



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TESIS DE MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

“MUCINA SALIVAL EN PACIENTES OBESOS EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL”.

Maestrando: Armando César Celia - FOUNNE

Director de Tesis: Dr. Rolando Juárez - FOUNNE

Codirector de Tesis: Dr. Miguel Acuña - FOUNNE

Tipo de actividad: Investigación Básica con potencial aplicación a la clínica odontológica

Área o Disciplina Científica: Ciencias de la Salud

Campo de Aplicación Probable: Odontología

Lugar de Realización: Cátedra Físico Química Biológica. Cátedra Fisiología Humana. Área Físico Química del Laboratorio de Investigaciones Científicas. Facultad de Odontología, Universidad Nacional del Nordeste.

e-mail: celiarmando@hotmail.com

AGRADECIMIENTO

Durante el desarrollo del presente trabajo de investigación, tuve en forma permanente y continua el apoyo incondicional de esta casa de estudio la Facultad de Odontología de la UNNE, a la que se sumó también la Catedra Físico Química Biológica en la que soy integrante del cuerpo docente. También debo tener un reconocimiento especial hacia mi Director Dr. Rolando Juárez por su apoyo, dedicación y acompañamiento durante muchos años en su aporte científico actualizado constante hacia la investigación demostrando de esta forma ser un verdadero formador. Otro pilar fundamental con el mismo valor de aporte, debo destacar la presencia en todo momento de mi Co Director Dr. Acuña Miguel.

Para finalizar, no puedo dejar de mencionar a todo el equipo integrante del Servicio de Laboratorio de Análisis clínicos de la FOUNNE, sostén esencial de las horas de prácticas bioquímicas.

INDICE

1. Resumen	1
2. Abstract	4
3. Introducción	6
3.1 Bases teóricas	6
3.2 Antecedentes	10
3.3 Planteo del problema	11
4. Hipótesis	16
5. Objetivos	17
6. Materiales y métodos	18
6.1 Diseño	18
6.2 Muestra	18
6.3 Muestreo	18
6.4 Criterios de inclusión y exclusión	19
6.5 Variables dependientes, independientes y observadas	20
6.6 Procedimiento	21
6.7 Análisis estadístico	31
7. Resultados	37
8. Discusión	53
9. Conclusión	57
10. Bibliografía	58

Resumen

La enfermedad periodontal (EP) es una inflamación crónica inducida por bacterias, que provocan inflamación gingival, destrucción de tejido periodontal y pérdida del hueso alveolar. Las mucinas de la saliva pueden servir como un importante parámetro bioquímico de la inflamación del periodonto. Así, diversos trabajos de investigación publicados en la literatura internacional, evaluaron el uso de las mucinas salivales como marcador de EP, siendo los resultados contradictorios, algunos estudios demostraron aumento y en otros, disminución de los niveles de mucinas salivales. Se ha demostrado que las proteínas salivales son afectadas por la EP en pacientes obesos. Sin embargo, los biomarcadores salivales, asociados con la EP en relación con la obesidad, no se han estudiado extensivamente. La creciente incidencia de la obesidad y sus complicaciones relacionadas, incluyendo diabetes mellitus tipo 2 y las anomalías cardiovasculares, es alarmante y la convierte en un importante problema de salud pública.

El objetivo del presente trabajo fue determinar los niveles de mucina salival en pacientes obesos en relación con la respuesta clínica al tratamiento de la enfermedad periodontal.

El diseño de trabajo empleado es un ensayo no controlado (antes-después). La muestra estuvo conformada por 60 pacientes de ambos géneros que concurrieron a la Cátedra de Periodoncia de la FOUNNE. Se realizó un muestreo intencional estratificado por género y edad para el posterior análisis estadístico. Todas las muestras de saliva se recogieron en un rango de horario comprendido entre 8:00 am y 10:00 am, antes de la evaluación periodontal con la finalidad de no contaminar la muestra. Luego de realizada la historia clínica y la evaluación periodontal, todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento periodontal. La toma de la muestra final de saliva fue realizada un mes luego de cumplido el tratamiento periodontal.

Tanto las técnicas gráficas como analíticas (Gráficos de Caja, Estadísticas Descriptivas, Pruebas de T para muestras independientes y Análisis de la Variancia y prueba F) permitieron confirmar que los niveles de mucina disminuyen con el nivel de enfermedad periodontal. Si bien no se ha podido comprobar diferencias estadísticamente significativas, se observó una tendencia a la disminución de la mucina en pacientes obesos respecto de los no obesos. No se han podido detectar asociaciones significativas entre niveles de mucina, edad y género.

La diferencia entre los contenidos de mucina pre y postratamiento de la enfermedad periodontal, en el conjunto de los pacientes estudiados, indica que la mucina salival puede ser utilizada como un parámetro bioquímico importante de la inflamación del periodonto. Sin embargo, se necesitan estudios futuros para identificar

y validar claramente este posible biomarcador cuando la obesidad está presente en diferentes grados.

Palabras Claves: mucina – enfermedad periodontal – obesidad- saliva

Abstract

Periodontal disease (PD) is a chronic inflammation induced by bacteria, which causes gingival inflammation, destruction of periodontal tissue and loss of alveolar bone. Saliva mucins can serve as an important biochemical parameter of inflammation of the periodontium. Thus, several research papers published in the international literature, evaluated the use of salivary mucins as a marker of PD, the results being contradictory, some studies demonstrated an increase and others a decrease in salivary mucin levels. It has been shown that salivary proteins are affected by PD in obese patients. However, salivary biomarkers, associated with PD in relation to obesity, have not been extensively studied. The increasing incidence of obesity and its related complications, including type 2 diabetes mellitus and cardiovascular abnormalities, is alarming and makes it a major public health problem.

With the present work, it was tried to determine the levels of salivary mucin in obese patients in relation to the clinical response to the treatment of periodontal disease.

The work design used is an uncontrolled trial (before-after). The sample consisted of 60 patients of both genders who attended the Chair of Periodontics of FOUNNE. Intentional sampling was stratified by gender and age for subsequent statistical analysis. All saliva samples were collected in a time range between 8:00 am and 10:00 am, before

the periodontal evaluation in order not to contaminate the sample. After the clinical history and periodontal evaluation were performed, all patients underwent periodontal treatment. The final saliva sample was taken one month after the periodontal treatment was completed.

Both graphic and analytical techniques (Cash Charts, Descriptive Statistics, T-tests for independent samples and Analysis of Variance and F-test) allowed confirming that mucin levels decrease with the level of periodontal disease. Although it has not been possible to verify statistically, there is a tendency to decrease mucin in obese patients compared to non-obese patients. No significant associations could be detected between mucin levels, age and gender.

The difference between the contents of pre and post-treatment mucin of periodontal disease, in the group of patients studied, indicates that salivary mucin can be used as an important biochemical parameter of periodontal inflammation. However, future studies are needed to clearly identify and validate this possible biomarker when obesity is present in different grades.

Key words: mucins – periodontal disease – obesity – salivary

INTRODUCCIÓN

BASES TEÓRICAS

La enfermedad periodontal (EP) es una inflamación crónica inducida por bacterias, que provoca inflamación gingival, destrucción de tejido periodontal y pérdida del hueso alveolar. Factores como una higiene deficiente, la acumulación de placa bacteriana (biofilm), entre otras condiciones podrían favorecer la aparición de periodontitis, sin embargo, otros factores como la variabilidad de la respuesta del huésped a los periodontopatógenos es la que origina el daño del tejido característico de esta enfermedad. ^(1,2)

En el carácter crónico de la EP, está determinada la influencia de condiciones o factores de riesgo en su progresión como diabetes, tabaquismo, desórdenes genéticos, etc. Diversos estudios han relacionado la obesidad a la prevalencia y progresión de la EP, con distintos resultados en función de la población estudiada, así como de la capacidad de aislar este posible factor de riesgo de otros que pudieran influir directa o indirectamente en los resultados. (3-6)

Está demostrado que en la obesidad hay un estado proinflamatorio sistémico con altos niveles de citoquinas (TNF- α e IL-6) y adipoquinas, que tienen un rol en el sistema inmune y en la respuesta del huésped y aumentan la probabilidad de enfermedades infecciosas y retrasan la cicatrización de heridas,⁽⁷⁻⁹⁾ dos factores asociados a la etiología y tratamiento de la enfermedad periodontal. Así mismo, altos niveles de adipoquinas provenientes de la grasa visceral inducen la aglutinación de sangre en la microvasculatura, disminuyendo el flujo sanguíneo a la encía en individuos obesos y así facilitando la progresión de la enfermedad periodontal.

El tratamiento de la EP consiste en el control de PDB, en la remoción manual del cálculo dental, raspado y alisado radicular, y, en casos avanzados, en el injerto de hueso o encía, esto acompañado en algunas ocasiones de antibióticos sistémicos y antioxidantes en la dieta²⁰. Sin embargo, a pesar de la terapia, algunos pacientes no responden adecuadamente, lo que lleva a pensar que existen factores intrínsecos del huésped que contribuyen a la mala respuesta al tratamiento.

Está demostrado que la acumulación de grasa produce un estado proinflamatorio crónico sistémico anteriormente mencionado mediado por adipocinas e interleucinas capaces de activar MMP (productora de la proteólisis), lo que podría estar propiciando la mala respuesta al tratamiento periodontal. Dentro de las guías de tratamiento para estos padecimientos, se indica la disminución del índice de masa corporal (IMC) mediante dieta y ejercicio, con lo que se obtiene mejoría en las patologías asociadas a

la obesidad, pero no existe farmacoterapia bien establecida en los casos en que esta intervención no funcione adecuadamente.

Además, es causante de una variación en los hábitos del individuo que lo padece, manifestándose en la adquisición o aumento de factores de riesgo, con afectación conocida sobre la EP. Así, las personas obesas parecen tener malos hábitos nutricionales y peores niveles de higiene oral. ⁽⁸⁾

Las mucinas, son proteínas macromoleculares que constan de un núcleo central polipeptídico lineal (100 a 250 KDa) denominado apomucina y de una porción glicosilada, producto de glicosilación del polipéptido ⁽¹⁰⁻¹¹⁾ Los oligosacáridos determinan un incremento de 20 a 25 veces del volumen en solución de una mucina glicosilada comparado al núcleo peptídico no glicosilado, lo que le confiere las propiedades viscoelásticas características de los geles mucosos. ⁽¹²⁾

Tradicionalmente se afirmaba que las mucinas salivales humanas conformaban 2 familias de glicoproteínas, MG1 y MG2 que se diferenciaban por sus masas moleculares. La familia MG1 tiene una masa molecular muy alta $[(2-40) \times 10^3 \text{kDa}]$. En contraste, la familia MG2 tiene una estructura monomérica con una masa molecular mucho menor (120–150kDa). ⁽¹³⁾

Actualmente, la familia de las mucinas consta de al menos 20 miembros, que se pueden clasificar en dos subgrupos, las mucinas secretadas y las de la superficie celular.

Las mucinas secretadas actúan modulando otras proteínas en la saliva, así como interactuando con los microbios para facilitar su eliminación y reducir su patogenicidad (14)

Las secreciones que cubren las superficies de los tractos respiratorio, gastrointestinal y urogenital, tienen una concentración de mucina que les permite a éstas, encontrarse en forma de geles mucosos altamente hidratados en condiciones naturales. El comportamiento de hidratación de las secreciones que tienen mucina como parte de sus componentes, es relevante a sus funciones fisiológicas, tales como viscosidad, lubricación y elasticidad. (15)

La barrera mucosa, formada por las mucinas no solo tiene un papel protector; el alto grado de diversidad de sus cadenas oligosacáridas con potenciales sitios de unión y sustratos metabólicos, puede ser un determinante importante en la colonización sitio específica de algunas bacterias. (16)

Las moléculas salivales, son propensos a formar complejos homotípicos y heterotípicos. La mayoría de éstos implican la formación de complejos, entre las mucinas salivales y otras proteínas salivales. Las mucinas, pueden actuar como moléculas portadoras de amilasas, inmunoglobulinas A, proteínas ricas en prolina y estaterinas, (17,18) claramente relacionadas con una defensa oral estable.

ANTECEDENTES

Las mucinas de la saliva pueden servir como un importante parámetro bioquímico de la inflamación del periodonto.⁽¹⁹⁾ Así, diversos trabajos de investigación publicados en la literatura internacional, evaluaron el uso de las mucinas salivales como marcador de EP, siendo los resultados contradictorios, algunos estudios demostraron aumento^(20,21) y otra disminución^(22,23) de los niveles de mucinas salivales.

Sánchez et al.⁽²¹⁾ determinaron la relación entre los niveles salivales de mucina y amilasa y los parámetros clínicos de la EP antes y después del tratamiento periodontal. Observaron una correlación positiva significativa ($P < 0,0001$) entre mucina, amilasa, nivel de inserción clínica y la profundidad de sondaje, antes del tratamiento periodontal. Después del tratamiento, la mejora de los parámetros clínicos estuvo acompañada por una disminución de la concentración de mucina salival y amilasa. Sugieren que el aumento de la producción de mucina y amilasa en relación con el estado periodontal, indica que las glándulas salivales responden a la enfermedad al aumentar el potencial protector de la saliva cuando es necesario y volver a la tasa normal de secreción después de la resolución del proceso inflamatorio.

Rocha et al.⁽²³⁾ compararon el patrón de secreción y la expresión de la glucoproteína-2 de mucina (MG2) y la lactoferrina en individuos con o sin periodontitis. En la saliva no estimulada, los pacientes sin EP exhibieron la mayor expresión de ambas

glucoproteínas. En la saliva estimulada, los pacientes sin EP exhibieron la expresión más alta de MG2, mientras que los pacientes con periodontitis agresiva la más alta de lactoferrina. Refieren que la expresión reducida de MG2 y lactoferrina en pacientes con periodontitis agresiva y con periodontitis crónica generalizada en condiciones no estimuladas, la circunstancia predominante de secreción salival durante el día, sugiere que estos componentes salivales pueden desempeñar un papel en la etiopatogenia de estas enfermedades.

Se ha demostrado que las proteínas salivales son afectadas por la EP en pacientes obesos.⁽²⁴⁾ Sin embargo, los biomarcadores salivales, asociados con la EP en relación con la obesidad, no se han estudiado extensivamente.

PLANTEO DEL PROBLEMA

La creciente incidencia de la obesidad y sus complicaciones relacionadas, incluyendo diabetes mellitus tipo 2, las anomalías cardiovasculares y otras comorbilidades que podrían ocurrir como resultado de la obesidad incluyen apnea del sueño, osteoartritis, infertilidad, hipertensión intracraneal idiopática, reflujo gastroesofágico, entre otras patologías, así como una mayor relación con una alta incidencia de caries, enfermedad periodontal, xerostomía, entre otras a nivel bucal. Es alarmante y la convierte en un importante problema de salud pública. Esta enfermedad,

es reconocida como una epidemia global extendida tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. En la última década, su prevalencia ha aumentado significativamente, y en los últimos 30 años, su incidencia ha aumentado a más del doble en niños y se ha cuadruplicado en adolescentes, afectando a ambos sexos y distintos niveles socioeconómicos, así como a todos los grupos étnicos por igual; comprometiendo la salud y la expectativa de vida. Es bien sabido que los cambios en los hábitos en los últimos 30 años, como la amplia disponibilidad de alimentos densos, altamente palatales y estilos de vida más sedentarios han impulsado el reciente aumento de la prevalencia de la obesidad.

A pesar de la mejora significativa en la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes de la remodelación del tejido adiposo y periodontal, los factores que podrían servir como biomarcadores para monitorear la evolución de la EP en relación con la obesidad aún no están claramente identificados.

Por lo tanto, los pacientes obesos deben tener un cuidado periodontal más estricto, para evitar la iniciación de la EP o una forma más severa de la EP si la enfermedad ya existe, o para evitar complicaciones o retrasos en la reparación/regeneración durante su tratamiento.

Con el presente trabajo, se pretendió relacionar los niveles de potenciales biomarcadores salivales con el grado de severidad de la EP y su respuesta al tratamiento en pacientes obesos.

JUSTIFICACIONES

La saliva es un fluido complejo muy importante en la cavidad bucal. La obesidad inducida en modelos animales demostró disminución del tamaño de las glándulas salivales, y caída del flujo salival, así como en otros tejidos de la cavidad oral en consecuencia de la alteración de las mismas estrechamente relacionados con la función salival. Si bien no hay suficientes estudios que relacionen obesidad con alteraciones de las glándulas salivales, otras patologías asociadas a obesidad, muestran alteraciones a nivel de las mismas. Dado el aumento en la prevalencia de la población con sobrepeso / obesidad en todo el mundo, estos son aspectos importantes a considerar.

Los métodos tradicionales para el diagnóstico de estas enfermedades involucran mediciones clínicas y evaluaciones radiográficas que a menudo son poco toleradas por los pacientes y también depende de una serie de técnicas complejas que provocan cambios en el sujeto estudiado, pudiendo alterar los resultados.

De ahí, la necesidad de utilizar métodos que sean reflejos de lo que ocurre a nivel plasmático, sin producir agresión y sin modificar las condiciones ni el entorno en que se realiza la evaluación. En la actualidad se estén realizando diversas investigaciones para

evaluar posibles compuestos en los fluidos orales a través de los cuales sea posible evaluar la presencia y gravedad de estas enfermedades, así como identificar a los pacientes con riesgo de padecerlas.

La saliva como fluido diagnóstico, hoy en día se ha demostrado ser un método muy importante y de fácil obtención, compuesta por biomarcadores salivales que no están estudiados exhaustivamente. Por ello, era de gran relevancia llevar adelante el estudio enfocado a determinar los niveles de mucina salival en pacientes obesos en relación con la respuesta clínica al tratamiento de la enfermedad periodontal. Los péptidos catiónicos salivales y otras proteínas de defensa salivales, como lisozima, amilasa salival, cistatinas, proteínas ricas en prolina, mucinas, peroxidasas, estaterina (y otras), son las principales responsables de la inmunidad innata, sin embargo, muchos de ellos también ejercen propiedades de activadores inmunitarios y / o moduladores inmunitarios. Las mucinas juegan un papel importante en el mantenimiento de las propiedades viscoelásticas de la saliva. También participan en la formación de una capa protectora de mucosidad oral y una película de esmalte dental y tienen una alta afinidad por los microorganismos, atrapando y aglutinando bacterias, hongos y partículas virales. Es una proteína claramente vinculada a la EP, fundamentalmente en su forma crónica, que asegura un diagnóstico rápido y sensible de las manifestaciones de la EP, con probabilidades de convertirse en un elemento útil en el diagnóstico de la EP asociada a la obesidad, y en la planificación y monitorización de su tratamiento.

Los resultados del presente estudio son un aporte que contribuye al conocimiento de los factores relacionados a la enfermedad periodontal en pacientes obesos y su comportamiento a nivel bucal luego de recibir el tratamiento correspondiente de acuerdo al grado severidad de la misma, de allí su valor desde el punto de vista científico. Es relevante mencionar que en base a los resultados el estudio pretende ser de utilidad para la toma de decisiones en cuanto a medidas preventivas, y brindar fundamentos para futuros trabajos dentro del área de cuidados en el paciente.

HIPÓTESIS

Hipótesis principal

“La obesidad afecta la respuesta tisular al tratamiento de la enfermedad periodontal”

Hipótesis secundarias

“Los niveles bajos de mucina se relacionan con una mala respuesta tisular al tratamiento periodontal”

“La obesidad disminuye los niveles de mucina salival”

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- ✓ Determinar los niveles de mucina salival en pacientes obesos en relación con la respuesta clínica al tratamiento de la enfermedad periodontal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Determinar los niveles de mucina salival, en pacientes obesos y no obesos con enfermedad periodontal no tratada.
- ✓ Determinar los niveles de mucina salival, en pacientes obesos y no obesos con enfermedad periodontal tratada.
- ✓ Determinar la relación entre niveles de mucina salival, obesidad, parámetros clínicos de la enfermedad periodontal, edad y género.

MATERIALES Y METODOS

DISEÑO

Ensayo no controlado (antes-después)

Dimensión de la estrategia general

Tipo de diseño: El tipo de diseño responde a una lógica deductiva, para verificación de la hipótesis general con análisis estadístico de los datos empíricos. El estudio se enmarca en un diseño de tipo no controlado.

MUESTRA

La muestra estuvo conformada por 60 pacientes de ambos géneros que concurrieron a la Cátedra de Periodoncia de la FOUNNE.

MUESTREO

Se realizó un muestreo intencional estratificado por género y edad. Los pacientes se seleccionaron por facilidad y conveniencia y no por reglas fijas.

El mismo se ajustó a los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

Individuos entre 30 (treinta) a 60 (sesenta) años de edad

De ambos sexos en el grupo de edad determinado

Con un mínimo de 20 dientes con diagnóstico de enfermedad periodontal, a excepción de los terceros molares.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio:

Los sujetos con enfermedades sistémicas (hipertensión arterial, gripe etc.) que estén recibiendo medicaciones sistémicas o locales,

Pacientes tabaquistas y alcohólicos.

Pacientes que poseen maloclusión severa o tratamiento de ortodoncia

Pacientes con problemas neurológico que no le permitan comprender en qué consiste el tratamiento.

VARIABLES

Variables dependientes

Mucina en saliva: nivel de mucina previo (MU-A) y posterior (MU-D) al tratamiento periodontal.

Obesidad: establecida mediante el Índice de Masa Corporal (IMC) y clasificado en: con obesidad (IMC>27) y sin obesidad (IMC<27).

Variables independientes

Estado Periodontal niveles: leve (1), moderada (2) y severa (3).

Variables observadas

Edad.

Género.

La investigación de biomarcadores de periodontitis se basa principalmente en tres objetivos: identificar a los pacientes "en riesgo" antes de que se produzca la destrucción del tejido periodontal; para determinar la actividad y progresión de la enfermedad; y desarrollar nuestro conocimiento de esta compleja enfermedad con el fin de encontrar nuevas dianas terapéuticas.

A medida que entramos en la era de las tecnologías genómicas y la investigación económica, la recolección de saliva ha aumentado. Plataformas proteómicas recientes han analizado el proteoma salival humano y han caracterizado alrededor de 3000 proteínas y péptidos expresados diferencialmente. Debido a esta heterogeneidad, se pueden proponer muchos biomarcadores diferentes para la misma patología.

Una de las sustancias presentes en la saliva son las mucinas, estas son proteínas que pueden servir como un importante parámetro bioquímico de la inflamación del periodonto. Diversos trabajos de investigación publicados en la literatura internacional, evaluaron el uso de estas mucinas salivales como marcador de EP, los cuales demostraron su aumento en presencia de esta enfermedad.

Evaluación de la obesidad

Para la determinación de la obesidad se calcularon los IMC según tablas y formulas internacionales.

Índice de Masa Corporal (IMC)

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Estatura}^2 \text{ (m)}}$$

Índice de Masa Corporal (IMC)	Clasificación
Menor a 18	Peso bajo. Necesario valorar signos de desnutrición.
18 a 24.9	Normal
25 a 26.9	Sobrepeso
Mayor a 27	Obesidad
27 a 29.9	Obesidad grado I. Riesgo relativo alto para desarrollar enfermedades cardiovasculares.

30 a 39.9	Obesidad grado II. Riesgo relativo muy alto para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.
Mayor a 40	Obesidad grado III Extrema o Mórbida. Riesgo relativo extremadamente alto para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Evaluación Periodontal

Se confeccionó la historia clínica médica y dental, que incluyó un examen periodontal a cada uno de los pacientes. Se evaluaron los siguientes parámetros clínicos para diferenciar el estado periodontal: índice de placa (IP), índice gingival (IG), profundidad de bolsa (PD) y pérdida de inserción clínica (CAL). Se tomaron radiografías seriadas para determinar la pérdida de hueso alveolar y completar el diagnóstico.

Clasificación de las periodontitis teniendo en cuenta parámetros clínicos.

	Leve	Moderado	Severa
Profundidad al sondeo	>3 &<5mm	≥ 5 &<7 mm	≥ 7 mm
Sangrado al sondaje	Si	Si	Si
Perdida de hueso	15% de la longitud de la raíz o 2mm y 3mm	16% a 30% o >3 a 5mm	>30% 0 >5mm $\leq$ <u>5mm</u>
Perdida de inserción clínica	1 a 2mm	3 a 4mm	≥ 5 mm
Índice gingival	Inflamación con cambio de color	Encía roja, edema, sangrado al sondaje	Encía roja, hipertrófica y ulcerada

Utilizada para la clasificación de enfermedades y afecciones periodontales aprobado por la junta de la academia estadounidense de periodoncia en abril de 2015, modificada para la presente tesis.

Grupos experimentales

Basados en los parámetros de obesidad y el examen periodontal clínico, los sujetos se categorizaron en:

Grupo 1

Pacientes con enfermedad periodontal leve sin obesidad ($n = 10$).

Grupo 2

Pacientes con enfermedad periodontal moderada sin obesidad ($n = 10$).

Grupo 3

Pacientes con enfermedad periodontal severa sin obesidad ($n = 10$).

Grupo 4

Pacientes con enfermedad periodontal leve con obesidad ($n = 10$).

Grupo 5

Pacientes con enfermedad periodontal moderada con obesidad ($n = 10$).

Grupo 6

Pacientes con enfermedad periodontal severa con obesidad ($n = 10$).

Descripción de técnicas y actividades

Todas las muestras de saliva se recogieron en un rango de horario comprendido entre 8:00 am y 10:00 am, antes de la evaluación periodontal con la finalidad de no contaminar la muestra.

Luego de realizada la historia clínica y la evaluación periodontal, todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento periodontal.

Una vez que el paciente finalizó el tratamiento periodontal, a los 30 días del mismo, se realizó los pasos anteriormente descritos para la toma de la muestra de saliva y la determinación de mucina.

Técnica de recolección de saliva (no estimulada):

Para recolectar la muestra se utilizó un recipiente de propileno desechable, estéril y con tapa enroscable de capacidad de 15 ml recolectadas en una sesión por cada individuo en horario prefijado (Imagen 1). Las muestras fueron colocadas en una conservadora portátil con hielo para su transporte y posterior procesamiento. Pasos: 1) se solicitó al paciente que acumule saliva durante un período de 2 minutos en la boca; 2) se le indicó depositar la saliva acumulada en el recipiente preestablecido (Imagen 2).

Imagen 1



Imagen 2



Pruebas de Laboratorio

Para la estimación de las mucinas se usó el método de azul Alcian. ^(20,25,26)

Las muestras de saliva se colocaron en tubos de ensayo. Luego se añadió una solución 1% de azul Alcian en tampón de acetato de sodio 50 mm y se incubó a temperatura ambiente bajo agitación continua durante 30 minutos (Imagen 3). Después de la incubación, las muestras se centrifugaron durante 20 m a 3000 rpm (Imagen 4). Al finalizar se agregó 1 ml de etanol al 95% y se agitó nuevamente durante 10 s. Después de 5 m, las muestras se centrifugaron durante 20 m a 3000 rpm. Seguidamente se agregó igual cantidad de éter etílico bajo agitación vigorosa. Las muestras se centrifugaron durante 15 m a 3000 rpm y luego se midió la densidad óptica a 605 nm (Imagen 5). Por último, la concentración de mucina se calculó a partir de la gráfica estándar.

Se realizaron tres determinaciones de la mucina salival y luego se calculó la media aritmética entre ellas, y este fue el resultado del análisis. Todos los valores fueron expresados en mg/dl (mg%).

Las determinaciones se realizaron en el Área Físico-Química, del Laboratorio de Investigaciones Científicas de la Facultad de Odontología de la UNNE.

Imagen 3

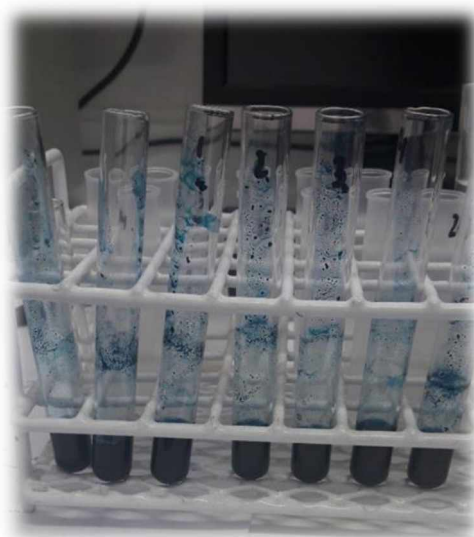


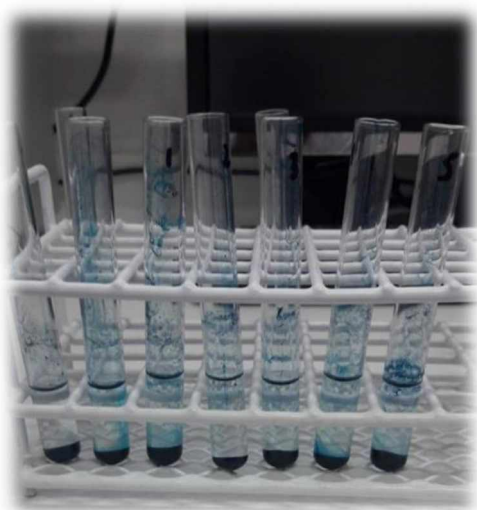
Imagen 4



Imagen 5



Imagen 6



Consideraciones éticas

Este Tesis se inserta dentro del proyecto mayor *Actividad de la mucina salival en relación a la enfermedad periodontal*. Proyecto N° J007/2016 (Años 2017-2020). Acreditado por el Consejo Superior de la Universidad Nacional del Nordeste, y con evaluación externa. Resolución N° 970/16, C.S. Resolución N° 1104/18, C.S.

Los pacientes participaron voluntariamente en el estudio con firma de consentimiento informado, de acuerdo a la normativa vigente del Comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la UNNE con Dictamen Favorable para su Res. N° 602/17 CD. -

Análisis Estadístico

En primer lugar, a fin de estudiar el comportamiento general de los datos, se realizó un análisis exploratorio, de manera gráfica mediante Gráficos de Caja y analítica a través del cálculo de Medidas Descriptivas de posición y de dispersión. Cuando se dispone de información sobre una variable medida en los individuos de una muestra, es posible calcular algunos valores, denominados estimadores o estadísticos, que permiten describir el comportamiento de dicha variable. Los estadísticos de posición se refieren a la ubicación de los datos sobre el campo de variación de la variable, los más utilizados son: los valores mínimo y máximo, la media aritmética, la mediana, la moda y los

cuartiles 1 y 3. Los estimadores de variación o variabilidad hacen referencia a la forma en que se distribuyen los datos, es decir su mayor o menor heterogeneidad, los más empleados son: desviación estándar, variancia, coeficiente de variación y rango. Los Gráficos de Cajas (Boxplot), tienen por objeto reflejar la forma de las distribuciones de las variables en estudio, dando en un mismo elemento gráfico información acerca de la mediana, la media, los cuantiles 0,05, 0,25, 0,75 y 0,95 y mostrando la presencia, si los hubiere, de valores extremos. ⁽²⁷⁾

En segundo lugar, se estudiaron las asociaciones entre las variables estudiadas (MUA, MU-D, IMC, edad) y su significancia, mediante el Coeficiente de Correlación de Pearson (r). Este coeficiente es una medida de la magnitud de la asociación lineal entre dos variables que no depende de las unidades de medida de las variables originales, se define como el cociente entre la variación conjunta de ambas variables y las variaciones individuales de cada una de ellas, asume valores en el intervalo $[-1;1]$, el signo indica la dirección de la asociación (valores negativos se producen cuando la tendencia promedio indica que si un valor en el par observado es más grande que su media, el otro valor es más pequeño que su media) y el valor numérico establece la intensidad de la asociación, cuanto más cercano a 1 o -1, mayor es dicha intensidad. Cuando se deseaba conocer la asociación con variables ordinales (EP) se trabajó con el Coeficiente de Correlación de Spearman (r_s). Este coeficiente es una medida de asociación apta para variables que, no presentan valores numéricos, pero sí un orden jerárquico, ya que analiza las

asociaciones entre los rangos que presentan ambas variables en los diferentes individuos y asume valores en el intervalo $[-1;1]$, con una interpretación semejante al coeficiente de Pearson. ⁽²⁸⁾

A fin de comprobar si existe relación entre los valores de MU-A, MU-D, IMC, EP con el Género, se realizaron Pruebas de Independencia mediante el estadístico Chi-Cuadrado, previa categorización de las variables MU-A, MU-D e IMC, en tres categorías las dos primeras (MU-A bajo: valores menores a 132, medio: entre 132 y 224 y alto: entre 224 y 316; MU-D bajo: valores menores de 99, medio: entre 99 y 144, alto: entre 144 y 188) y en dos categorías la IMC (no obeso: valores menores a 28 y obeso: valores mayores a 28), que con las dos categorías de la variable Género permitieron construir Tablas de Contingencia. Las que son formas tabulares de presentar datos categorizados, útiles para el análisis simultáneo de dos o más variables categorizadas, esto es variables en las cuales la escala de medida consiste en un conjunto de categorías, las que permitieron probar las hipótesis referidas a la independencia entre las variables que definen las filas y las columnas de la tabla y comprobar la ocurrencia de frecuencias esperadas bajo esa hipótesis de Independencia mediante el cálculo del estadístico Chi-Cuadrado y los valores p de las pruebas de hipótesis respectivas. ⁽²⁷⁾

Con el objetivo de visualizar el comportamiento de los pacientes y las variables, se realizó un Análisis de Componentes Principales y posteriormente se graficaron los individuos y las variables sobre las dos primeras componentes, mediante un gráfico Biplot. El Análisis de Componentes Principales y los gráficos conocidos como Biplot son técnicas generalmente utilizadas para reducción de dimensión. Las técnicas de reducción de dimensión permiten examinar todos los datos en un espacio de menor dimensión que el espacio original de las variables. Con el Análisis de Componentes Principales se construyen ejes artificiales (componentes principales) que permiten obtener gráficos de dispersión de observaciones y/o variables con propiedades óptimas para la interpretación de la variabilidad y covariabilidad subyacente. Los Biplots permiten visualizar observaciones y variables en un mismo espacio, así es posible identificar asociaciones entre observaciones, entre variables y entre variables y observaciones. ^(27,29,30)

Con la finalidad de establecer si existen diferencias significativas en el contenido de MU-A y MU-D entre los pacientes tipificados como obesos y los no obesos, se realizaron Pruebas de t para dos muestras independientes, con un nivel de significancia $\alpha = 0,05$. Esta prueba permite probar la hipótesis sobre la media de la variable aleatoria definida como una diferencia de medias muestrales. Se asume que se dispone de dos muestras independientes, cada una desde una población o distribución. La prueba puede ser vista

como una herramienta para la comparación de medias en dos poblaciones, la hipótesis nula que se quiere probar es $H_0: \mu_1 = \mu_2$.⁽²⁷⁾

Con la finalidad de determinar si los niveles de mucina pre y post tratamiento (MU-A y MU-D), se realizaron Pruebas de T para muestras apareadas, con un nivel de significancia $\alpha = 0,05$. Estas herramientas permiten probar la hipótesis de igualdad de medias cuando se toman observaciones de a pares desde las dos distribuciones que se comparan. Es decir que se dispone de una muestra de tamaño n de pares de observaciones, cada miembro de un par proveniente de una distribución. La prueba se basa en la distribución de la variable diferencia entre los pares de observaciones y la hipótesis nula que se quiere probar es H_0 :

$$\mu_1 - \mu_2 = 0. \quad (28)$$

A efectos de establecer si existían diferencias significativas en el contenido de MU-A y MU-D entre los pacientes de los seis grupos establecidos, se realizaron Análisis de la Variancia y posterior prueba de F, con un nivel de significancia $\alpha = 0,05$. Estas herramientas permiten probar la hipótesis sobre la igualdad de las medias de la variable aleatoria entre grupos o, expresado de otra manera, la existencia de efecto grupo. Se asume que se dispone de seis muestras independientes, cada una desde una población o distribución. La prueba puede ser vista como una herramienta para la comparación de

medias en seis poblaciones. Con posterioridad se realizó la prueba de Tukey a fin de la separación de las medias de grupos. ⁽²⁷⁾

Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el Software InfoStat 2018. ⁽³¹⁾

RESULTADOS

Caracterización de la muestra:

Los sujetos experimentales presentaron edades entre los 39 y 59 años. En el grupo sin obesidad la edad promedio fue de 42 (IMC promedio 21,75) y en el grupo con obesidad de 46 (IMC promedio 28,24). De los 60 adultos de la muestra 50% fueron del género masculino y 50% del género femenino.

Análisis exploratorio de los datos:

El análisis exploratorio de los datos consistió en una parte gráfica mediante Gráficos de Caja (Boxplots) y una analítica mediante el cálculo de Medidas Descriptivas de Posición (Me, Md, Mín, Máx., Q1 y Q3) y de Dispersión (D.E., Var y CV).

Gráficos de Caja:

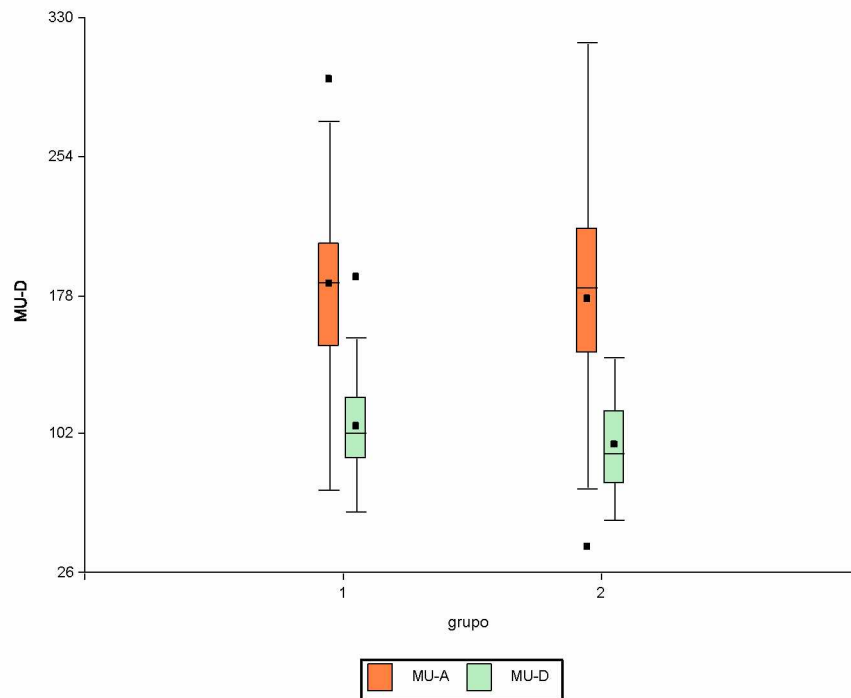


Figura 1: Gráficos de Caja del contenido de mucina en dos momentos de extracción de saliva, previo al tratamiento de la enfermedad periodontal (MU-A) y posterior al mismo (MU-D), en dos grupos de pacientes según el grado de obesidad (1: sin obesidad y 2: con obesidad)

Los Gráficos de Caja, nos permiten apreciar que las distribuciones de los contenidos de mucina previos al tratamiento (MU-A) presentan valores superiores a los contenidos de dicha variable con posterioridad al tratamiento periodontal (MU-D) y también exhiben mayor variabilidad. Las variaciones entre los pacientes no obesos y obesos son mínimas.

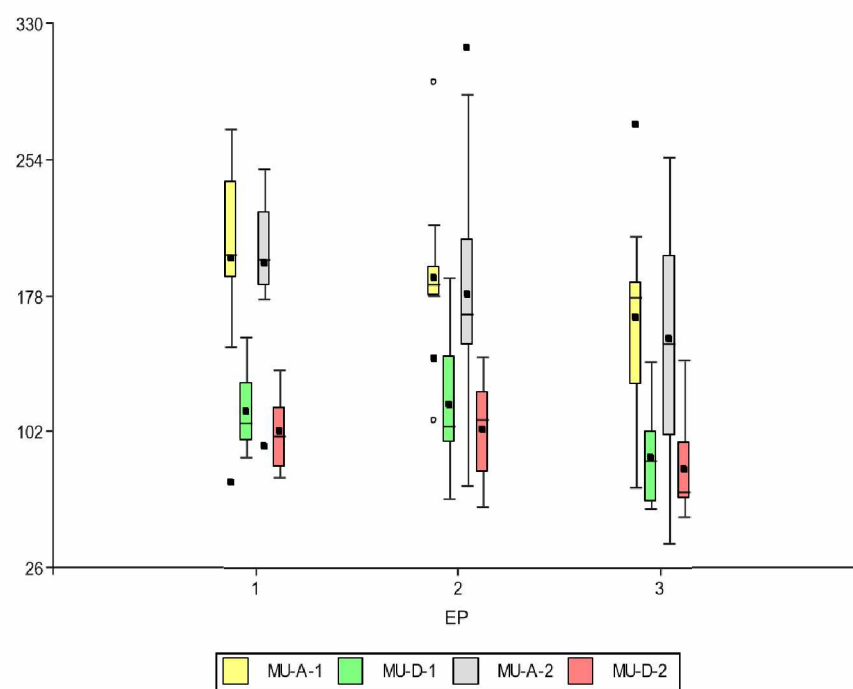


Figura 2: Gráficos de Caja del contenido de mucina en dos momentos de extracción de saliva, previo al tratamiento de la enfermedad periodontal (MU-A) y posterior al mismo (MU-D), en tres grupos de pacientes según el nivel de la enfermedad periodontal (EP 1, 2 y 3), sin obesidad (MU-A 1 y MU-D 1) o con obesidad (MU-A 2 y MU-D 2)

Al comparar los grupos formados por los niveles de enfermedad periodontal (Figura 2) se observa que ambas variables (MU-A y MU-D) reflejan una disminución progresiva a medida que aumenta el nivel de la enfermedad periodontal, que es más marcada en los pacientes obesos.

Medidas descriptivas de posición y de dispersión:

Las medidas descriptivas de posición y dispersión, en general y por grupo, se presentan en la Tabla 1.

En el conjunto de los datos, los valores de MU-A, con promedio de 179,95, oscilaron entre un mínimo de 40 y un máximo de 316, lo que indica una alta variabilidad, expresada también por su coeficiente de variabilidad de 33,16%, el 50% de los valores se encontró por debajo de 184 (mediana), el 25% por debajo de 145 (Q1) y el 25% por encima de 209 (Q3). Los valores de MU-D, con promedio de 100,87, oscilaron entre un mínimo de 55 un máximo de 188, lo que indica una alta variabilidad, expresada también por su coeficiente de variabilidad de 28,53, el 50% de los valores se encontró por debajo de 100,5 (mediana), el 25% por debajo de 79 (Q1) y el 25% por encima de 115 (Q3).

Tabla 1: Estadísticas Descriptivas (Me: promedio aritmético, D.E.: desviación estándar,

Var: variancia, Mín.: mínimo, Máx.: máximo, Md: mediana, Q1: primer cuartil, Q3: tercer cuartil), para las variables MU-A y MU-D, en el conjunto de la muestra y por grupo

Grupo	Obesidad	EP	Variable	Media	D.E.	CV	Mín.	Máx.	Mediana	Q1	Q3
1	1	1	MU-A	198,70	56,72	28,54	74	270	200,50	188	241
1	1	1	MU-D	113,60	22,47	19,78	88	155	106,50	97	129
2	1	2	MU-A	187,20	48,49	25,90	108	296	184,00	178	194
2	1	2	MU-D	117,10	35,38	30,21	65	188	105,00	96	144
3	1	3	MU-A	165,70	55,38	33,42	71	273	176,50	128	185
3	1	3	MU-D	88,00	25,38	28,84	59	141	85,50	63	102
4	2	1	MU-A	196,30	43,62	22,22	94	248	197,50	183	224
4	2	1	MU-D	102,60	21,42	20,87	77	136	100,00	82	115
5	2	2	MU-A	178,30	78,28	43,90	72	316	167,00	150	209
5	2	2	MU-D	102,90	27,52	26,74	60	144	109,00	79	124
6	2	3	MU-A	153,50	70,23	45,75	40	255	150,50	100	200
6	2	3	MU-D	81,00	26,65	32,91	55	142	68,50	65	96

Total	MU-A	179,95	59,68	33,16	40	316	184,00	145	209
Total	MU-D	100,87	28,78	28,53	55	188	100,50	79	115

En los diferentes grupos, los valores promedios (y en general todas las medidas de posición) de contenido de mucina previos al tratamiento de la enfermedad periodontal son mayores a los contenidos posteriores (MU-A $Me_1 = 198,70$, $Me_2 = 187,20$, $Me_3 = 165,70$, $Me_4 = 196,30$, $Me_5 = 178,30$, $Me_6 = 153,5$; MU-D $Me_1 = 113,60$, $Me_2 = 117,10$, $Me_3 = 88,00$, $Me_4 = 102,60$, $Me_5 = 102,90$, $Me_6 = 81,00$) y tanto en MU-A como en MU-D los promedios de los grupos correspondientes a paciente con obesidad tienen valores inferiores a los de pacientes sin obesidad, diferencias que se ven más marcadas en los grupos con mayor nivel de enfermedad periodontal.

3) Análisis de Correlación:

Coeficientes de Correlación de Pearson

De los coeficientes de correlación de Pearson calculados entre las variables MU-A, MU-D, ICM y edad, solamente resultaron significativas las correlaciones entre MU-A y MUD, los contenidos de mucina no se correlacionaron con la edad ni con el IMC. En la Figura 3 se presenta una matriz de diagramas de dispersión en la que se pueden ver las variaciones conjuntas de cada par de variables.

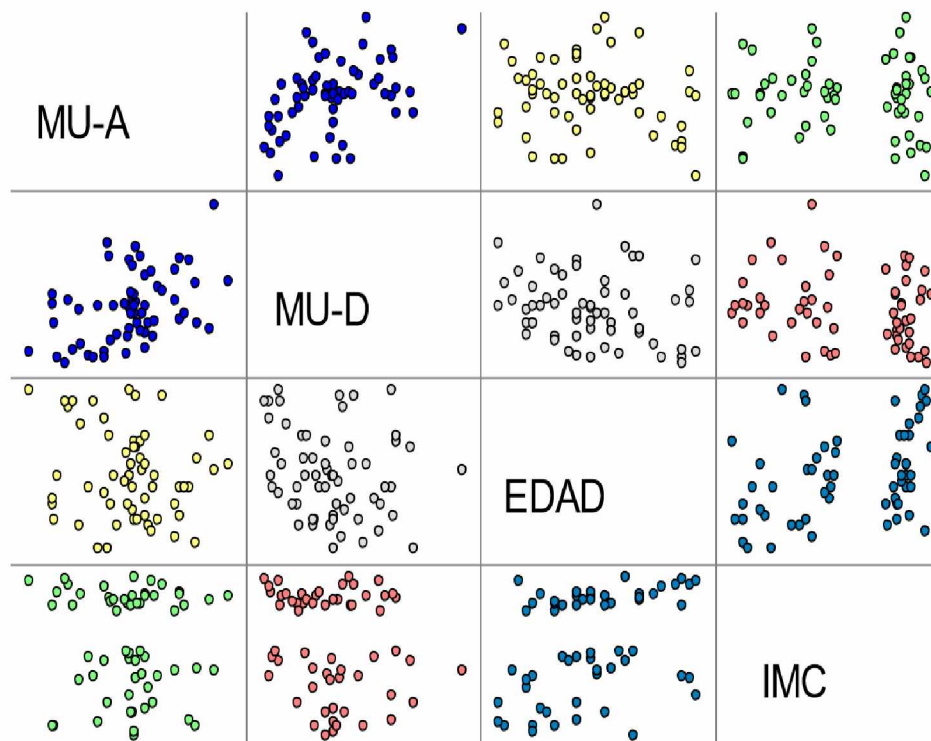


Figura 3: Matriz de Diagramas de Dispersión entre las variables MU-A, MU-D, ICM y edad

Los valores de los coeficientes de correlación de Pearson y sus probabilidades se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Coeficientes de Correlación de Pearson entre las variables MU-A, MU-D, ICM y edad y sus correspondientes p- valores

Variable	Variable		
(1)	(2)	Pearson	p-valor
MU-A	MU-D	0,43	0,0006 (*)
MU-A	IMC	-0,05	0,6947
MU-D	IMC	-0,20	0,1327
MU-A	edad	-0,18	0,1705
MU-D	edad	-0,21	0,1059
IMC	edad	0,36	0,0045 (*)

(*) indica significancia estadística

Del análisis de la Tabla 2 se desprende que solamente resultan significativas las correlaciones entre los contenidos de mucina pre y postratamiento (MU-A y MU-D) y

los de IMC con la edad. No se detectan correlaciones significativas entre los niveles de mucina con la edad, ni con el IMC.

Coeficientes de Correlación de Spearman

Para la variable ordinal (EP) y las variables numéricas (MU-A, MU-D, IMC y edad) los coeficientes de correlación r_s de Spearman se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Coeficientes de Correlación de Spearman entre las variables EP, MU-A, MU-D, IMC y edad y sus correspondientes p- valores

Variable		Variable	
(1)	(2)	Spearman p-valor	
EP	MU-A	-0,31	0,0147 (*)
	EP	MU-D	-0,37 0,0032 (*)
	EP	IMC	0,02 0,8510
	EP	edad	0,19 0,1433

(*) indica significancia estadística

Solamente resultaron estadísticamente significativos los coeficientes entre el nivel de la enfermedad periodontal (EP) y el nivel de mucina antes y después del tratamiento periodontal. No se observan asociaciones significativas entre EP y el IMC ni la edad.

Pruebas de Independencia

Se realizó un Análisis de Independencia mediante el estadístico Chi-Cuadrado, entre las variables MU-A, MU-D, IMC y EP con respecto del género. Los valores de Chi-Cuadrado y sus correspondientes p-valores se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: valores del estadístico Chi-Cuadrado y p-valores asociados, para la prueba de Independencia entre las variables MU-A, MU-D, IMC y EP respecto del género

Variable	Variable		
1	2	Estadístico	p-valor
MU-A	género	5,22	0,0736
MU-D	género	1,06	0,5885

IMC	género	0,07	0,9672
EP	género	0,13	0,9354

Ninguno de los valores de Chi-Cuadrado calculados resultó significativo (p-valores > 0,05), por lo que se puede concluir que no existe asociación entre los valores de MU-A, MU-D, IMC y EP respecto del género.

Análisis de Componentes Principales y Gráfico Biplot

En la Figura 4 se presenta el Gráfico Biplot en el que se representan los pacientes y las variables sobre las dos primeras componentes resultantes del Análisis de Componentes Principales.

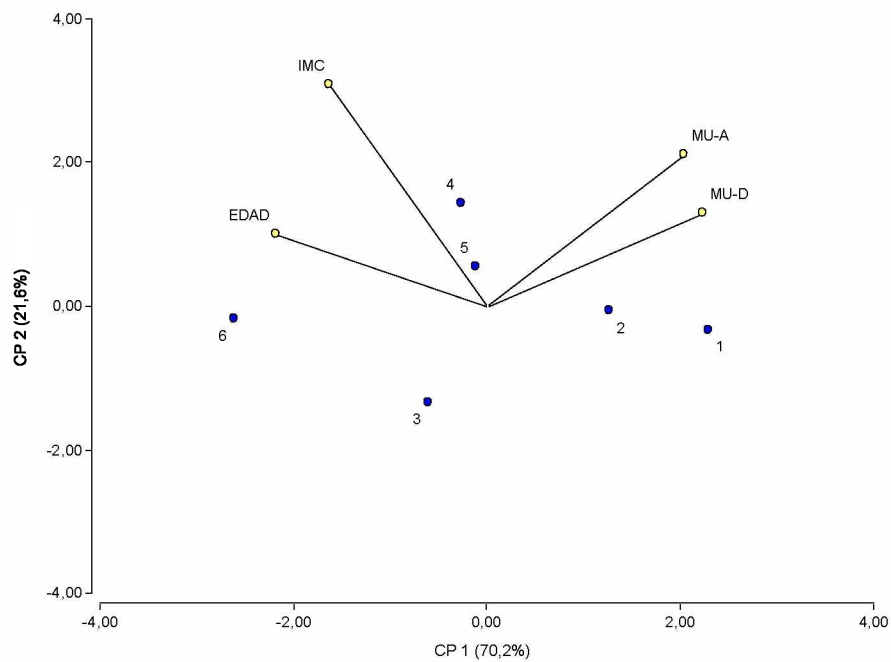


Figura 4: Gráfico Biplot en el que se representan sobre las dos primeras

componentes resultantes del Análisis de Componentes Principales, los grupos estudiados y las variables MU-A, MU-D, ICM y edad.

Las dos primeras componentes del Análisis de Componentes Principales conservan el 91,8% de la variabilidad total (CP1 70,2% y CP2 21,6%). La primera componente (eje horizontal) está definida, principalmente, por las variables MU-A y MU-D y edad y la segunda (eje vertical), por la variable IMC. Esto indica que, sobre el eje horizontal, la variabilidad entre los individuos viene dada fundamentalmente por los valores de MU-A, de MU-D y edad y sobre dicho eje se separan principalmente los grupos 1, 2, 3 y 6, que corresponden a pacientes no obesos con diferentes niveles de enfermedad

periodontal (1, 2 y 3) y a pacientes obesos con el mayor nivel de enfermedad periodontal (6). En tanto que, en el eje vertical, los pacientes se diferencian por sus niveles de IMC y este eje permite separar a los grupos 4 y 5 de los demás (que corresponden a pacientes obesos con niveles leve y moderado de enfermedad periodontal).

Pruebas de T para dos muestras independientes.

Esta prueba se utilizó para comparar los promedios de niveles de MU-A y MU-D en los grupos experimentales.

Tabla 5: Prueba T para muestras independientes de las variables MU-A y MU-D entre los grupos de pacientes obesos y no obesos, con los respectivos valores de promedios, estadístico T y su correspondiente p-valor

Variable	Obesidad	Obesidad	Media (1)	Media (2)	T	p-valor
MU-A	{1}	{2}	183,87	176,03	0,51	0,6154
MU-D	{1}	{2}	106,23	95,5	1,46	0,1502

No se observan diferencias entre los contenidos de mucina pre y postratamiento de la enfermedad periodontal entre los pacientes obesos y los no obesos. Repitiendo el análisis dentro de cada grupo de pacientes tampoco se detectaron diferencias significativas.

Pruebas de T para observaciones pareadas.

Esta prueba se utilizó para comparar los niveles de MU-A y MU-D en el conjunto de la muestra.

Tabla 6: Prueba T para observaciones pareadas de las variables MU-A y MU-D y su correspondiente p-valor

Obs (1)	Obs (2)	Media (1)	Media (2)	Media (dif)	T	p-valor
MU-A	MU-D	179,95	100,87	79,08	11,35	<0,0001

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los contenidos de mucina pre y postratamiento de la enfermedad periodontal en el conjunto de los pacientes estudiados.

Análisis de la Variancia.

Un Análisis de la Variancia y posterior prueba de F se utilizó a fin de comparar los promedios de niveles de mucina pre y postratamiento, en los seis grupos estudiados.

Tabla 7: Valores de los estadísticos F resultantes de la prueba posterior al Análisis de la Variancia, respecto de los grupos estudiados y sus correspondientes p-valores

Variable	F	p-valor
MU-A	0,88	0,5034
MU-D	2,75	0,0275 (*)

Valores seguidos de (*) resultan estadísticamente significativos

Al analizar los valores del estadístico F y sus p-valores encontramos que solamente la variable MU-D presenta valores diferentes entre los distintos grupos. Los resultados de la prueba de Tukey, que permitió separar los promedios de los diferentes grupos se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8: Valores promedio de MU-D en los diferentes grupos y resultados de la prueba de Tukey

Grupo Medias			
6	81,0	A	
3	88,0	A	
4	102,6	A	B
5	102,9	A	B
1	113,6	A	B
2	117,1		B

Promedios seguidos de la misma letra no presentan diferencias significativas

Del análisis de la Tabla 8 se desprende que los niveles de mucina postratamiento de la enfermedad periodontal se ordenan según los grupos que se caracterizan por la obesidad, no obstante, solamente son mayores en el grupo 6 (obesos y con mayor nivel de enfermedad periodontal) respecto del grupo 2 (no obesos con enfermedad periodontal moderada).

DISCUSIÓN

La naturaleza infecciosa de la EP está relacionada con microbiota específica, así como con la expresión de marcadores inflamatorios particulares. Además, el inicio y la progresión de las infecciones periodontales está claramente modificado por las condiciones locales y sistémicas (factores de riesgo, indicadores de riesgo), como diabetes mellitus, tabaquismo, estrés y hace unos años la obesidad. Las proteínas salivales no están incluidas en la categoría de indicadores de riesgo, pero este concepto está siendo explorado. (23,24)

En el presente estudio, se realizó una evaluación de mucinas en saliva no estimulada en sujetos, obesos y no obesos, con diferentes grados de EP, antes y después del tratamiento. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa los niveles de mucina en la saliva de pacientes con diferentes tipos de severidad de la EP, relacionados con la obesidad.

Nuestros resultados mostraron una disminución de los niveles de MU-A y MU-D, en relación con el aumento de la severidad de la EP. Esto está de acuerdo con otros

estudios que mostraron una correlación positiva entre mucina y EP, comparados con pacientes con diferentes tipos de EP y con salud periodontal. ^(19,22,23)

Groenink *et al.*, ⁽²²⁾ sugieren que una baja concentración de mucina en los pacientes con EP, ocasiona una disminución en la defensa y una mayor susceptibilidad a la infección oral. Asimismo, Rocha *et al.*, ⁽²³⁾ mencionan que la expresión reducida de esta glucoproteína observada en la EP, particularmente en condiciones de saliva no estimuladas, disminuye los mecanismos de defensa innatos de la cavidad oral proporcionados por este componente salival.

Por su parte, Kejriwal *et al.*, ⁽¹⁹⁾ sostienen que la disminución de la mucina se puede interpretar de dos maneras. En primer lugar, puede haber disminución de la síntesis o secreción de mucinas por las glándulas salivales, por acción directa del lipopolisacárido de ciertas bacterias que actúan sobre las células acinares, o indirectamente a través de la exposición de las células acinares al exceso de óxido nítrico a causa de estímulos proinflamatorios. En segundo lugar, puede haber una mayor degradación de las mucinas por parte de los microorganismos orales. Durante la maduración de la placa, la placa contiene bacterias cuyo crecimiento depende principalmente de su capacidad para utilizar nutrientes endógenos, especialmente glicoproteínas, incluidas las mucinas salivales.

Contrariamente a nuestros hallazgos, algunos estudios mostraron niveles elevados de mucina salival en sujetos con periodontitis, mediante comparación entre diferentes tipos de enfermedades periodontales y con sujetos con salud periodontal. Afirman que las glándulas salivales responden a la periodontitis mediante una síntesis mejorada de algunas proteínas acinares y, por lo tanto, un aumento en el potencial protector de la saliva. ^(20,32)

Sin embargo, Lundmark *et al.*, ⁽³³⁾ afirman que la posible elevación encontrada en la EP, se debe a variables metodológicas de los estudios anteriores. Observaron bajos niveles de MUC4 en la saliva y fluido crevicular de pacientes con periodontitis, atribuible a una degradación bacteriana proteolítica. Además, indicaron que la reducción de los niveles salivales de MUC4 puede afectar la capacidad de aglutinar y limpiar los patógenos orales, lo que lleva a la formación de una biopelícula de bacterias virulentas y una respuesta inflamatoria continua en pacientes con periodontitis.

Nuestro estudio está de acuerdo con el estudio realizado por Sánchez *et al.*, ⁽²¹⁾ quienes mostraron que la producción de mucina disminuyó en individuos luego del tratamiento periodontal, indicando que está implicada en la etiopatogenia de la EP y la respuesta del huésped.

La tendencia a la disminución de la mucina en pacientes obesos (obesidad grado I) respecto de los no obesos, observada en este estudio puede estar relacionada con las

alteraciones morfológicas y funcionales de las glándulas salivales. La obesidad altera múltiples órganos, incluidas las glándulas salivales, provocando alteraciones funcionales.

Entre los investigadores, se está debatiendo la relación entre obesidad, caries dental, enfermedad periodontal y xerostomía. Cada vez más informes científicos están llamando la atención sobre los cambios en la microflora de la cavidad oral durante la obesidad. ⁽³⁴⁾

CONCLUSIONES

La hipótesis que se planteó en esta tesis, establece que la obesidad afecta la respuesta tisular al tratamiento de la enfermedad periodontal, se ha podido comprobar parcialmente. Tanto las técnicas gráficas como analíticas (Gráficos de Caja, Estadísticas Descriptivas, Pruebas de T para muestras independientes y Análisis de la Variancia y prueba F) permitieron confirmar que los niveles de mucina disminuyen con el nivel de enfermedad periodontal. Si bien no se ha podido comprobar estadísticamente, se observa una tendencia a la disminución de la mucina en pacientes obesos respecto de los no obesos. No se han podido detectar asociaciones significativas entre niveles de mucina, edad y género.

La diferencia entre los contenidos de mucina pre y postratamiento de la enfermedad periodontal, en el conjunto de los pacientes estudiados, indica que la mucina salival puede servir como un parámetro bioquímico importante de la inflamación del periodonto. Sin embargo, se necesitan estudios futuros para identificar y validar claramente este posible biomarcador cuando la obesidad está presente en diferentes grados.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Triana BE, Saldaña Bernabeu A, Soto Febles C. El estrés oxidativo en los efectos sistémicos de la enfermedad periodontal inflamatoria. Rev Cubana Invest Bioméd. 2002;21(3):104-196.
2. Ortiz-García YM, Morales-Velázquez G. Estrés oxidativo y su papel en la periodontitis. Revista Tamé. 2013;2(5):165-169.
3. Mathus-Vliegen EM, Nikkel D, Brand HS. Oral aspects of obesity. In t Dent J. 2007; 57: 249-56.
4. Modéer T, Blomberg C, Wondimu B, Lindberg T, Marcus C. Association between obesity and periodontal risk indicators in adolescents. Int J Pediatr Obes. 2011; 6:264-270.
5. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. Obes Rev. 2011; 12(5):381-404.
6. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. J Periodontol. 2013;84(4 Suppl):S8-S19.

7. Endo Y, Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Tamaki N et al. Experimental periodontitis induces gene expression of proinflammatory cytokines in liver and white adipose tissues in obesity. *J Periodontol.* 2010; 81(4): 520-526.
8. Dahiya P, Kamal R, Gupta R. Obesity, periodontal and general health: relationship and management. *Indian J Endocr Metab.* 2012; 16(1): 88-93.
9. Gürgan CA, Altay U, Ağbaht K. Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in obese and non obese patients. *J Periodontol.* 2013; 84(1): 13-23.
10. Bansil R, Stanley E, Lamont TJ. Mucin Biophysics. *Annu Rev Physiol.* 1995;
11. :635-57.
12. trous, GJ; y Dekker, J. Mucin-Type Glycoproteins. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1992; 27:57-92.
13. Shogren R, Gerken TA, Jentoft N. Role of Glycosilation on the Conformation and Chain Dimensions of O-Linked Glycoproteins: Light-Scattering Studies of Ovine Submaxillary Mucin. *Biochemistry* 1989; 28:5525-5536.
14. Raynal BDE, Hardingham TE, Thornton TJ, Sheehan JK. Concentrated solutions of salivary MUC5B mucin do not replicate the gel-forming properties of saliva. *Biochem. J.* 2002; 362:289-296.
15. Frenkel ES, Ribbeck K. Salivary mucins in host defense and disease prevention. *J Oral Microbiol.* 2015; 7: 10.3402/jom.v7.29759.

16. Verdugo P. Goblet cells secretion and mucogenesis. *Annu Rev Physiol.* 1990; 52:157-176.
17. Derrien M, Van Passel M, Van de Bovenkamp J, Schipper RG, De Vos WM, Dekker J. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut Microbes.* 2010; 1(4): 254-68.
18. Gibbins HL, Proctor GB, Yakubov GE, Wilson S, Carpenter GH. SIgA Binding to Mucosal Surfaces Is Mediated by Mucin-Mucin Interactions. *PLoS One.* 2015;10(3): e0119677.
19. Hongsa Situ and Libuse A. Bobek. In Vitro Assessment of Antifungal Therapeutic Potential of Salivary Histatin-5, Two Variants of Histatin-5, and Salivary Mucin (MUC7) Domain 1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44(6):1485-1493.
20. Kejriwal S, Bhandary R, Thomas B, Kumari S. Estimation of levels of salivary mucin, amylase and total protein in gingivitis and chronic periodontitis patients. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(10): ZC56-60.
21. Sánchez GA, Miozza V, Delgado A, Busch L: Determination of salivary levels of mucin and amylase in chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2011;46(2):221-27.
22. 2011;46(2):221-27.
23. Sánchez GA, Miozza VA, Delgado A, Busch L. Relationship between salivary mucin or amylase and the periodontal status. *Oral Dis.* 2013;19(6):585-91.

24. Groenink J, Walgreen-Weterings E, Nazmi K, Bolscher JG, Veerman EC, van Winkelhoff AJ, et al. Salivary lactoferrin and low-Mr mucin MG2 in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1999; 26(5):269-75.
25. Rocha Dde M, Zenóbio EG, Van Dyke T, Silva KS, Costa FO, Soares RV. Differential expression of salivary glycoproteins in aggressive and chronic periodontitis. *J Appl Oral Sci*. 2012;20(2):180-85.
26. Rangé H, Léger T, Huchon C, Ciangura C, Diallo D, Poitou C, Meilhac O, Bouchard P, Chaussain C. Salivary proteome modifications associated with periodontitis in obese patients. *J Clin Periodontol*. 2012;39(9):799-806.
27. Hall RL, Miller RJ, Peatfield AC, Richardson PS, Williams I, Lampert I. A colorimetric assay for mucous glycoproteins using Alcian blue. *Biochem Soc Trans*. 1980;8(1):72.
28. Sarosiek J, Rourk RM, Piascik R, Namiot Z, Hetzel DP, McCallum RW. The effect of esophageal mechanical and chemical stimuli on salivary mucin secretion in healthy individuals. *Am J Med Sci*. 1994;308(1):23-31.
29. Di Rienzo JA, Casanoves F, Gonzalez LA, Tablada EM, Díaz MD, Robledo CW. *Estadística para las Ciencias Agropecuarias*. Córdoba: Editorial Brujas; 2007, 527 pp.

30. Steel RGD, Torrie JH. 1992. Bioestadística, Principios y Procedimientos. México: Mc Graw Hill; 1992, 475 pp.
31. Cuadras CM. Métodos de Análisis Multivariante. Barcelona, España: CMC Editions; 2010, 278 pp.
32. Peña D. Análisis de Datos Multivariantes. Madrid: Mc Graw
33. Hills/Interamericana de España; 2002, 540 pp.
34. Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, Gonzalez L, Tablada M, Robledo CW. InfoStat versión 2018. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <http://www.infostat.com.ar>
35. Acquier AB, Pita AK, Busch L, Sánchez GA. Comparison of salivary levels of mucin and amylase and their relation with clinical parameters obtained from patients with aggressive and chronic periodontal disease. J Appl Oral Sci. 2015; 23(3):288-294.
36. Lundmark A, Johannsen G, Eriksson K, Kats A, Jansson L, Tervahartiala T, et al. Mucin 4 and matrix metalloproteinase 7 as novel salivary biomarkers for periodontitis. J Clin Periodontol. 2017; 44: 247-254.
37. Roa I, Del Sol M. Obesity, salivary glands and oral pathology. Colomb Med (Cali). 2018;49(4):280–287.