diferencias raciales, variaciones genéticas en glándulas salivales y variaciones en los agentes reactivos utilizados. De la misma manera Zin y cols. (67) observó que las concentraciones de proteínas totales aumentaban de manera creciente entre los pacientes sanos, pacientes con gingivitis y pacientes con periodontitis respaldando las ideas de Shaila y cols. (86) de que a mayor inflamación y destrucción en los tejidos supone un mayor aumento en las concentraciones de proteínas totales.

Los niveles de proteínas totales se deben a un aumento de la síntesis y secreción a nivel glandular. En los estadios inflamatorios de la enfermedad periodontal se produce un proceso inflamatorio que provoca la liberación de inmunoglobulinas y enzimas salivales como la beta-glucuronidasa, asparatato aminotransferasa y fosfatasa alcalina. Este aumento también puede deberse a una infiltración de proteínas plasmáticas a la saliva como respuesta individual de las glándulas salivales a causa de la inflamación del tejido blando y así promover la síntesis y secreción de proteínas acinares específicas para mejorar el sistema defensivo oral. Las concentraciones de proteínas totales están asociadas con parámetros clínicos de la gingivitis/periodontitis y que además pueden reflejar la inflamación gingival, formación de bolsas periodontales y severidad de la patología periodontal. (67)

Banasovà y cols. (68) obtuvieron niveles de TBARS significativamente mayores en hombres con periodontitis en comparación con hombres del grupo control (192%). Se obtuvieron resultados

similares en mujeres pero no fueron significativos. Los niveles de AOPP y AGE no fueron significativos entre los grupos. Los resultados de TAC y FRAP fueron disminuidos en mujeres con periodontitis (54%) en comparación con mujeres del grupo control. No se registraron diferencias significativas en el número total de bacterias ni en la cantidad de ADN. El ADN del grupo control presentaba mayor integridad con respecto al grupo periodontal, pero no se encontraron diferencias significativas. Encontraron diferencias significativas en la capacidad antioxidante entre hombres y mujeres aunque presenta limitaciones por el bajo número de pacientes.

Sánchez-Villamil y cols. (69) observaron que los patógenos más prevalentes en los casos de periodontitis fueron el *A.actinomycescomitans* y la *P. gingivalis* pero no se encontró una correlación positiva entre estos patógenos y la capacidad antioxidante total o los niveles de MDA.

Romero y colaboradores (50) describieron un aumento en las proteínas totales en la mayoría (22 pacientes de los 31 en total) de los pacientes con enfermedad periodontal. En cambio en el caso de la fosfatasa alcalina la mayoría de los pacientes estuvieron dentro de un rango normal (18 pacientes de los 31 en total). La actividad enzimática de las prostaglandinas presentaba un aumento en prácticamente la totalidad de los pacientes (30 pacientes de los 31 en total). No encontraron diferencias significativas en cuanto a las lisozimas. Estos resultados podrían aclarar también los obtenidos en nuestro estudio ya que en el caso de Romero y cols. únicamente evaluaron a 31 pacientes periodontales y se pueden observar diferencias entre los marcadores salivales de unos pacientes con periodontitis de otros. No describe si los pacientes fueron sometidos previamente a tratamientos periodontales o estaban en un programa de mantenimiento periodontal pero puede ser que de todos los pacientes evaluados, algunos presentaban un estado de la enfermedad más agudo que otros.

En el caso de nuestro estudio, todos los pacientes con enfermedad periodontal fueron pacientes con tratamiento periodontal previo y dentro del programa de mantenimiento periodontal regulado. Es decir, presentaban una enfermedad periodontal controlada y tratada, y es por ello que, al no encontrarse en una fase aguda o descontrolada de la enfermedad, no se encontraron diferencias significativas en los marcadores salivales con respecto a los pacientes sanos.

Existen numerosas evidencias en la literatura que describen la reducción de los marcadores salivales de estrés oxidativo tras un tratamiento periodontal, por ejemplo Dede y cols. (90) obtienen una disminución significativa de los niveles de 8-OHdG en los pacientes con periodontitis crónica tras un tratamiento periodontal inicial. Guentsch y cols. (91) concluyeron en su artículo que una terapia periodontal realizada de manera adecuada tiene efecto regulador en los niveles de estrés oxidativo medido por marcadores de MDA y GSHPx. No encontraron diferencias en la capacidad antioxidante por lo que sugieren potenciarlo mediante otra vía. En cambio, Wei y cols. (92) afirman que las terapias no quirúrgicas pueden restaurar y controlar la capacidad antioxidante de los pacientes de manera local y sistémica al modificar los niveles de marcadores salivales de estrés oxidativo como malondialdehído (MDA), capacidad oxidante total (TOS) y superóxido dismutasa (SOD). Karim y colaboradores (93) también observaron que la reducción de la respuesta inflamatoria tras la terapia periodontal mejora la capacidad antioxidante medida tanto en saliva como en el fluido crevicular gingival. Novakovic y cols. (94) observaron mejoría significativa en los niveles de capacidad antioxidante total, albúminas, ácido úrico, superóxido dismutasa y glutatión

peroxidasa. Todos estos resultados coinciden también con los resultados de Hendek y cols. (95)

En este estudio se analizaron un total de 241 implantes, al igual que lo que pasaba con los pacientes con periodontitis, todos los implantes estaban dentro de un régimen de mantenimientos periódicos.

Pietropaoli y cols. (73) afirmaron que el estrés oxidativo sí podría estar involucrado en la etiología de la periimplantitis aunque en este caso los implantes evaluados fueron implantes fracasados.

Liskmann y cols. (15) Observaron que estos marcadores se encontraban significativamente disminuidos en los pacientes con periimplantitis indicando la presencia de estrés oxidativo en estos casos. Las muestras de saliva se tomaron con saliva estimulada, al contrario que en nuestro estudio, no se especifica si la periimplantitis fue tratada o no previamente ni tampoco se especifican las indicaciones a los pacientes antes de la toma de las muestras salivales (efecto modificador). Resultados similares obtuvieron Guo y cols. (36) que describieron un aumento significativo en el estrés oxidativo y los niveles de productos finales de glicación avanzada en los pacientes con periodontitis crónica y periimplantitis comparado con pacientes sanos, correspondiendo los niveles más altos a la enfermedad periodontal. En su estudio presentan únicamente un total de 30 pacientes en total (10 en cada grupo) y falta información acerca del método de recolección y manipulación de las muestras.

Coincidiendo con nuestros resultados, Sánchez-Siles y cols (71) no encontraron diferencias significativas entre los pacientes con periimplantitis y los pacientes con implantes sanos sugiriendo que la periimplantitis puede no estar involucrado en los procesos patológicos sistémicos asociados a la periodontitis. La periimplantitis que no cursa con enfermedad periodontal no presenta un aumento en el estrés oxidativo. Mousavi Jazi y colaboradores (74) tampoco encontraron diferencias significativas en los marcadores salivales de los implantes con mucositis o periimplantitis frente a los implantes sanos. Martins Gomes y cols. (72) Observaron que los pacientes que se sometían de manera regular a mantenimiento periodontal y de los implantes tenían menos probabilidades de tener periimplantitis en comparación al grupo de pacientes sin ningún tipo de terapia de mantenimiento. Tatarakis y colaboradores (75) Llegaron a la conclusión de que todos estos parámetros evaluados en los pacientes con implantes y diabetes tipo 2 son muy similares a pacientes sanos con implantes siempre y cuando se encuentren bajo un control metabólico y terapia regular de mantenimiento.

## **Limitaciones del estudio**

Esta investigación se ha centrado en el estudio de los biomarcadores de estrés oxidativo, sin embargo debemos considerar algunas limitaciones: en primer lugar se trata de un estudio transversal, para el cual se registraron y analizaron las muestras en un momento determinado por lo que son importantes los estudios de seguimiento en diferentes periodos de tiempo. Por otro lado los pacientes que participaron en el estudio presentaban un estado controlado de la enfermedad periodontal siendo más difícil de discriminar

## **Propuestas del futuro y aplicabilidad clínica**

La saliva es un fluido no invasivo y accesible que se ha convertido en una herramienta de diagnóstico con un potencial de desarrollo que debemos seguir investigando para poder centrar e identificar biomarcadores precoces que sean cuantificables que puedan reflejar y monitorizar el estado oral. También es una herramienta que podría aplicarse para monitorizar y valorar los posibles efectos en los marcadores salivales de los diferentes tratamientos. La investigación de la saliva abre nuevas vías de desarrollo para la detección precoz de enfermedades. Pueden utilizarse análisis más específicos como los cultivos microbiológicos o estudios proteómicos.

**CONCLUSIONES**

## 6 CONCLUSIONES

- Los marcadores utilizados para estudiar el estrés oxidativo salival CUPRAC (mmol/L); FRAP (mmol/L); TEACH (mmol/L); AOPP ( $\mu\text{mol/L}$ ); PT (mg/dL) en pacientes con implantes dentales y enfermedad periodontal controlada no mostraron diferencias significativas en ninguno de los grupos.
- La edad, el consumo de tabaco, un mayor índice de placa y una peor higiene son factores que aumenta de manera significativa la probabilidad de presentar enfermedad periodontal.
- Los pacientes con tratamiento médico tienen mayor probabilidad de presentar enfermedad periodontal comparado con pacientes sanos.
- En los pacientes con implantes dentales sin periodontitis. Encontramos una mejora significativa en los dominios de satisfacción estética y masticatoria.

# **BIBLIOGRAFÍA**

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Lin J, et al. Metformin promotes the osseointegration of titanium implants under osteoporotic conditions by regulating BMSCs autophagy, and osteogenic differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Oct 15;531(2):228-235.
2. Weber F, et al. Characterization of the foreign body response of titanium implants modified with polyphenolic coatings. *J Biomed Mater Res A*. 2022 Jul;110(7):1341-1355.
3. Lee YH, et al. Bone regeneration around N-acetyl cysteine-loaded nanotube titanium dental implant in rat mandible. *Biomaterials*. 2013 Dec;34(38):10199-208.
4. Choi BD, et al. Thymosin  $\beta$  4 Reduces H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Induced Oxidative Stress in MC3T3-E1 Cells on Titanium Surface. *J Nanosci Nanotechnol*. 2018 Feb 1;18(2):893-897.
5. Carpentieri J, Greenstein G, Cavallaro J. Hierarchy of restorative space required for different types of dental implant prostheses. *J Am Dent Assoc*. 2019 Aug;150(8):697-706.
6. Siadat H, Alikhasi M, Beyabanaki E. Interim Prosthesis Options for Dental Implants. *J Prosthodont*. 2017 Jun;26(4):331-338.
7. Chapple ILC, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S68-S77.
8. Papapanou PN, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S162-S170
9. Gatton JG, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S1-S8.
10. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S230-S236.
11. Heitz LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S237-S245.
12. Schwarz F, et al. Peri-implantitis. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S267-S290.

13. Hämmerle CHF, Tarnow D. The etiology of hard- and soft-tissue deficiencies at dental implants: A narrative review. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S267-S277.
14. Berglundh T, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S286-S291.
15. Liskmann S, et al. Characterization of the antioxidant profile of human saliva in peri-implant health and disease. *Clin Oral Implants Res*. 2007 Feb;18(1):27-33.
16. Abdulhameed EA, et al. Titanium dioxide dental implants surfaces related oxidative stress in bone remodeling: a systematic review. *PeerJ*. 2022 Mar 3;10:e12951.
17. Mijiritsky E, et al. Presence of ROS in Inflammatory Environment of Peri-Implantitis Tissue: In Vitro and In Vivo Human Evidence. *J Clin Med*. 2019 Dec 23;9(1):38.
18. Bressan E, et al. Metal Nanoparticles Released from Dental Implant Surfaces: Potential Contribution to Chronic Inflammation and Peri-Implant Bone Loss. *Materials Basel*. 2019 Jun 25;12(12):2036
19. Nardi GM, et al. Treatment of Peri-Implant Mucositis with Standard of Care and Bioptron Hyperlight Therapy: A Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 7;19(9):5682.
20. Zhou H, et al. LncRNA-mediated ceRNA network was identified as a crucial determinant of differential effects in periodontitis and periimplantitis by high-throughput sequencing. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2020 Jun;22(3):424-450.
21. Ozawa R, et al. Redox injectable gel protects osteoblastic function against oxidative stress and suppresses alveolar bone loss in a rat peri-implantitis model. *Acta Biomater*. 2020 Jul 1;110:82-94.
22. Zieniewska I, Maciejczyk M, Zalewska A. The Effect of Selected Dental Materials Used in Conservative Dentistry, Endodontics, Surgery, and Orthodontics as Well as during the Periodontal Treatment on the Redox Balance in the Oral Cavity *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 18;21(24):9684.
23. Kesarwala AH, Krishna MC, Mitchell JB. Oxidative stress in oral diseases. *Oral Dis*. 2016 Jan;22(1):9-18.

24. Mohideen K, et al. A Meta-Analysis in Assessing Oxidative Stress Using Malondialdehyde in Oral Submucous Fibrosis. *Eur J Dent.* 2021 Oct;15(4):675-681.
25. Georgiou AC, et al. Reactive oxygen species can be traced locally and systemically in apical periodontitis: A systematic review. *Arch Oral Biol.* 2021 Sep;129:105167.
26. Mohideen K, et al. Malondialdehyde, an Oxidative Stress Marker in Oral Squamous Cell Carcinoma-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Issues Mol Biol.* 2021 Aug 28;43(2):1019-1035.
27. Sardaro N, et al. Oxidative Stress and Oral Mucosal Diseases: An Overview. *In Vivo.* 2019 Mar-Apr;33(2):289-296.
28. San Miguel SM, et al. Antioxidant combinations protect oral fibroblasts against metal-induced toxicity. *Arch Oral Biol.* 2013 Mar;58(3):299-310.
29. Martins JR, et al. Salivary biomarkers of oxidative stress in children with dental caries: Systematic review and meta-analysis. *Arch Oral Biol.* 2022 Jul;139:105432.
30. Rodríguez de Sotillo D, et al. Evidence of oxidative stress in temporomandibular disorders: a pilot study. *J Oral Rehabil.* 2011 Oct;38(10):722-8.
31. Wang J, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Oxidative Stress and Antioxidant Markers in Oral Lichen Planus. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Sep 27;2021:9914652.
32. Zhuang C, et al. Effects of Oral Carotenoids on Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies in the Recent 20 Years. *Front Nutr.* 2022 Apr 27;9:754707.
33. Merino JJ, et al. Elevated Systemic L-Kynurenine/L-Tryptophan Ratio and Increased IL-1 Beta and Chemokine (CX3CL1, MCP-1) Proinflammatory Mediators in Patients with Long-Term Titanium Dental Implants. *J Clin Med.* 2019 Sep 2;8(9):1368.
34. Cabaña-Muñoz ME, et al. Increased Systemic Malondialdehyde Levels and Decreased Mo/Co, Co/Fe 2+ Ratios in Patients with Long-Term Dental Titanium Implants and Amalgams. *J Clin Med.* 2019 Jan 12;8(1):86.
35. Sczepanik FSC, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol 2000.* 2020 Oct;84(1):45-68.
36. M Guo, et al. Role of Reactive Oxygen Species and Advanced Glycation End Products in the Malfunctioning of Dental Implants. *West Indian Med J.* 2015 Sep;64(4):419-23.

37. Llana-Puy C. The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 Aug;11(5):E449-55.
38. Kasnak G, et al. Elevated levels of 8-OHdG and PARK7/DJ-1 in peri-implantitis mucosa. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018 Aug;20(4):574-582.
39. Altingöz SM, et al. Salivary and serum oxidative stress biomarkers and advanced glycation end products in periodontitis patients with or without diabetes: A cross-sectional study. *J Periodontol*. 2012 Sep;92(9):1274-1285.
40. Miricescu D, et al. Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta Odontol Scand*. 2014 Jan;72(1):42-7
41. Ghallab NA. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: review of the current evidence. *Arch Oral Biol*. 2018 Mar;87:115-124.
42. Viglianisi G, et al. The emerging role of salivary oxidative stress biomarkers as prognostic markers of periodontitis: new insights for a personalized approach in dentistry. *J Pers Med*. 2023 Jan 17;13(2):166.
43. Kamodyová N, et al. Blood contamination in saliva: Impact on the measurement of salivary oxidative stress markers. *Dis Markers*. 2015;2015:479251.
44. Kamodyová N, Tóthová L, Celec P. Salivary markers of oxidative stress and antioxidant status: influence of external factors. *Dis Markers*. 2013;34(5):313-21.
45. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal. Biochem*. 1996 Jul 15;239(1):70-6.
46. Rodriguez-Amaya DB. Carotenes and xanthophylls as antioxidants. In *Handbook of Antioxidants for Food Preservation*; Shahidi, F., Ed.; Woodhead Publishing: Sawston, UK, 2015; pp.17–50, ISBN9781782420897.
47. Cerretani L, Bendini A. Chapter 67 Rapid Assays to Evaluate the Antioxidant Capacity of Phenols in Virgin Olive Oil. In *Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention*;

- Preedy, V.R., Watson, R.R., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2010; pp.625–635.
48. Arts MJTJ, et al. Antioxidant capacity of reaction products limits the applicability of the Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (TEAC) assay. *Food Chem Toxicol.* 2004 Jan;42(1):45-9.
  49. Witko-Sarsat V, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 1996 May;49(5):1304-13.
  50. Romero RC, Suarez MM, Narváez CCG. Total protein, alkaline phosphatase, prostaglandin E2 and lysozyme as salivary biomarkers in patients with chronic periodontitis. *Int. J. Odontostomat.*, 11(4):381-385, 2017.
  51. Sánchez-Siles M, et al. Salivary concentration of oxidative stress biomarkers in a group of patients with peri-implantitis: a transversal study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016 Oct; 18(15):1015-1022.
  52. Banasová L, et al. Salivary DNA and markers of oxidative stress in patients with chronic periodontitis. *Clin Oral Investig.* 2015 Mar; 19(2):201-7.
  53. Önder C, et al. Impact of non-surgical periodontal therapy on saliva and serum levels of markers of oxidative stress. *Clin Oral Investig.* 2017 Jul;21(6):1961-1969.
  54. Esquivel-Chirino C, et al. The impact of oxidative stress on dental implants. *Eur J Dent.* 2021,2,1-8.
  55. Doyle DJ, Hendrix JM, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. [Updated 2023 Jun 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>.
  56. Sødal ATT, et al. Periodontitis in a 65-year-old population: risk indicators and impact on oral health-related quality of life. *BMC Oral Health.* 2022 Dec 24;22(1):640.
  57. Carvalho AP, et al. Correlations between different plaque indexes and bleeding on probing: A concurrent validity study. *J Clin Exp Dent.* 2023 Jan 1;15(1):e9-e16.

58. Tortora C, et al. Cross-sectional evaluation of periodontal inflammation and oral hygiene status between fixed appliances and Invisalign in patients affected by craniofacial anomalies. *Int J Dent Hyg.* 2023 May;21(2):328-333.
59. Navazesh M, Kumar SKS. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc.* 2008 May;139 Suppl:35S-40S.
60. Barranco T, et al. Changes of salivary biomarkers under different storage conditions: effects of temperature and length of storage. *Biochem Med (Zagreb).* 2019 Feb 15;29(1):010706.
61. Peres Rubio C et al. Spectrophotometric assays for total antioxidant capacity (TAC) in dog serum: an update. *BMC Vet Res.* 2016 Aug 15;12(1):166.
62. Campos C, et al. Evaluation of the copper(II) reduction assay using bathocuproinedisulfonic acid disodium salt for the total antioxidant capacity assessment: the CUPRAC-BCS assay. *Anal Biochem.* 2009 Sep 1;392(1):37-44.
63. Arnao MB, Cano A, Acosta M. Total antioxidant activity in plant material and its interest in food technology. *Recent Re Devel Agric Food Chem* 1998;2:893-905.
64. Weichselbaum TE. An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Am J Clin Pathol.* 1946 Mar;10:40-9.
65. Su H, et al. Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free Radic Biol Med.* 2009 Apr 1;46(7):914-21.
66. Rawdhah R, Mahmood MS. Salivary lactate dehydrogenase and salivary total protein as potential biomarkers for screening periodontal disease. *The Saudi Dental Journal* (July 2023)
67. Zin TH, et al. Salivary total protein levels among healthy controls, chronic gingivitis patients and chronic periodontitis patients. *Journal of Oral Research and Review* (2021) 13, 18.

68. Banasová L, et al. Salivary DNA and markers of oxidative stress in patients with chronic periodontitis. *Clin Oral Investig*. 2015 Mar;19(2):201-7.
69. Sánchez-Villamil JP, et al. Salivary markers of oxidative stress and periodontal pathogens in patients with periodontitis from Santander, Colombia. *Biomédica*. 2020;40(Supl. 1):113-24.
70. Celencová V, et al. Salivary markers of oxidative stress are related to age and oral health in adult non-smokers. *J Oral Pathol Med*. 2013 Mar;42(3):263-6.
71. Sánchez-Siles M, et al. Salivary concentration of oxidative stress biomarkers in a group of patients with peri-implantitis: a transversal study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016 Oct;18(5):1015-1022.
72. Martins Gomes A, et al. Periodontal disease, peri-implant disease and levels of salivary biomarkers IL-1 $\beta$ , IL-10, RANK, OPG, MMP-2, TGF- $\beta$  and TNF- $\alpha$ : follow-up over 5 years. *J Appl Oral Sci*. 2019 Feb 21;27:e20180316.
73. Pietropaoli D, et al. Glycation and oxidative stress in the failure of dental implants: a case series. *BMC Res Notes*. 2013 Jul 26;6:296.
74. Mousavi Jazi M, Sadeghi Pour Roodsari HR, Mirmiran F. Level of oxidative stress markers in peri-implant crevicular fluid and their correlation with clinical parameters. *J Dent (Tehran)*. 2015 May;12(5):340-6.
75. Tatarakis N, et al. Clinical, microbiological, and salivary biomarker profiles of dental implant patients with type 2 diabetes. *Clin Oral Implants Res*. 2014 Jul;25(7):803-12.
76. Xu F, Laguna L, Sarkar A. Aging-related changes in quantity and quality of saliva: where do we stand in our understanding? *J Texture Stud*. 2019 Feb;50(1):27-35.
77. Tóthová L, et al. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015 Oct 20;5:73.
78. Li X, et al. Neuroinflammation: a distal consequence of periodontitis. *J Dent Res*. 2022 Nov;101(12):1441-1449.

79. Apatzidou DA. The role of cigarette smoking in periodontal disease and treatment outcomes of dental implant therapy. *Periodontol 2000*. 2022 Oct;90(1):45-61.
80. Huang YK, Lai MY, Chang YC. Interns' perceptions of narrative medicine to facilitate oral hygiene instruction for periodontitis patients. *J Dent Sci*. 2023 Apr;18(2):921-922.
81. Vilar Doceda M, Petit C, Huck O. Behavioral interventions on periodontitis patients to improve oral hygiene: a systematic review. *J Clin Med*. 2023 Mar 15;12(6):2276.
82. Simeone P, Leofreddi G, Kojs JC. Managing severe periodontal esthetic challenges: the restorative-surgical connection. *Int J Periortontics Restorative Dent*. 2016 Jan-Feb;36(1):83-93.
83. Wadia R. Pink aesthetics: gummy smiles and gingival recession. *Prim Dent J*. 2023 Jun;12(2):37-45.
84. Hosseini S, et al. Biomicroelectromechanical systems (BioMEMS) in bio-sensing applications-colorimetric detection strategies. *BioMEMS: Biosensing Applications*. 2021;21-67.
85. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple ILC. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol*. 2004 Jul;31(7):515-21.
86. Shaila M, Prakash Pai G, Shetty P. Salivary protein concentration, flow rate, buffer capacity and pH estimation: A comparative study among young and elderly subjects, both normal and with gingivitis and periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2013 Jan-Feb; 17(1):42-46.
87. Wakde YN, Singh A, Singh AV. Comparative evaluation of salivary flow rate, pH, buffering capacity total protein and albumin levels in chronic periodontitis patients: A clínico-biochemical study. *Int J Health Sci Res*. 2018;8:62-6.
88. Karthiaga DG, et al. Comparative analysis of salivary protein in individuals with and without periodontitis. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2017;43:23-4.
89. Kejrival S, et al. Estimation of levels of salivary mucin, amylase and total protein in gingivitis and chronic periodontitis patients. *J Clin Diagn Res*. 2014 Oct;8(10):ZC56-60.

90. Dede OF, Ozden FO, Avci B. 8-hydroxy-deoxyguanosine levels in gingival crevicular fluid and saliva in patients with chronic periodontitis after initial periodontal treatment. *J Periodontol.* 2013 Jun;84(6):821-8.
91. Guentsch A, et al. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral Investig.* 2008 Dec;12(4):345-52.
92. Wei D, et al. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J.* 2010 Mar;55(1):70-8.
93. Karim S, et al. Superoxide dismutase enzyme and thiol antioxidants in gingival crevicular fluid and saliva. *Dent Res J Isfahan.* 2012 May;9(3):266-72.
94. Novakovic N, et al. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. *J Periodontal Res.* 2014 Feb;49(1):129-36.
95. Hendek MK, Erdemir EO, Kisa U, Ozcan G. Effect of initial periodontal therapy on oxidative stress markers in gingival crevicular fluid, saliva, and serum in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2015 Feb;86(2):273-82.

**ANEXOS**

**ANEXO 1: INFORME DEL COMITÉ DE BIOSEGURIDAD EN EXPERIMENTACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA**



**INFORME DEL COMITÉ DE  
BIOSEGURIDAD EN  
EXPERIMENTACIÓN DE LA  
UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Lucía Periago García, Jefa de Sección de Recursos Humanos de Investigación y del Plan Propio y Secretaria del Comité de Bioseguridad en Experimentación de la Universidad de Murcia.

**CERTIFICA:**

Que D. Joonas Hynninen ha presentado la memoria de trabajo de la Tesis Doctoral titulada "*Estrés oxidativo e implantes dentales*", dirigida por D<sup>a</sup> Pía López Jornet y D. Francisco Parra Pérez al Comité de Bioseguridad en Experimentación.

Que dicho Comité analizó toda la documentación presentada, y de conformidad con lo acordado el día dos de marzo de dos mil veintidós<sup>1</sup>, por unanimidad, se emite INFORME FAVORABLE, desde el punto de vista ético de la bioseguridad en la investigación.

Y para que conste y tenga los efectos que correspondan, firmo esta certificación, con el visto bueno de la Presidenta de la Comisión.

Vº Bº  
LA PRESIDENTA DEL COMITÉ

DE  
BIOSEGURIDAD  
EN  
EXPERIMENTACI  
ÓNDE LA  
UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

Fdo.: María Senena Corbalán García

ID:446/2021

<sup>1</sup> A los efectos de lo establecido en el art. 19.5 de la Ley 40/2015 de 1 de octubre de Régimen Jurídico del Sector Público (B.O.E. 02-10), se advierte que el acta de la sesión citada está pendiente de aprobación



Código seguro de verificación: RUxFMiix-mUKXOa9m-WrRbHh1r-GjLRsK82

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

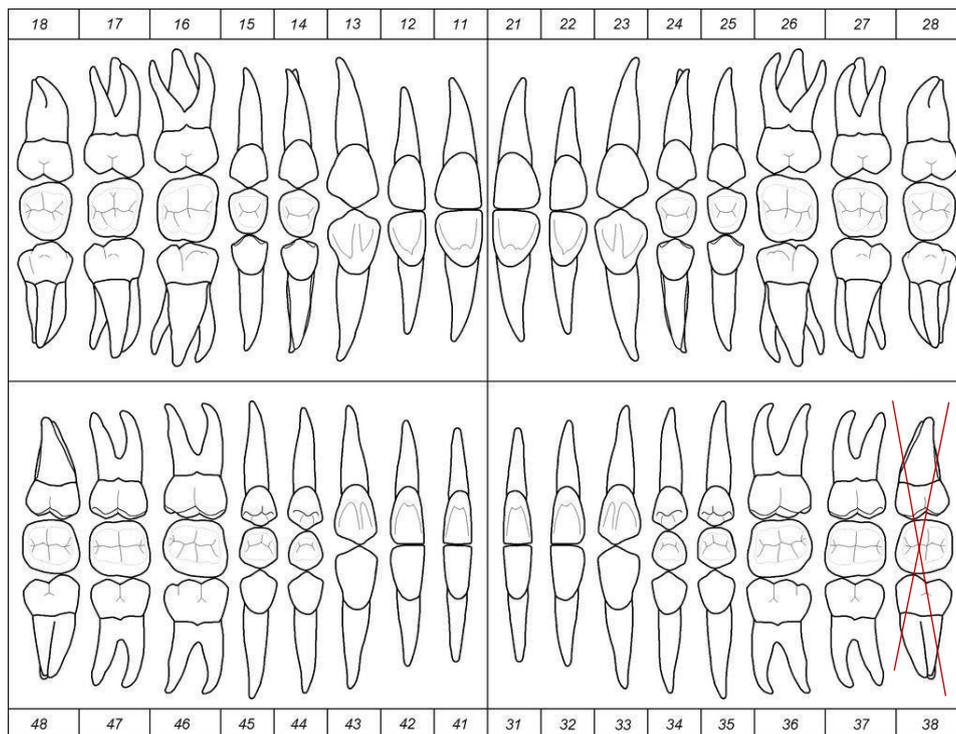
**ANEXO 2: FORMULARIO DE PRIMERAS VISITAS DEL GRUPO SIN IMPLANTES DENTALES**

**FORMULARIO PRIMERAS VISITAS**

**DATOS PERSONALES:**

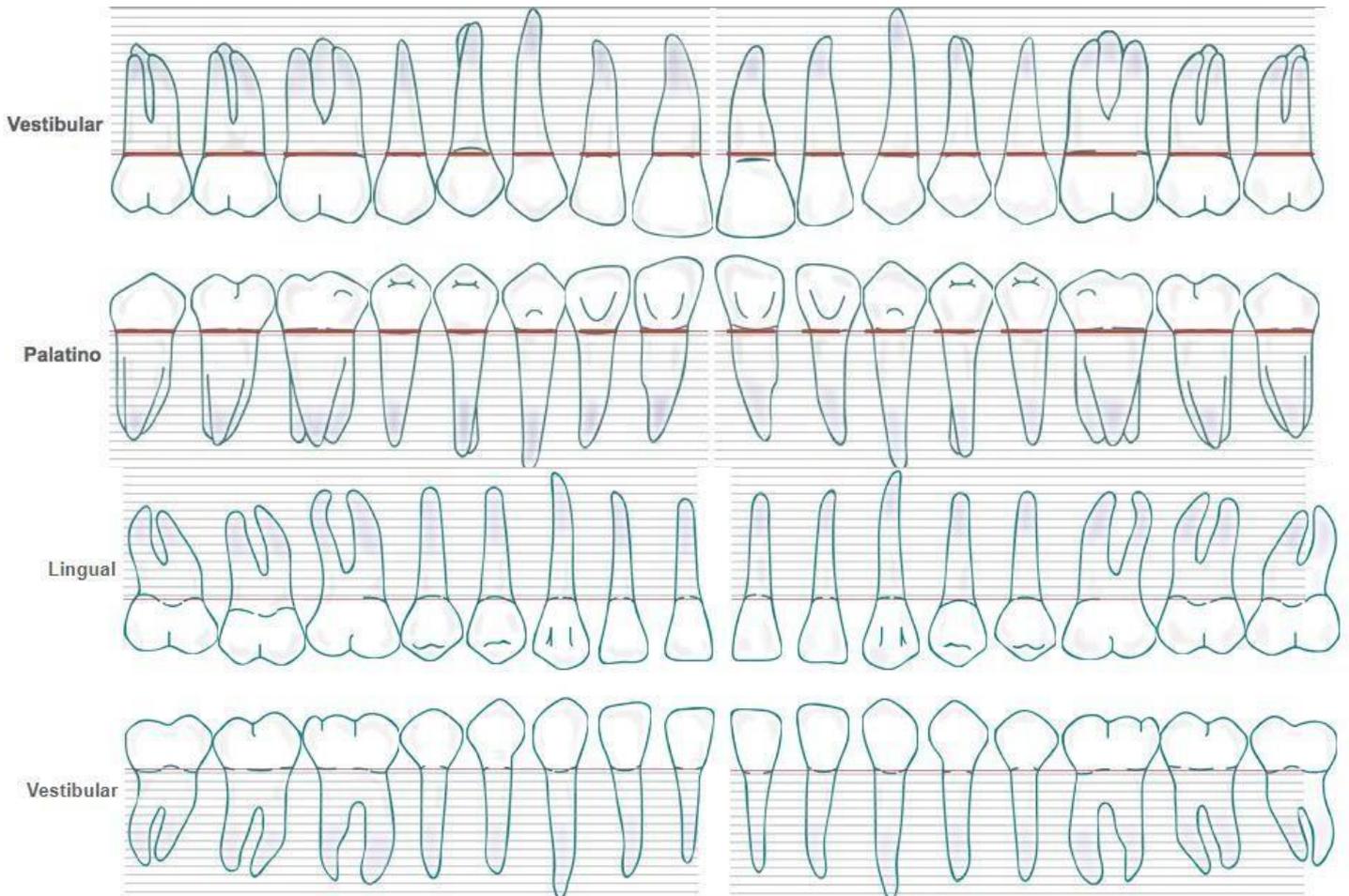
- **Número de Historia:**
- **Género:**
- **Fecha de Nacimiento:**
- **Profesión:**
- **Estado civil:**
- **N.º de Hijos:**

**ODONTOGRAMA:**



- **Observaciones:**
- **Índice de placa O'leary:**

## **PERIODONTOGRAMA:**



- **GRADO DE PERIODONTITIS:**
  - Ninguna
  - TIPO I
  - TIPO II
  - TIPO III
  - TIPO IV
- **EXTENSIÓN DE PERIODONTITIS:**
  - Ninguna
  - Localizada
  - Generalizada

## **EXPLORACIÓN CLÍNICA:**

- Sangrado/Inflamación:
- Media de profundidad de sondaje:
- Media de nivel de inserción:
- Dolor:
- Sondaje +3mm:
- Movilidad:
- Oclusión:
- Facetas de desgaste/abfracciones:

## **SITUACIÓN MÉDICA GENERAL:**

- Indique talla, peso e índice de masa corporal (IMC)
  -
- ¿Estás siendo tratado por un médico actualmente? SI NO
- ¿Presenta alguna enfermedad?
  - NINGUNA
  - DIABETES
  - CARDÍACA
  - RESPIRATORIA
  - ALÉRGICA
  - CIRCULATORIO
  - OTROS
- ¿Está tomando alguna medicación?
  -
- ¿Tiene usted alguna alergia a algún medicamento o metal?
  -

## **HÁBITOS ODONTOLÓGICOS**

- ¿Cuándo fue su última visita al dentista?
  - Menos de 1 año
  - 1 año
  - Más de 1 año
- ¿Con qué frecuencia se cepilla los dientes?
  - 1 vez al día
  - 2 veces al día
  - 3 o más veces al día
- ¿Utiliza elementos de higiene complementarios?
  - Hilo dental
  - Cepillo interdental
  - Irrigador bucal
  - Colutorio

- Otros.
- ¿Es usted fumador/a? SI NO
- ¿Cuántos cigarrillos/día consume?
  - Menos de 5 cig/día
  - Entre 5-15cig/día
  - Más de 15 cig/día
  - NINGUNO
- ¿Consumes alcohol frecuentemente? SI NO

### **MUESTRA SALIVA**

Paciente se compromete a dejar una muestra de saliva para su análisis. Se asegura una muestra sin restos de sangre, carmín, etc. La muestra es analizada como máximo a las 24h desde la toma de la muestra, conservada en una nevera a baja temperatura.

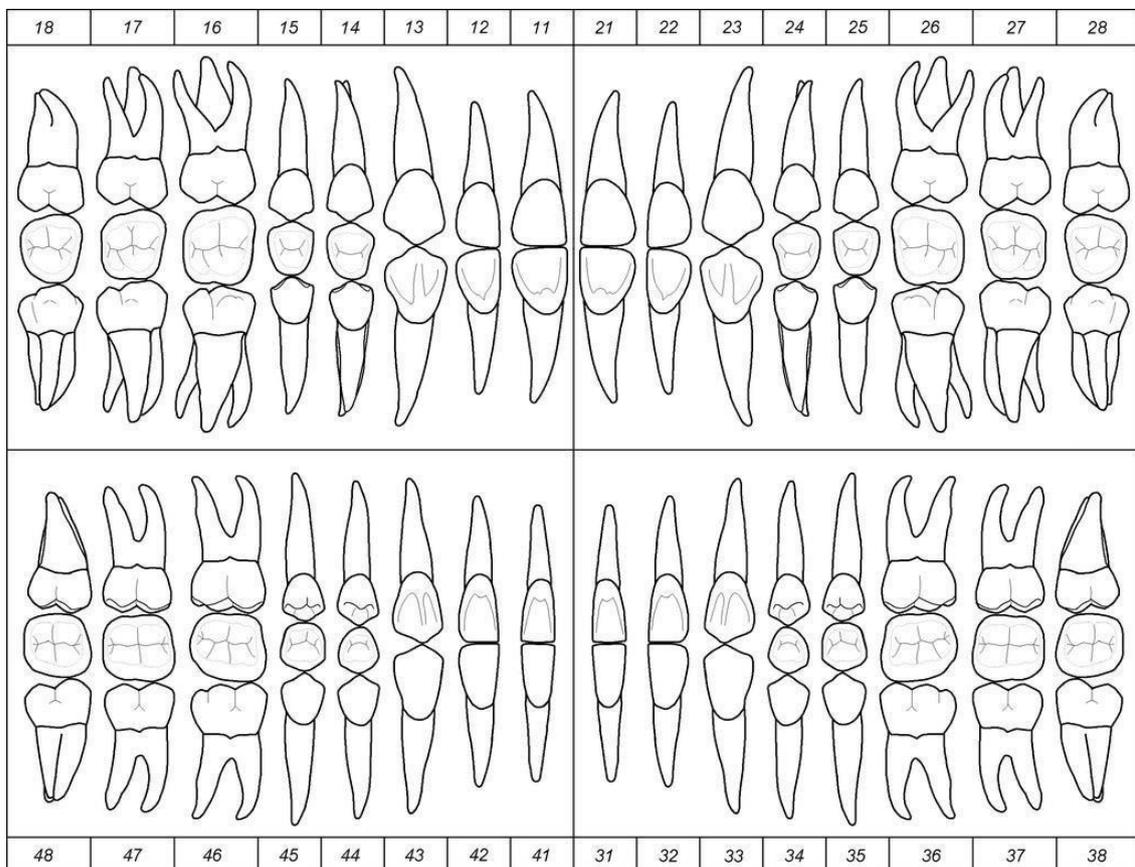
**ANEXO 3: FORMULARIO PRIMERAS VISITAS DEL GRUPO CON IMPLANTES DENTALES**

**FORMULARIO PRIMERAS VISITAS**

**DATOS PERSONALES:**

- **Número de Historia:**
- **Género:**
- **Fecha de Nacimiento:**
- **Profesión:**
- **Estado civil:**
- **N.º de Hijos:**

**ODONTOGRAMA:**

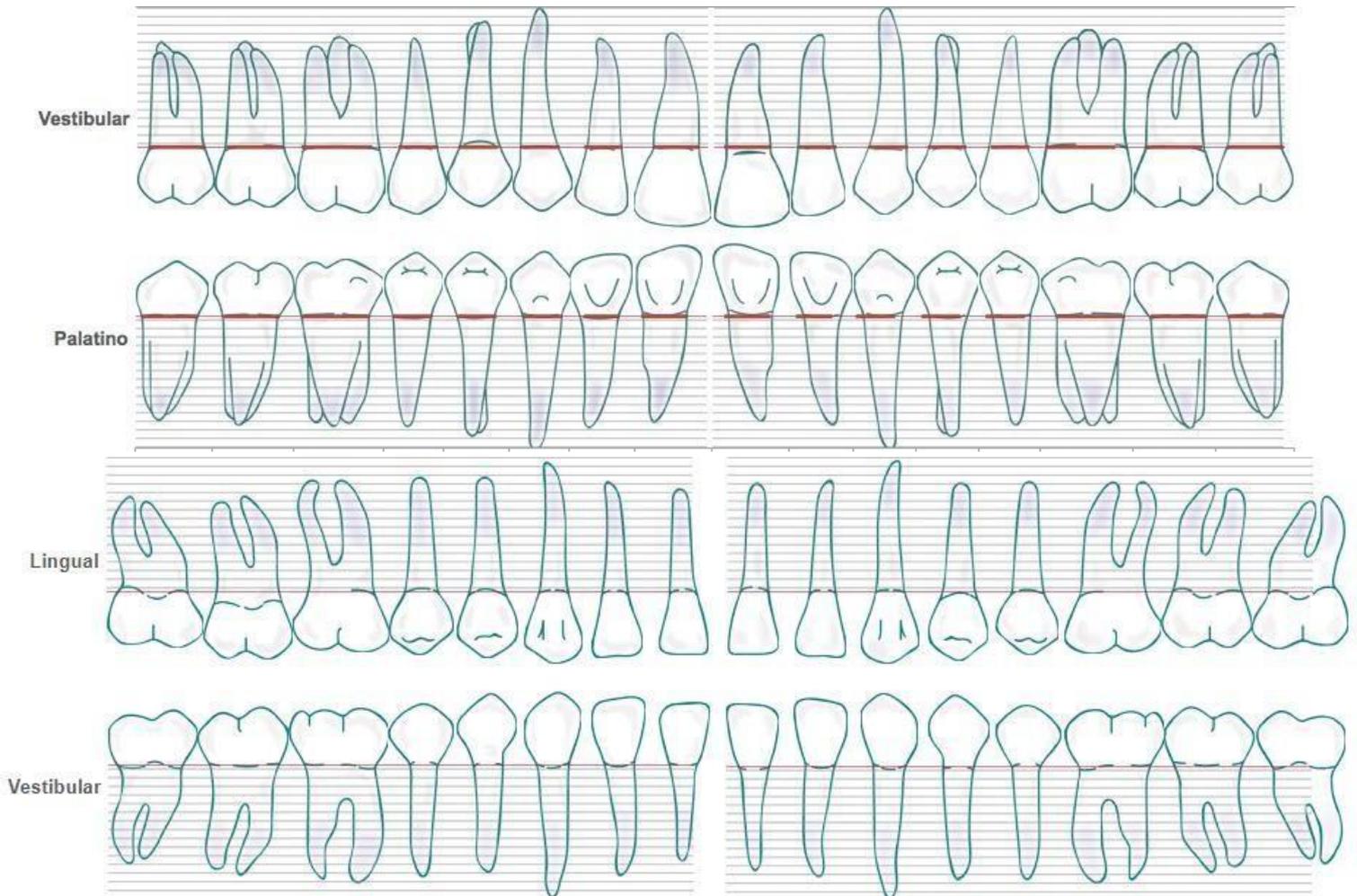


- **Reconstrucciones de amalgama:**
- **Reconstrucciones de composite:**
- **Prótesis fija sobre diente:**
- **Otras observaciones:**
- **EXPLORACIÓN CLÍNICA:**
- **Sangrado/Inflamación:**
- **Dolor:**
- **Sondaje +3mm:**

**Índice de Placa O'leary:**

- **Movilidad:**
- **Oclusión:**
- **Facetas de desgaste/abfracciones:**

**PERIODONTOGRAMA:**



- **GRADO DE PERIODONTITIS:**
  - Ninguna
  - TIPO I
  - TIPO II
  - TIPO III
  - TIPO IV
- **EXTENSIÓN DE PERIODONTITIS:**
  - Ninguna
  - Localizada
  - Generalizada

**SITUACIÓN MÉDICA GENERAL:**

- **Indique talla, peso e índice de masa corporal (IMC)**
  -

- **¿Estás siendo tratado por un médico actualmente? SI NO**
  
- **¿Presenta alguna enfermedad?**
  - NINGUNA
  - DIABETES
  - CARDÍACA
  - RESPIRATORIA
  - ALÉRGICA
  - CIRCULATORIO
  - OTROS
- **¿Está tomando alguna medicación?**
  -
- **¿Tiene usted alguna alergia a algún medicamento o metal?**
  -

### **HÁBITOS ODONTOLÓGICOS**

- **¿Cuándo fue su última visita al dentista?**
  - Menos de 1 año
  - 1 año
  - Más de 1 año
- **¿Con qué frecuencia se cepilla los dientes?**
  - 1 vez al día
  - 2 veces al día
  - 3 o más veces al día
- **¿Utiliza elementos de higiene complementarios?**
  - Hilo dental
  - Cepillo interdental
  - Irrigador bucal
  - Colutorio
  - Otros.
- **¿Es usted fumador/a? SI NO**
- **¿Cuántos cigarrillos/día consume?**
  - NINGUNO
  - Menos de 5 cig/día
  - Entre 5-15cig/día
  - Más de 15 cig/día
- **¿Consume alcohol frecuentemente? SI NO**

### **INFORMACIÓN IMPLANTES DENTALES:**

- **¿Localización del implante: mandíbula anterior (1), maxilar anterior (2), mandíbula posterior (3), maxilar posterior (4)?**
  -

- ¿Cuánto tiempo hace desde que tiene el implante dental?
  -
- ¿Tiene alguna higiene específica en este implante?    NO    SI
- ¿De qué material es la prótesis?
  - Metal
  - Metal-Cerámica
  - Zirconio
  - Resina
  - Otros.
- ¿Cuál es el tipo de implante, marca comercial, longitud, anchura, conexión, sin/con pilar intermedio?
  -
- ¿De qué material es el implante dental?
  - Titanio
  - Titanio + Circonio
- ¿Presenta algún tipo de regeneración previa o en el mismo momento de colocar el implante como elevación de seno o técnica de regeneración ósea guiada?

NO / SI.....AUTÓLOGO / SINTÉTICO / MEZCLA

- Tipo de prótesis sobre implante:
  - Unitaria
  - Puente
  - Sobredentadura
  - Híbrida
  - Otros.
- Tipo de unión/retención prótesis – implante:
  - Atornillada
  - Cementada
- ¿Ha experimentado algún fracaso en alguno de sus implantes?    SI    NO

### SIGNOS CLÍNICOS:

- Sondaje implante(mm):
  - Vestibular:
    - Mesial:
    - Medio:
    - Distal:
  - Lingual/Palatino:
    - Mesial:
    - Medio:
    - Distal:
- Sangrado al sondaje (SI/NO):
  -

- **Inflamación (SI/NO):**
  -
- **Supuración (SI/NO):**
  -
- **Recesión (SI/NO/mm):**
  -
- **Movilidad (SI/NO):**
  -
- **Encía queratinizada (mm):**
  - **Vestibular:**
  - **Palatino/Lingual:**

**SIGNOS RADIOGRÁFICOS:**

- **Ajuste protésico:**
  -
- **Pérdida ósea (radiografía periapical):**
  - **Mesial (vertical/horizontal):**
  - **Distal (vertical/horizontal):**
- **Grado de periimplantitis (Passi D. 2017):**
  -

**NIVEL DE SATISFACCIÓN DEL TRATAMIENTO**

- **OHIP-14sp ORAL HEALTH IMPACT PROFILE-Spanish Version**

<b>Situaciones</b>	<b>Nunca</b>	<b>Rara vez</b>	<b>Ocasionalmente</b>	<b>Bastantes veces</b>	<b>Muchas veces</b>
Problemas al pronunciar correctamente					
Sensación de mal sabor					
Sensación de molestia o dolor					
Incomodidad a la hora de comer					
Timidez					
Preocupación					
Insatisfacción con la alimentación que lleva					
Interrupción de comidas					
Tensión o ansiedad					
Vergüenza o lástima					
Susceptibilidad/Irritabilidad con los dema					
Alteración de sus tareas/ocupaciones habituales					
Sensación de tener una vida menos satisfactoria					
Totalmente incapaz de llevar una vida normal					

- **Nivel de satisfacción del paciente:**
  - **Satisfacción Global (0-10, siendo 0 nula satisfacción y 10 plena satisfacción):**
  - **Satisfacción estética:**
  - **Satisfacción masticatoria:**
  - **Necesidad de tratamiento (percepción del paciente): SI / NO**

**Media de profundidad de sondaje:**

**Media de nivel de inserción:**

### **MUESTRA SALIVA**

Paciente se compromete a dejar una muestra de saliva para su análisis. Se asegura una muestra sin restos de sangre, carmín, etc. La muestra es analizada como máximo a las 24h desde la toma de la muestra, conservada en una nevera a baja temperatura.