



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Facultat de Medicina  
i Ciències de la Salut

# ELS BIOMARCADORS DEL FLUID CREVICULAR GINGIVAL COM EINA DE DIAGNÒSTIC I SEGUIMENT PERIODONTAL: REVISIÓ SISTEMÀTICA

---

## TREBALL FINAL DE GRAU

**Ariadna Climent Blancafort**

Convocatòria Juny 2023

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Grau en Odontologia



## RESUM

**Objectiu:** Analitzar biomarcadors del fluid crevicular gingival per al diagnòstic i seguiment de les bosses periodontals i/o periimplantàries actives. També es busca relacionar la variabilitat quantitativa d'aquests biomarcadors entre individus amb salut periodontal i pacients amb malaltia periodontal activa, incloent-hi aquells amb salut general o amb malalties sistèmiques.

**Materials i mètode:** La cerca d'articles es va realitzar en dues bases de dades electròniques, Medline (PubMed) i Cochrane, entre novembre de 2022 i març de 2023. Els articles elegibles van ser aquells que avaluaven qualsevol biomarcador al fluid crevicular gingival en individus amb diagnòstic clínic de salut periodontal, malaltia periodontal o periimplantària. La qualitat metodològica es va avaluar mitjançant l'escala Newcastle-Ottawa (NOS) per a estudis de cohorts i la NOS modificada per a estudis transversals.

**Resultats:** Vint-i-un estudis que complien els criteris d'inclusió van ser seleccionats, amb mides de mostra que oscil·laven entre 11 i 147 individus. D'aquests estudis, es van identificar 62 biomarcadors per a la detecció de la malaltia periodontal o periimplantària. Els biomarcadors més estudiats van ser IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$ . En comparació amb els individus amb salut periodontal, es va observar un augment en els nivells d'IL-1 $\beta$ , IL-6, MMP-8 en la majoria dels estudis realitzats en pacients amb periodontitis. La majoria d'adipocines s'han vist augmentades no només en individus amb periodontitis sinó que els nivells han sigut més elevats en pacients amb patologia sistèmica d'obesitat i diabetis mellitus.

**Conclusió:** Diverses citocines proinflamatòries s'han identificat com a biomarcadors prometedors del fluid crevicular gingival per al diagnòstic i seguiment de la malaltia periodontal i periimplantària. IL-1 $\beta$ , IL-6 i MMP-8 són alguns dels biomarcadors més fiables, que poden utilitzar-se com a eines complementàries als paràmetres clínics. Les condicions sistèmiques poden afectar els nivells d'aquests marcadors tant en salut com en malaltia periodontal. No obstant això, es necessiten més estudis longitudinals per establir un rang adequat entre salut i periodontitis.

## **ABSTRACT**

**Aim:** To analyse biomarkers in gingival crevicular fluid for the diagnosis and monitoring of active periodontal and/or peri-implant pockets. In addition, to establish a correlation between the quantitative variability of these biomarkers in individuals with periodontal health and patients with active periodontal disease, including those with general health or systemic diseases.

**Material and methods:** The search for articles was conducted in two electronic databases, Medline (PubMed) and Cochrane, between November 2022 and March 2023. Eligible articles were those that evaluated any biomarker in gingival crevicular fluid in individuals clinically diagnosed with periodontal health, periodontal disease or peri-implant disease. The methodological quality was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for cohort studies and the modified NOS for cross-sectional studies.

**Results:** Twenty-one studies that met the inclusion criteria were included, with sample sizes ranging from 11 to 147 subjects. Among these papers, 62 biomarkers were identified for the detection of periodontal or peri-implant disease. The most studied biomarkers were IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ . Compared to individuals with periodontal health, an increase in the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and MMP-8 was observed in most studies conducted in patients with periodontitis. Most adipokines have been increased not only in periodontitis, but also with higher levels in individuals with systemic pathology of obesity and diabetes mellitus.

**Conclusions:** Several proinflammatory cytokines have been identified as promising biomarkers of gingival crevicular fluid for the diagnosis and monitoring of periodontal and peri-implant disease. IL-1 $\beta$ , IL-6, and MMP-8 are some of the most reliable biomarkers that can be used as complementary tools to clinical parameters. Systemic conditions can affect the levels of these markers, both in health and in periodontal disease. However, further longitudinal studies are needed to establish an appropriate range between health and periodontitis.

# ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ .....	4
2. OBJECTIUS .....	7
3. MATERIALS I MÈTODE .....	8
3.1. Pregunta PECO .....	8
3.2. Criteris d'elegibilitat.....	8
3.3. Estratègia de cerca.....	9
3.4. Selecció d'estudis.....	9
3.5. Extracció de les dades.....	9
3.6. Avaluació del risc de biaix.....	10
4. RESULTATS.....	11
4.1. Selecció d'estudis.....	11
4.2. Característiques dels estudis .....	12
4.3. Avaluació del risc de biaix.....	19
5. DISCUSSIÓ.....	20
5.1. Biomarcadors del FCG.....	20
5.2. Limitacions .....	24
5.3. Implicacions per a la pràctica i perspectiva futura.....	24
6. CONCLUSIONS.....	26
7. CONTRIBUTIÓ A LA CONSECUCIÓ DELS OBJECTIUS DE DESENVOLUPAMENT SOSTENIBLE (ODS) .....	27
8. BIBLIOGRAFIA.....	28
9. ANNEXOS.....	34

## 1. INTRODUCCIÓ

La malaltia periodontal comprèn una àmplia gamma de condicions inflamatòries que afecten les estructures de suport de les dents, fet que pot provocar la pèrdua progressiva del seu nivell d'inserció i contribuir a la inflamació local i sistèmica. La causa del desordre periodontal té un fonament infecciós que desenvolupa una reacció inflamatòria de baix grau, semblant a determinades malalties sistèmiques que comparteixen les característiques de cròniques, inflamatòries i no transmissibles. En les primeres fases, és a la geniva on es concentra la inflamació derivada de la placa bacteriana -gingivitis-, a partir d'aquest punt la cronicitat i els episodis recurrents permeten progressar a periodontitis, que es manifesta amb la pèrdua d'inserció clínica (PIC) dentària i la pèrdua d'os alveolar avaluada radiogràficament (1,2).

El 2010 es va estimar que la periodontitis severa era la sisena malaltia més prevalent, afectant el 10,8% de la població mundial (3). En les tres últimes dècades la prevalença global de periodontitis ha augmentat en un 99%, havent-hi l'any 2019 1,1 mil milions de casos prevalents de periodontitis mundialment (4).

Diversos estudis han demostrat que la periodontitis és una malaltia multifactorial, i que no només s'associa amb factors locals a la cavitat bucal, sinó que també s'ha comprovat una relació de manera significativa amb factors de risc i diverses malalties sistèmiques. Entre elles, la diabetis, la malaltia cardiovascular, l'artritis reumatoide, la síndrome metabòlica, el càncer, l'obesitat, la demència d'Alzheimer i la malaltia pulmonar obstructiva crònica són les més relacionades (2,5). Aquesta implicació esdevé un factor de risc de les malalties sistèmiques esmentades i amb algunes d'elles s'ha demostrat, fins i tot, un enllaç bidireccional i en cap cas una relació causa-efecte.

En conseqüència, el tractament passa per un procés desinflamatori dels teixits periodontals per aturar l'empitjorament progressiu de les estructures de suport i guanyar la salut periodontal. Paral·lelament, una millora metabòlica d'algun desordre inflamatori sistèmic.

Les eines de diagnòstic actuals es restringeixen principalment a troballes clíniques i radiogràfiques (sagnat al sondatge (SS), profunditat de sondatge (PS), PIC i pèrdua òssia radiogràfica) que requereixen professionals entrenats, i no sempre possibiliten la

capacitat de detectar la malaltia en les seves formes més incipients (6,7). Així mateix, aquests mètodes només avaluen el dany causat per episodis de destrucció previs de la malaltia, donant lloc a un diagnòstic retrospectiu i mancant d'un enfocament fiable i objectiu per al diagnòstic i predicció dels pacients amb malaltia periodontal (7).

Darrerament, la investigació periodontal s'ha centrat a trobar biomarcadors moleculars diagnòstics efectius per ajudar als professionals en el procés d'avaluació de riscos i decisió del tractament ajustat a les necessitats individuals dels pacients. Així mateix, la nova classificació de les malalties periodontals planteja la incorporació futura de biomarcadors per ajudar en la definició de casos i classificació de les malalties periodontals per gravetat i complexitat ("estadis") i risc de progressió ("grau"), especialment en la detecció precoç de les formes inicials de la malaltia (6).

El fluid crevicular gingival (FCG) és un exsudat sèric del solc gingival, fàcil d'obtenir i de manera no invasiva, que conté biomarcadors. Històricament, van sorgir moltes controvèrsies sobre l'origen i la funció d'aquest fluid. La major part de la controvèrsia es basava en si aquest fluid és el resultat d'un procés fisiològic o patològic. Originalment, la majoria dels investigadors classificaven el FCG com un exsudat inflamatori. Tanmateix, hi ha evidències que suggereixen que el FCG del teixit clínicament normal és un transsudat sèric que només es converteix en un exsudat inflamatori quan la malaltia està clínicament present (8). L'evidència mostra que els components moleculars del FCG inclouen marcadors d'inflamació i destrucció del teixit connectiu que poden ajudar a discriminar entre salut i malaltia periodontal (9,10). A més també es poden detectar canvis en la composició del FCG durant la progressió de la malaltia així com molècules predictores prospectives de salut/malaltia, potser la rellevància periodontal és més estreta en aquest nivell sulcular periodontal (11).

Les cèl·lules més importants implicades en la patogènesi de les malalties periodontals són els leucòcits polimorfonuclears, els macròfags i els osteoclasts (12). S'han identificat diversos biomarcadors prometedors com a candidats elegibles per al diagnòstic de la periodontitis, i s'ha avaluat la seva combinació per tal de millorar la sensibilitat i l'especificitat de l'anàlisi molecular, aquests són la metal·loproteïnasa de matriu (MMP)-8, la proteïna inflamatòria de macròfag (MIP)-1 $\alpha$ , la interleucina (IL)-1 $\beta$  i la IL-6 (11–13).

Tot i que algunes molècules també es poden trobar a la saliva, ens centrarem en l'estudi dels biomarcadors que apareixen en el FCG. Aquest, es considera la font més prometedora de marcadors bioquímics de malalties, ja que deriva del lloc implicat en la manifestació real de la malaltia periodontal, és més específic de la periodontitis que la saliva (14). Així també, ofereix un gran potencial per a reflectir la resposta generada per les cèl·lules i els teixits periodontals (11).

## **2. OBJECTIUS**

Els objectius d'aquesta revisió són:

- 1) Analitzar biomarcadors del fluid crevicular gingival específics en la malaltia periodontal i periimplantària que tinguin una rellevància diagnòstica en el seguiment de les bosses periodontals i/o periimplantàries actives.
- 2) Relacionar la variabilitat quantitativa dels biomarcadors en individus amb salut periodontal i en pacients amb malaltia periodontal activa que presentin salut general o amb malaltia sistèmica, segons el disseny de cada estudi.
- 3) Salut i benestar pel desenvolupament sostenible (ODS).



### 3. MATERIALS I MÈTODE

Aquesta revisió sistemàtica es va dur a terme d'acord amb les declaracions PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (15). No es va registrar cap protocol.

#### 3.1. Pregunta PECO

La pregunta PECO formulada va ser la següent: “Quins són i com estan modificats els biomarcadors (O) en el fluid crevicular gingival dels pacients amb malaltia periodontal (E), comparant amb individus amb salut periodontal (C), en una població de pacients sans i amb malalties sistèmiques (P)?”

**Taula 1.** Ítems pregunta PECO.

<b>Població (P)</b>	Pacients de qualsevol edat amb salut general o malaltia sistèmica.
<b>Exposició (E)</b>	Pacients diagnosticats amb malaltia periodontal.
<b>Comparació (C)</b>	Pacients amb salut periodontal.
<b>Resultats (O)</b>	Canvis en la concentració de biomarcadors en el FCG.

Abreviacions: **FCG**: fluid crevicular gingival.

#### 3.2. Criteris d'elegibilitat

Es van incloure tots aquells estudis que avaluaven qualsevol biomarcador en el FCG en individus amb un diagnòstic clínic de salut periodontal, gingivitis, periodontitis, salut periimplantària, mucositis periimplantària o periimplantitis.

Van ser considerats estudis transversals, longitudinals, de cohorts, cas-control i assajos clínics aleatoritzats (ACA) realitzats en humans amb una mostra de mínim 10 individus. Només es van considerar els articles complets redactats en anglès, castellà o català. Es va determinar una restricció de deu anys, des de gener de 2012 fins a desembre de 2022. Van ser exclosos els següents tipus d'estudis: revisions sistemàtiques i narratives, cartes, opinions personals i capítols de llibres, així també estudis en animals i *in vitro*.

En aquesta revisió es van avaluar la periodontitis crònica (PC) i agressiva (PA) seguint la classificació de les malalties periodontals establerta per Armitage (1999) (16), i la periodontitis de qualsevol estadi i grau definida per la nova classificació de les malalties periodontals i periimplantàries del World Workshop del 2017 (6).

El diagnòstic de la salut o malaltia periodontal es va basar en paràmetres clínics (PS i PIC) o en paràmetres clínics i radiogràfics (pèrdua òssia) comunicats pels autors segons els seus criteris. Els estudis que no especificaven cap estàndard de referència per al diagnòstic de la condició periodontal es van excloure.

En relació amb la condició “control” es van incloure individus amb diagnòstic de salut periodontal i/o gingivitis. Tots aquells estudis que no tenien grup control van ser exclosos.

### **3.3. Estratègia de cerca**

La cerca de la literatura es va realitzar a través de les bases de dades electròniques Medline (PubMed) i Cochrane entre novembre de 2022 i març de 2023. A més a més, es va dur a terme un rastreig manual per identificar estudis addicionals rellevants en les llistes de referències dels articles seleccionats.

L'estratègia de cerca, que es va aplicar en les diferents bases de dades electròniques estava basada en la combinació de “Medical Subject Headings” (MeSH) incloent les següents paraules clau “biomarcadors”, “malaltia periodontal”, “fluid crevicular gingival” i “diagnòstic” combinada per operadors booleans, donant lloc a la següent cerca: ("Periodontal Diseases"[Mesh] OR "Oral Health"[Mesh]) AND ("Gingival Crevicular Fluid"[Mesh]) AND ("Biomarkers"[Mesh]) AND ("Diagnosis"[Mesh]).

### **3.4. Selecció d'estudis**

La selecció d'estudis es va dur a terme per una autora (A.C.B.) i va ser supervisada pel tutor. En primer lloc, es van eliminar els articles duplicats, i els resultats de la cerca van ser avaluats segons la seva rellevància en funció del títol i el resum. Aquells estudis que mostraven informació diferent de la pregunta d'investigació van ser exclosos, i els que no proporcionaven informació suficient per justificar una decisió d'exclusió es van obtenir a text complet per determinar la seva elegibilitat, amb la resta d'estudis rellevants. Es van registrar els diversos motius pels quals un estudi es va excloure.

### **3.5. Extracció de les dades**

Es van crear dues taules per recopilar la informació seleccionada dels estudis inclosos, la **Taula 2** per a individus sans i la **Taula 3** per a subjectes amb patologia sistèmica. Es va

extreure de cada article el tipus d'estudi, l'objectiu, el nombre de participants i el tipus de condició periodontal i sistèmica, els paràmetres diagnòstics de salut i malaltia periodontal i malaltia sistèmica (si en presentaven), el tipus de biomarcador analitzat, la tècnica emprada per a la seva detecció, el lloc d'obtenció de la mostra i els resultats dels estudis.

### **3.6. Avaluació del risc de biaix**

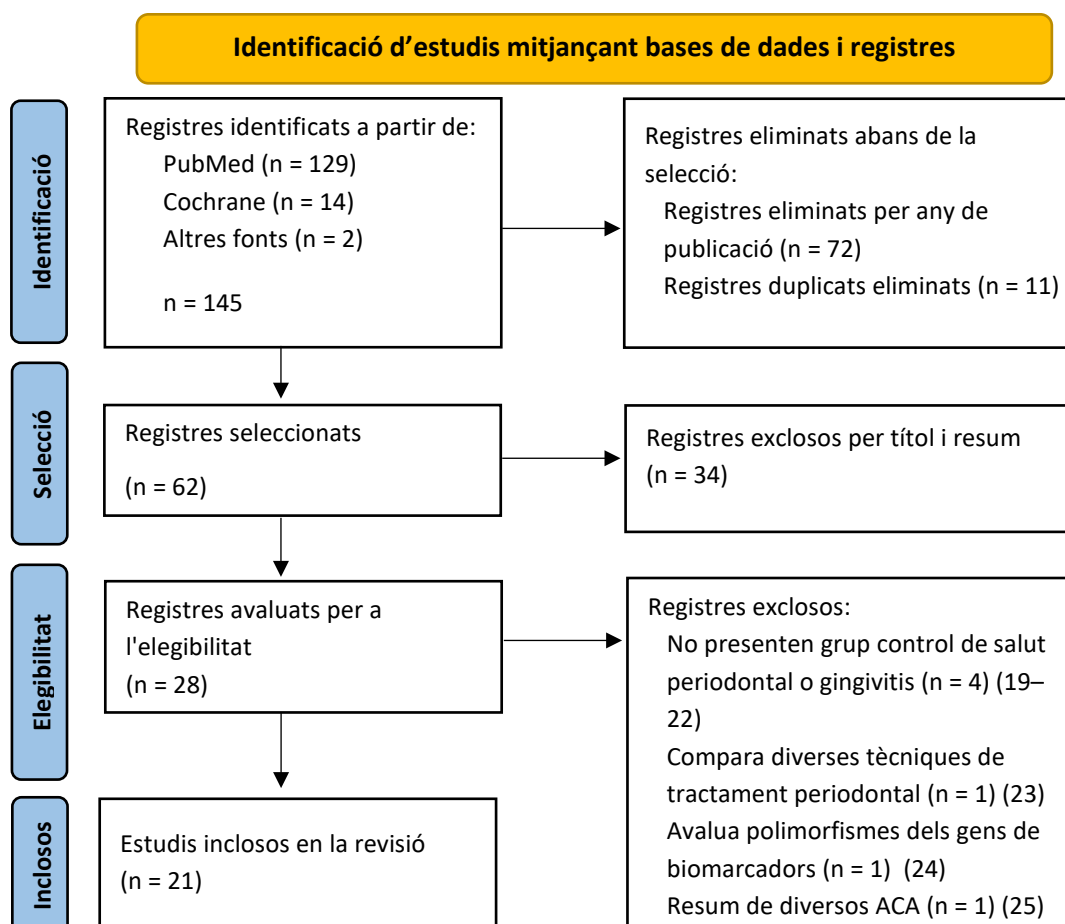
L'avaluació de la qualitat es va realitzar mitjançant l'escala Newcastle-Ottawa per estudis de cohorts (17) per als estudis longitudinals, i per als transversals, es va utilitzar l'escala Newcastle-Ottawa adaptada (18), que mesuren la qualitat metodològica de l'estudi segons el nombre d'estrelles que rep.

Cada estudi es va avaluar a partir de vuit ítems, per als estudis longitudinals, i set per als estudis transversals, classificats en tres paràmetres: 1) la selecció de la mostra, 2) la comparabilitat dels grups i 3) l'avaluació dels resultats dels estudis. Es va avaluar el risc de biaix per cada ítem, atorgant per cada pregunta com a màxim una estrella si es va considerar que hi havia baix risc de biaix, excepte per a la categoria de "comparabilitat" en estudis longitudinals i per a la "determinació de l'eina de cribratge/vigilància" i la "valoració del resultat" en estudis transversals que se'n va atorgar fins a dues. Les estrelles es van assignar de manera que els estudis de màxima qualitat poguessin obtenir fins a nou estrelles, considerant aquells que van aconseguir un total de 7 a 9 punts amb un baix risc de biaix; 6 punts amb un risc mitjà de biaix, i 5 punts o menys amb alt risc de biaix.

## 4. RESULTATS

### 4.1. Selecció d'estudis

El diagrama de flux de la selecció d'estudis es mostra en la **Figura 1**. La recerca electrònica de la literatura inicialment va generar un total de 145 registres, provinents de les bases de dades citades i 2 d'altres fonts. Després d'eliminar les referències duplicades i anteriors al 2012, el nombre total d'articles va ser de 62. Una vegada revisats els títols i els resums, 34 estudis van ser exclosos, resultant en 28 articles sotmesos a l'anàlisi de text complet. Es van descartar 7 estudis per les següents raons: no presentava un grup control de salut periodontal o gingivitis (19–22), l'objectiu era comparar diverses tècniques de tractament periodontal (23), avaluava polimorfismes dels gens dels biomarcadors (24) i feia un resum de diversos ACA (25). Finalment, 21 estudis complien els criteris d'inclusió i van ser elegibles per a la revisió sistemàtica (9,26–45).



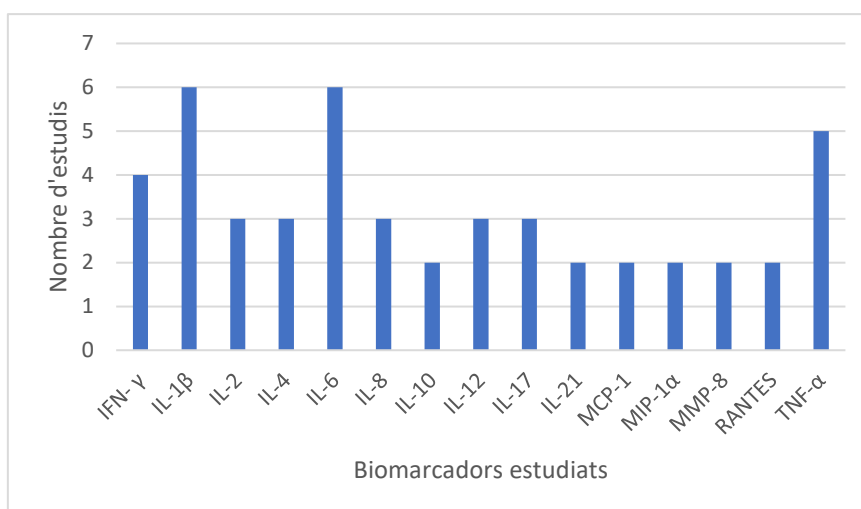
**Figura 1.** Diagrama de flux del procés de selecció de l'estudi d'acord amb la declaració de PRISMA.

## 4.2. Característiques dels estudis

Les dades extretes dels articles seleccionats, així com el disseny dels estudis, les peculiaritats dels participants, els criteris diagnòstics, els biomarcadors analitzats i els principals resultats analitzats es recullen a la **Taula 2** i **Taula 3**.

De les 21 publicacions incloses, 17 presentaven un disseny transversal i 4 un disseny longitudinal. No s'ha trobat cap estudi de cohorts, cas-control ni ACA.

Un total de 62 biomarcadors moleculars van ser identificats, es va observar certa heterogeneïtat en l'anàlisi de biomarcadors en els diferents estudis, 47 dels 62 biomarcadors van ser avaluats en un sol article. IL-1 $\beta$  i IL-6 van ser els dos més investigats, en 6 estudis, seguit del factor de necrosi tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en 5 estudis. A la **Figura 2** es mostra gràficament els biomarcadors estudiats en més d'un estudi. La mida de la mostra oscil·lava entre 11 i 147 participants. Pel que fa al gènere, el 56% dels participants eren dones, mentre que el 44% eren homes. El rang d'edat se situava entre 11 i 65 anys. En 12 estudis tots els pacients eren sans (9,26,27,29,32,36,38,41–45), en la resta de publicacions els participants presentaven una mateixa malaltia sistèmica, obesitat (28,30,31,34,35,40), diabetis mellitus de tipus 2 (33,39) o síndrome metabòlica (37). Tot i que en 3 dels 21 articles res no s'especifica sobre l'hàbit de fumar dels participants, en 3 els grups d'estudi estaven compostos tant per fumadors com no fumadors amb un predomini del darrer esmentat, i en els 15 estudis restants els fumadors van ser exclosos.



**Figura 2.** Biomarcadors identificats en més d'un estudi.

Totes les publicacions presenten un grup control de salut periodontal i/o periimplantària, 5 estudis avaluen els biomarcadors en pacients amb gingivitis, 17 amb PC, 3 amb PA, 2 amb mucositis periimplantària i 2 amb periimplantitis. La definició de malaltia periodontal va variar entre estudis, però generalment els criteris diagnòstics de malaltia periodontal van ser coherents, valorant en tots ells PS i PIC, i només en alguns SS, índex gingival (IG), índex de placa i pèrdua òssia radiogràfica.

Pel que fa al protocol de recollida del FCG, la major part d'estudis van eliminar la placa supragingival abans de recol·lectar la mostra, van assecar la zona i van aïllar amb turundes de cotó per evitar la contaminació (26,28–35,37–41,43–45). L'ús de tires de paper va ser el mètode de recollida de fluids més utilitzat (en el 86% dels estudis), pocs estudis utilitzaven pipetes microcapil·lars volumètriques; altres aspectes com la temperatura d'emmagatzematge de les mostres per a posterior processament va variar entre els -20 °C i -80 °C. La tècnica més freqüent per a la detecció i quantificació de biomarcadors va ser l'assaig d'immunoabsorció lligat a enzims (ELISA) i, en segon lloc, l'assaig múltiple, els altres mètodes utilitzats van ser la immunoturbidimetria i el kit d'assaig d'activitat de la Cathepsina-K (**Taula A1, Annex**).

**Taula 2.** Característiques principals dels articles inclosos en la revisió sistemàtica en individus sense patologia sistèmica.

Autors Any	Tipus d'estudi	Objectiu	Grup de participants	Paràmetres diagnòstics	Biomarcadors (Tècnica) Mostra	Resultats
<b>Nair et al. 2022</b>	ET	Estimar els nivells d'IL-17, IL-18 i IL-21 en pacients amb SP, gingivitis crònica i PC.	90 individus sans - SP: 30 - Gingivitis: 30 - PC: 30	SP: IG = 0, PS ≤ 3 mm, PIC = 0 mm, no pèrdua òssia radiogràfica.  Gingivitis: GI > 1, PS ≤ 4 mm, PIC = 0 mm, no pèrdua òssia radiogràfica.  PC: IG > 1, PS ≥ 5 mm, PIC ≥ 3 mm, pèrdua òssia radiogràfica.	<b>IL-17, IL-18 i IL-21</b> (ELISA)  FCG	Nivells d'IL-17, 18 i 21 al FCG més baixos en el grup SP i més alts en el grup PC.  Diferència estadísticament significativa en les concentracions d'IL-17 i IL-18 entre els grups SP i PC ( $p = 0,03$ i $p = 0,02$ ), entre gingivitis i PC ( $p = 0,02$ i $p = 0,01$ ). I en la IL-21 entre els grups gingivitis i PC ( $p = 0,02$ ).
<b>Hernández et al. 2020</b>	ET	Avaluar si els nivells de MMP-8, TRAP-5 i OPG al FCG tenen potencial diagnòstic per discriminar entre llocs de PC lleu i greu de pacients sans.	31 individus sans - SP: 13 - PC (lleu i severa): 18	SP: PS ≤ 3 mm sense SS  Llocs amb periodontitis lleugera: estadis I i II (PIC ≤ 4 mm i PS ≤ 5 mm)  Llocs amb periodontitis severa: Estadis III i IV (PIC ≥ 5 mm)	<b>MMP-8</b> (IFMA)  TRAP-5, OPG (Assaig multiplex)  FCG	Nivells més alts de MMP-8, TRAP-5 i OPG en llocs de periodontitis severa, seguit de llocs de periodontitis lleus i sans ( $p < 0,01$ ).  MMP-8 i TRAP-5 van mostrar una alta precisió diagnòstica per discriminar diferents nivells de salut i malaltia periodontal.
<b>Escobar et al. 2018</b>	EL	Comparar els nivells d'IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ i CRP en pacients sans i pacients amb PC abans i set dies després de l'última sessió de tractament periodontal no quirúrgic.	40 individus sans - SP: 20 - PC: 20  Tractament: RAR  Mostres abans del tractament i 7 dies després	SP: no SS, PIC = 0 mm  PC: PIC ≥ 5 mm, pèrdua òssia radiogràfica	<b>IFN-<math>\gamma</math>, TGF-<math>\beta</math></b> (ELISA)  FCG + sèrum  <b>CRP</b>  Sèrum	Nivells inicials d'IFN- $\gamma$ més alts en el FCG del grup PC en relació amb el grup SP ( $p < 0,05$ ), set dies després del RAR van augmentar ( $p < 0,05$ ).  Nivells inicials de TGF- $\beta$ al FCG dels pacients amb PC significativament més elevats en comparació amb el grup SP ( $p < 0,05$ ), set dies després del RAR van disminuir ( $p > 0,05$ ).
<b>Liu et al. 2017</b>	ET	Investigar l'associació entre l'expressió de HMGB1, el progrés de la malaltia periimplantària, i avaluar la correlació de HMGB1 amb els nivells d'IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$ .	47 individus sans sense malaltia periodontal (79 implants). - SP: 39 llocs - Mucositis periimplantària: 24 llocs - Periimplantitis: 16 llocs	SP: PS < 3 mm, IG ≤ 1  Mucositis periimplantària: PS ≥ 3 mm, IG > 1, no pèrdua òssia radiogràfica  Periimplantitis: PS ≥ 3 mm, IG > 1, pèrdua òssia radiogràfica	<b>HMGB1, IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-8, TNF-<math>\alpha</math></b> (Assaig multiplex)  FCPI	Increment de la concentració de HMGB1 a mesura que avança la malaltia periimplantària ( $p \leq 0,05$ ).  Alta correlació entre el nivell de HMGB1 i l'expressió d'IL-1 $\beta$ i TNF- $\alpha$ i una correlació moderada entre el nivell de HMGB1 i l'expressió d'IL-6 i IL-8.
<b>Tomás et al. 2017</b>	ET	Comparar els nivells de 16 citocines detectades al FCG entre grups amb SP i PC, i obtenir models predictius basats en citocines del FCG.	147 individus sans - SP: 74 - PC moderada - severa: 73	SP: SS < 25%, PS ≤ 3 mm i no pèrdua òssia radiogràfica	<b>GMCSF, IFN-<math>\gamma</math>, IL1-<math>\alpha</math>, IL1-<math>\beta</math>, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-17F i TNF-<math>\alpha</math></b> (Assaig multiplex)  FCG	Nivells de totes les citocines proinflamàtòries (GMCSF, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12p40, IL-17A, IL-17F i TNF- $\alpha$ ) més alts al grup PC comparat amb SP ( $p < 0,001$ ).  De les antiinflamatòries, només IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-3 i IL-4 van presentar concentracions significativament altes al grup periodontal ( $p < 0,001$ ), l'increment va ser més baix que els detectats per a les citocines proinflamàtòries, excepte per IL-3.

<b>Fine et al. 2014</b>	EL	Identificar biomarcadors relacionats amb l'hoste que podrien ser predictius de la pèrdua òssia en subjectes amb PA localitzada.	53 sans - SP + Aa-negatiu: 26 - SP + Aa-positiu: 12 - PA localitzada: 15  Examinats cada 6 mesos durant 2-3 anys	individus - SP + Aa-negatiu: 26 - SP + Aa-positiu: 12 - PA localitzada: 15	SP: PS ≤ 4 mm sense SS o només una PS = 5 mm i sense SS, no pèrdua òssia radiogràfica	<b>IL-1β, MIP-1α, IL-8, IL-2, IL-10, IL-12, IL-6</b>  (Assaig multiplex)  FCG + saliva	MIP-1α en la visita 6-9 mesos abans de la pèrdua òssia va mostrar nivells significativament elevats al FCG en comparació amb els llocs que es van mantenir sans.  Reducció significativa d'IL-6 als llocs que van desenvolupar pèrdua òssia en comparació amb aquells que es van mantenir sans.  IL-2 significativament més alta en llocs sans Aa-positius de pacients amb PA localitzada ( $p < 0,01$ ).  IL-8 i IL-1β significativament més altes en SP + Aa-positius en comparació amb SP + Aa-negatius ( $p < 0,01$ ).
<b>Leppilahti et al. 2014</b>	ET	Identificar la precisió diagnòstica dels mediadors inflamatoris i MMP colagenolítiques com a biomarcadors candidats del FCG per discriminar la periodontitis dels llocs inflamats i sans.	23 sans - SP: 9 - Gingivitis: 6 - PC: 8	individus - SP: 9 - Gingivitis: 6 - PC: 8	SP: PS < 3 mm, PIC = 0 mm, no inflamació gingival, no SS  Gingivitis: inflamació gingival, SS, PIC = 0 mm  PC: 5 o 6 dents amb PS ≥ 5 mm, PIC ≥ 3 mm, pèrdua òssia radiogràfica > 50%	<b>Azurocidina, CXCL5, MPO, TIMP-1, MMP-13 i MMP-14</b> (ELISA)  <b>MMP-8</b> (IFMA i ELISA)  FCG	MPO i MMP-8 rara vegada detectats en SP, nivells amb PC > SP i gingivitis ( $p < 0,0001$ ).  TIMP-1 indetectable en la majoria de SP i gingivitis.  Azurocidina i MMP-14 PC > SP ( $p = 0,003$ i $0,048$ ).  MMP-13 PC > gingivitis ( $p = 0,0006$ ) i SP > gingivitis ( $p = 0,024$ ).  CXCL5 i MMP-14 no diferències significatives entre grups.
<b>Shimada et al. 2013</b>	ET	Determinar el nivell de citocines i quimiocines diferents en mostres de FCG.	11 sans amb PC generalitzada - 1 lloc sa - 2 llocs amb malaltia	individus amb PC generalitzada - 1 lloc sa - 2 llocs amb malaltia	Lloc sa: PS < 3 mm  Lloc amb malaltia: PS = 5 - 6 mm	40 biomarcadors  (Assaig multiplex)  FCG	26 dels 40 biomarcadors detectats tant en llocs amb malaltia com saludables.  Nivells de MMP-3, IL-1β, IL-21, RANTES, IP-10, VCAM-1, PIGF, VEGF-A i Trail significativament més elevats en llocs amb malaltia en comparació dels llocs sans.  Nivells d'IL-1β i IP-10 significativament més elevats en els llocs amb SS positiu ( $p = 0,0007$ i $p = 0,0009$ ).  Nivells d'IL-1β al FCG fortament correlacionats amb la proporció de <i>Porphyromonas gingivalis</i> ( $p = 0,0012$ ).
<b>Yue et al. 2013</b>	EL	Avaluar i comparar citocines al FCG i saliva de pacients amb PA abans i després del tractament.	80 sans - SP: 40 - PA: 40  No menciona tractament  Mostres abans del tractament i 30 dies després	individus sans - SP: 40 - PA: 40	SP: PS ≤ 3 mm, PIC = 0 mm i sense recessions	<b>IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IFN-γ i TNF-α</b>  (ELISA)  FCG + saliva	Els nivells d'IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IFN-γ i TNF-α eren més alts en pacients amb PA que en SP en el FCG i en saliva.  Després del tractament es van produir reduccions significatives en els nivells d'IL-1β, IL-2 i IFN-γ ( $p < 0,05$ ), tant en saliva com al FCG.
<b>Becerik et al. 2012</b>	ET	Investigar IL-1β, IL-6, IL-11, OSM, LIF en el FCG i plasma, en pacients amb diferents	80 sans - PA: 20 - PC: 20 - Gingivitis: 20 - SP: 20	individus sans - PA: 20 - PC: 20 - Gingivitis: 20 - SP: 20	PA: PIC ≥ 5 mm i PS ≥ 6 mm a ≥ 8 dents, pèrdua òssia radiogràfica > 30%.  PC: PIC ≥ 5 mm i PS ≥ 6 mm en múltiples llocs	<b>IL-1β, IL-6, IL-11, OSM, LIF</b>  (ELISA)  FCG + plasma	Quantitats totals d'IL-1β, IL-6 i IL-11 al FCG més elevades en PC i PA en comparació amb el grup SP ( $p < 0,008$ ). Entre PA i PC no hi havia diferències significatives ( $p > 0,008$ ).



		malalties periodontals.			dels quatre quadrants, pèrdua òssia radiogràfica moderada-severa.		Quantitat total d'IL-11 al FCG significativament més alta en PC en comparació amb el grup SP ( $p < 0,008$ ).
					Gingivitis: PIC $\leq 2$ mm a $\geq 90\%$ dels llocs mesurats, no pèrdua òssia radiogràfica.		Quantitat total d'OSM al FCG sense diferències significatives entre els grups d'estudi ( $p > 0,008$ ).
					SP: PS $\leq 3$ mm, PIC $\leq 2$ mm a $\geq 90\%$ dels llocs mesurats, SS $< 10\%$		Quantitat total de LIF al FCG menor en els grups PA i PC en comparació amb el grup SP ( $p < 0,008$ )
<b>Buduneli et al. 2012</b>	ET	Investigar els nivells d'IL-33 al FCG, saliva i plasma en individus amb PC i individus sans amb SP.	57 individus sans - SP: 25 - PC: 32	SP: $\geq 90\%$ dels llocs mesurats PS $< 3$ mm, PIC $\leq 1$ mm, no SS PC: $\geq 4$ dents en cada maxil·lar amb PS $\geq 5$ mm, PIC $\geq 4$ mm i $\geq 50\%$ pèrdua òssia radiogràfica $\geq 2$ quadrants	<b>IL-33</b> (ELISA) FCG + saliva + plasma	Quantitat total d'IL-33 al FCG sense diferències significatives entre els grups d'estudi ( $p > 0,05$ ). Concentració d'IL-33 al FCG significativament menor al grup PC ( $p < 0,0001$ ).	
<b>Yamalik et al. 2012</b>	ET	Analitzar comparativament els nivells de catepsina-K al FCG/FCPI de dents naturals i implants dentals, i avaluar la seva relació amb la pèrdua òssia alveolar al voltant de les dents naturals i els implants.	40 individus sans (42 mostres de FCG i 54 de FCPI) - SP: 11 mostres FCG - Gingivitis: 18 mostres FCG - PC: 13 mostres FCG - Salut periimplantària: 19 mostres FCPI - Mucositis periimplantària: 27 mostres FCPI - Perimplantitis: 8 FCPI	SP/salut periimplantària: IG = 0, PS $< 3$ mm Gingivitis/mucositis periimplantària: IG $> 0$ , PS $> 3$ mm PC/perimplantitis: IG $> 0$ , PS $> 3$ mm	<b>Catepsina K</b> (Kit d'assaig d'activitat de la Catepsina K) FCG + FCPI	Nivells d'activitat total de catepsina-K més alts en els subgrups de dents naturals i d'implants que presentaven pèrdua òssia alveolar.	

Abreviacions excloent els noms dels biomarcadors (ordre alfabètic): **Aa**: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; **EL**: estudi longitudinal; **ELISA**: assaig d'immunoabsorció lligat a enzims; **ET**: estudi transversal; **FCG**: fluid crevicular gingival; **FCPI**: fluid crevicular periimplantari; **IFMA**: assaig immunofluoromètric; **IG**: índex gingival; **IP**: índex de placa; **PA**: periodontitis agressiva; **PC**: periodontitis crònica; **PIC**: pèrdua d'inserció clínica; **PS**: profunditat de sondatge; **RAR**: raspat i allisament radicular; **SP**: salut periodontal; **SS**: sagnat al sondatge.

Abreviacions dels biomarcadors (ordre alfabètic): **CRP**: proteïna C reactiva; **CXCL5**: lligand 5 de les quimiocines CXC; **GM-CSF**: factor estimulant de colònies de granulòcits i macròfags; **HMGB1**: proteïna 1 del grup d'alta mobilitat; **IL**: interleucina; **IFN**: interferó; **IP-10**: proteïna 10 induïda per IFN- $\gamma$ ; **LIF**: factor inhibitori de la leucèmia; **MIP**: proteïna inflamatòria de macròfags; **MMP**: metal·loproteïnases de matriu; **MPO**: mieloperoxidasa; **OSM**: oncostatina; **PIGF**: factor de creixement placentari; **RANTES**: regulada per activació, expressada i secretada per limfòcits T normals; **TGF**: factor de creixement transformador; **TIMP**: inhibidor tissular de MMP; **TNF- $\alpha$** : factor de necrosi tumoral  $\alpha$ ; **TRAP**: fosfatasa àcida tartrat-resistent; **OPG**: osteoprotegerina; **VCAM**: molècula d'adhesió de cèl·lules vasculars; **VEGF**: factor de creixement endotelial vascular.

**Taula 3.** Característiques principals dels articles inclosos en la revisió sistemàtica en individus amb patologia sistèmica.

Autors Any	Tipus d'estudi	Objectiu	Grup de participants	Paràmetres diagnòstics	Biomarcadors (Tècnica) Mostra	Resultats
<b>Çetiner et al. 2019</b>	EL	Determinar els nivells de visfatina, IL-6 i TNF- $\alpha$ al FCG en pacients obesos / no obesos amb / sense PC generalitzada.	50 individus - No obesitat / SP: 10 - No obesitat / PC: 9 - Obesitat / SP 10 - Obesitat / PC: 21  Tractament: RAR  Registre: 0 i 3 mesos	SP: PS o PIC < 3 mm, IG = 0 PC: $\geq$ 30% dels llocs amb pèrdua òssia amb almenys 2 dents no adjacents amb $\geq$ 1 lloc amb PS i PIC $\geq$ 5 mm a cada quadrant, SS positiu, IG > 2 Obesitat IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> No obesitat IMC < 25 kg/m	<b>Visfatina, IL-6 i TNF-<math>\alpha</math></b> (ELISA) FCG	Nivells d'IL-6 més elevats en obesos comparat amb el grup "no obesitat/ SP" ( $p < 0,05$ ). Nivells de TNF- $\alpha$ similars entre grups. Sense canvis significatius en els nivells de TNF- $\alpha$ i IL-6 en tots els grups durant el període d'estudi ( $p > 0,05$ ).  Quantitat total de visfatina major en pacients amb obesitat i PC ( $p < 0,001$ ). Disminució significativa en els grups amb obesitat després del tractament ( $p < 0,05$ ).
<b>Gurupra sad et al. 2018</b>	ET	Investigar IL-34 en la patogènesi de la malaltia periodontal i l'efecte de l'obesitat sobre els seus nivells en individus amb PC periodontal.	40 individus - No obesitat / SP: 10 - Obesitat / SP: 10 - No obesitat / PC: 10 - Obesitat / PC: 10	SP: IG = 0, PS $\leq$ 3 mm, PIC = 0 mm, no pèrdua òssia radiogràfica PC: IG $\geq$ 1, PS $\geq$ 5 mm, PIC $\geq$ 3 mm, pèrdua òssia radiogràfica > 30% Obesitat IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> , circumferència de la cintura > 90 cm en homes i > 80 cm en dones	<b>IL-34</b> (ELISA) FCG + plasma	Nivells d'IL-34 més elevats en pacients amb PC i obesitat al FCG ( $p < 0,001$ ).  Diferències estadísticament significatives en la concentració d'IL-34 ( $p < 0,05$ ) excepte entre no obesos/SP i obesos/SP i entre no obesos/PC i obesos/PC.
<b>Kanoriya et al. 2017</b>	ET	Determinar i correlacionar els nivells de RBP4 i leptina al FCG i sèrum en pacients amb PC i obesitat.	70 individus - No obesitat / SP: 15 - Obesitat / SP: 15 - No obesitat / PC: 20 - Obesitat / PC: 20	PC: PS $\geq$ 5 mm, IG > 1, PIC $\geq$ 3 mm, pèrdua òssia radiogràfica SP: PS $\leq$ 3 mm, IG = 0, PIC = 0 mm, no pèrdua òssia radiogràfica Obesitat: IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> , circumferència de la cintura $\geq$ 90 cm en homes i $\geq$ 80 cm en dones No obesitat: IMC 18,5-22,9 kg/m <sup>2</sup>	<b>RBP4 i leptina</b> (ELISA) FCG + sèrum	Concentració mitjana de RBP4 al FCG: obesos amb PC > no obesos amb PC, obesos amb SP > no obesos amb SP.  Concentració mitjana de leptina al FCG: obesos amb SP > no obesos amb SP > obesos amb PC > no obesos amb PC.  Diferències estadísticament significatives entre grups per RBP4 i leptina al FCG ( $p < 0,001$ ).
<b>Patnaik et al. 2017</b>	ET	Avaluar els nivells i la correlació de la quimerina al FCG i el fluid lacrimal en individus amb PC amb i sense DM2.	40 individus - SP: 10 - PC: 15 - DM2 + PC: 15	PC: PS $\geq$ 5 mm, IG > 1, PIC $\geq$ 3 mm, pèrdua òssia radiogràfica SP: PS $\leq$ 3 mm, IG = 0, PIC = 0 mm, no pèrdua òssia radiogràfica	<b>Quimerina</b> (ELISA) FCG + fluid lacrimal	Concentració de quimerina més alta al grup DM2 + PC, seguida dels grups PC i SP ( $p < 0,01$ ).  La correlació entre els nivells dels marcadors inflamatoris i les variables clíniques va ser estadísticament significativa ( $p < 0,05$ ) en tots els grups.
<b>Gürkan et al. 2016</b>	ET	Determinar els nivells de FCG de MCP-1, RANTES i MIF en pacients amb síndrome metabòlica i gingivitis.	40 individus - Síndrome metabòlica/gingivitis: 20 - Síndrome metabòlica/SP: 20 - Gingivitis: 20 - SP: 20	Gingivitis: inflamació gingival, PIC $\leq$ 2 mm, no pèrdua òssia radiogràfica SP: PS $\leq$ 3 mm, PIC $\leq$ 2 mm > 90% dels llocs mesurats, SS < 15%. Alguns individus amb PIC > 2 mm a < 10% dels llocs per raons no relacionades amb PC	<b>MCP-1, RANTES i MIF</b> (ELISA) FCG	Nivells de MCP-1 i RANTES del grup síndrome metabòlica / gingivitis més alts que síndrome metabòlica / SP ( $p = 0,005$ , $p = 0,0001$ ). Nivells més alts de MCP-1, RANTES i MIF en el grup gingivitis en comparació amb SP ( $p = 0,011$ , $p = 0,0001$ , $p = 0,011$ ).  Nivell de RANTES del grup síndrome metabòlica / gingivitis significativament més alt que el de gingivitis ( $p = 0,01$ ), però similar de MCP-1 i MIF ( $p > 0,05$ ).

<b>Pradeep et al. 2015</b>	ET	Determinar els nivells de Lipocalina-2 al FCG i fluid lacrimal en pacients amb obesitat i PC.	40 individus - No obesitat / SP: 10 - Obesitat / SP: 10 - No obesitat / PC: 10 - Obesitat / PC: 10	PC: PS $\geq$ 5 mm, IG > 1, PIC $\geq$ 3 mm, pèrdua òssia radiogràfica SP: PS $\leq$ 3 mm, IG = 0, PIC = 0 mm, no pèrdua òssia radiogràfica Obesitat: IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> No obesitat: IMC 18,5-22,9 kg/m <sup>2</sup>	<b>Lipocalina-2</b> (ELISA) FCG + fluid lacrimal	Concentració mitja de Lipocalina-2 major en obesos / PC, seguit dels no obesos / PC, obesos / SP i no obesos / SP. Diferències estadísticament significatives entre grups, excepte entre obesos/SP i no obesos/PC ( $p < 0,001$ ). El FCG va mostrar una correlació positiva amb l'IMC i la PS en tots els grups ( $p < 0,001$ ).
<b>Pradeep et al. 2015</b>	ET	Avaluar la concentració de vaspina al FCG i fluid lacrimal de pacients obesos amb PC per determinar l'associació.	40 individus - No obesitat / SP: 10 - Obesitat / SP: 10 - No obesitat / PC: 10 - Obesitat / PC: 10	PC: PS $\geq$ 5mm, IG > 1, PIC $\geq$ 3 mm, pèrdua òssia radiogràfica SP: PS $\leq$ 3 mm, IG = 0, PIC = 0 mm, no pèrdua òssia radiogràfica Obesitat: IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> , circumferència de la cintura $\geq$ 90 cm en homes i $\geq$ 80 cm en dones No obesitat: IMC 18,5-22,9 kg/m <sup>2</sup>	<b>Vaspina</b> (ELISA) FCG + fluid lacrimal	Concentració mitjana de vaspina al FCG més alta per al grup obesitat/PC, seguit dels grups no obesitat/PC, obesitat/SP i no obesitat/SP. Diferències estadísticament significatives entre grups ( $p < 0,001$ ).
<b>Gokhale et al. 2014</b>	ET	Estimar i comparar els nivells de resistina en el FCG en salut, PC i DM2.	60 individus - SP: 15 - PC: 15 - DM2: 15 - DM2 + PC: 15	PC: mínim 3 dents amb PS $\geq$ 5 mm, SS positiu i pèrdua òssia radiogràfica SP: PS $\leq$ 4 mm, IG $\leq$ 1	<b>Resistina</b> (ELISA) FCG	Nivells més alts de resistina al grup DM2 + PC, i més baixos al grup SP. Diferència significativa en els nivells de resistina al FCG al comparar individus sans amb PC ( $p = 0,0093$ ); DM2 ( $p = 0,0341$ ) i DM2 + PC ( $p = 0,0002$ ); també entre PC i DM2 + PC ( $p = 0,0032$ ); i entre DM2 i DM2 + PC ( $p = 0,0008$ ). Correlació positiva significativa entre els nivells de resistina al FCG i els nivells d'IG, PS, índex periodontal, i HbA1c.
<b>Pradeep et al. 2013</b>	ET	Determinar la presència de nivells de MCP-4 i hsCRP al FCG i sèrum en subjectes obesos i no obesos amb PC i trobar una correlació entre MCP-4 i hsCRP al FCG i sèrum.	40 individus - No obesitat / SP: 10 - Obesitat / SP: 10 - No obesitat / PC: 10 - Obesitat / PC: 10	PC: PS $\geq$ 5 mm, IG > 1, PIC $\geq$ 3 mm, pèrdua òssia radiogràfica SP: PS $\leq$ 3 mm, IG = 0, PIC = 0 mm, no pèrdua òssia radiogràfica Obesitat: IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> , circumferència de la cintura $\geq$ 90 cm en homes i $\geq$ 80 cm en dones No obesitat: IMC 18,5-22,9 kg/m <sup>2</sup>	<b>MCP-4</b> (ELISA) i <b>hsCRP</b> (immunoturbidimetria) FCG + sèrum	Concentració mitjana de MCP-4 al FCG: Obesitat/PC > No obesitat/PC > Obesitat/SP > No obesitat/SP. Diferències estadísticament significatives entre grups ( $p < 0,001$ ). Concentració mitjana de hsCRP al FCG: Obesitat/PC > Obesitat/SP > No obesitat/PC > No obesitat/SP. Diferències significatives entre no obesos/SP i obesos/SP i entre no obesos/SP i obesitat/PC ( $p < 0,001$ ).

Abreviacions excloent els noms dels biomarcadors (ordre alfabètic): **DM2**: diabetis mellitus tipus 2; **EL**: estudi longitudinal; **ELISA**: assaig d'immunoabsorció lligat a enzims; **ET**: estudi transversal; **FCG**: fluid crevicular gingival; **IG**: índex gingival; **IMC**: índex de massa corporal; **IP**: índex de placa; **PA**: periodontitis agressiva; **PC**: periodontitis crònica; **PIC**: pèrdua d'inserció clínica; **PS**: profunditat de sondatge; **RAR**: raspat i allisament radicular; **SP**: salut periodontal; **SS**: sagnat al sondatge.

Abreviacions dels biomarcadors (ordre alfabètic): **hsCRP**: proteïna C reactiva d'alta sensibilitat; **IL**: interleucina; **MCP**: proteïna monocitoquimiotàctica; **MIF**: factor inhibidor de la migració de macròfags; **RANTES**: regulada per activació, expressada i secretada per limfòcits T normals; **RBP**: proteïna d'unió al retinol; **TNF- $\alpha$** : factor de necrosi tumoral  $\alpha$ .

### 4.3. Avaluació del risc de biaix

La **Taula 4** i la **Taula 5** mostren el resum de l'avaluació del risc de biaix dels estudis inclosos en la revisió sistemàtica, d'acord amb l'escala Newcastle-Ottawa. La puntuació de l'anàlisi qualitativa va oscil·lar entre 5 i 8 punts, tres estudis (9,43,45) es van considerar d'alt risc de biaix, nou de risc mitjà (26,29,31,32,35,37,41,42,44) i nou de baix risc (27,28,30,33,34,36,38–40). L'apartat que presentava més mancances va ser el de selecció per als estudis transversals.

**Taula 4.** Avaluació del risc de biaix mitjançant l'escala de Newcastle-Ottawa adaptada per a estudis transversals.

Autor	Selecció				Comparabilitat		Resultat		Risc
	RM	GM	TNR	EC	VC	AR	PE		
Nair et al. 2022 (26)	0	0	0	★★	★	★★	★	Mitjà	
Hernández et al. 2020 (27)	★	0	★	★★	★	★★	★	Baix	
Guruprasad et al. 2018 (30)	★	0	0	★★	★	★★	★	Baix	
Kanoriya et al. 2017 (31)	0	0	0	★★	★	★★	★	Mitjà	
Liu et al. 2017 (32)	0	0	0	★★	★	★★	★	Mitjà	
Patnaik et al. 2017 (33)	0	0	★	★★	★	★★	★	Baix	
Tomás et al. 2017 (36)	★	0	0	★★	★	★★	★	Baix	
Gürkan et al. 2016 (37)	0	0	0	★★	★	★★	★	Mitjà	
Pradeep et al. 2015 (34)	0	0	★	★★	★	★★	★	Baix	
Pradeep et al. 2015 (35)	0	0	0	★★	★	★★	★	Mitjà	
Gokhale et al. 2014 (39)	0	0	★	★★	★	★★	★	Baix	
Leppilahti et al. 2014 (9)	0	0	0	★★	0	★★	★	Alt	
Pradeep et al. 2013 (40)	0	0	★	★★	★	★★	★	Baix	
Shimada et al. 2013 (41)	0	0	0	★★	★	★★	★	Mitjà	
Becerik et al. 2012 (43)	0	0	0	★★	0	★★	★	Alt	
Buduneli et al. 2012 (44)	0	0	0	★★	★	★★	★	Mitjà	
Yamalik et al. 2012 (45)	0	0	0	★★	0	★★	★	Alt	

Abreujacions (ordre d'aparició): **RM**: representativitat de la mostra; **GM**: grandària de la mostra; **TNR**: taxa de no-resposta; **EC**: determinació de l'eina de cribatge/vigilància; **VC**: anàlisi de variables de confusió; **AR**: avaluació del resultat; **PE**: prova estadística.

**Taula 5.** Avaluació del risc de biaix mitjançant l'escala de Newcastle-Ottawa.

Autor	Selecció				Comparabilitat		Resultat		Risc
	RM	SNE	DE	RNP	C	AR	DS	AS	
Çetiner et al. 2019 (28)	0	★	★	★	★	★	★	★	Baix
Escobar et al. 2018 (29)	0	★	★	★	★	★	0	★	Mitjà
Fine et al. 2014 (38)	0	★	★	★	★★	★	★	0	Baix
Yue et al. 2013 (42)	0	★	★	★	★	★	0	★	Mitjà

Abreujacions (ordre d'aparició): **RM**: representativitat de la mostra; **SNE**: selecció dels no exposats; **DE**: determinació de l'exposició; **RNP**: resultat no present a l'inici de l'estudi; **C**: comparabilitat en funció del disseny o anàlisi; **AR**: avaluació del resultat; **DS**: durada del seguiment; **AS**: adequació del seguiment.

## 5. DISCUSSIÓ

En aquesta revisió sistemàtica s'analitzen vint-i-un estudis de diversos biomarcadors del FCG, específics de la malaltia periodontal i periimplantària, amb rellevància diagnòstica tant en individus que presenten salut general com els que presenten malaltia sistèmica. L'heterogeneïtat en els criteris diagnòstics, el processament de les mostres i la no comparabilitat de les mesures de resultat entre les publicacions recuperades van impedir que es realitzés una síntesi quantitativa o metaanàlisi. De tal manera que es recopilen, s'avaluen i se sintetitzen qualitativament les publicacions amb l'objectiu de proporcionar informació de qualitat respecte als principals biomarcadors amb significança diagnòstica de la malaltia periodontal i periimplantària.

Un punt clau a destacar és la gran diversitat de biomarcadors detectats, fins a un total de 62, associats amb la inflamació, la degradació del teixit connectiu i la remodelació òssia, que són les principals fases biopatològiques de la periodontitis (1). No obstant això, la majoria d'aquestes observacions només es descriuen en un sol article, la qual cosa limita la seva fiabilitat. Només nou dels biomarcadors s'han analitzat en almenys tres publicacions.

Les quantitats totals de biomarcadors en mostres de FCG per cada mostreig, han estat suggerides com a millor indicador de l'activitat relativa als components del FCG, més que la concentració, ja que les concentracions es veuen afectades directament pel volum de la mostra (46), que es troba disminuït en llocs sans (41,44).

### 5.1. Biomarcadors del FCG

La família de la IL-1 inclou molècules de senyalització clau que desencadenen i perpetuen la inflamació periodontal (47). Un dels biomarcadors més estudiats al FCG és la IL-1 $\beta$ , una citocina que de la mateixa manera que IL-1 $\alpha$ , activa la destrucció de col·lagen i la reabsorció òssia (47). L'associació entre periodontitis i IL-1 $\beta$  elevada al FCG està ben establerta (48). Els quatre estudis que avaluen aquest biomarcador al FCG en pacients amb PC, mostren nivells significativament elevats, en comparació amb individus o llocs de salut periodontal (36,41–43) (**Taula 2**). A més, dos articles (42,43) troben aquest augment en pacients amb PA, tot i no haver-hi diferències significatives entre els grups PC i PA (43). Addicionalment, Yue et al. (42) observen una disminució

significativa dels nivells d'IL-1 $\beta$  al FCG en individus amb PA després de rebre tractament periodontal. Així també, els nivells d'IL-1 $\beta$  estan significativament correlacionats amb PS i PIC (43) i SS positiu (41). Liu et al. (32) informen una correlació positiva entre el nivell de proteïna 1 del grup d'alta mobilitat (HMGB1) i l'expressió d'IL-1 $\beta$  en presència de periimplantitis. Encara que no s'avalua directament la IL-1 $\beta$  en aquest estudi, l'HMGB1 és un factor d'activació de la IL-1 $\beta$ , aquesta troballa indica una possible relació entre la IL-1 $\beta$  i la periimplantitis. En suport a aquests estudis, Nazar et al. (49) van concloure en la seva revisió sistemàtica que la IL-1 $\beta$  pot ser considerada un dels biomarcadors més comuns que donen resultats de precisió, i que podria utilitzar-se com a indicador de la progressió de la malaltia periodontal.

Només un nombre limitat d'estudis han investigat concentracions del FCG d'altres tipus de la família de citocines de la interleucina-1 en la periodontitis. IL-1 $\alpha$  s'ha detectat en pacients amb periodontitis amb uns valors significativament superiors als dels pacients amb salut periodontal (36). IL-18, és una citocina proinflamatòria que podria ser responsable de l'inici i la progressió de la malaltia periodontal (47), els seus valors s'han vist augmentats significativament en els individus amb PC respecte als que presenten gingivitis i salut periodontal (26). Aquest increment també s'observa en altres estudis (50,51). En cèl·lules epitelials gingivals humanes, la sobreexpressió d'IL-33 s'ha associat amb periodontitis, provocant l'osteoclastogènesi i la pèrdua òssia mitjançant l'augment de l'activador del receptor del lligand del factor nuclear kappa- $\beta$  (RANKL) (52). Segons l'estudi de Buduneli et al. (44), la concentració al FCG d'IL-33 es troba disminuïda en individus amb PC, mentre que la quantitat total d'aquest biomarcador al FCG i la saliva és similar entre grups. No obstant això, Kurşunlu et al. (53) han vist que els nivells d'aquesta interleucina disminueixen en presència de PC, PA i gingivitis en comparació amb l'estat de salut periodontal.

La IL-6 és una citocina proinflamatòria i un mediador de la resposta en fase aguda, que estimula la formació d'osteoclasts. Un estudi realitzat per Offenbacher et al. (54) va mostrar que els pacients amb periodontitis severa tenien nivells elevats d'IL-1 $\beta$ , IL-6, proteïna monocitoquimiotàctica (MCP)-1 i prostaglandina E2, i aquests marcadors es van associar amb SS. Així també, Becerik et al. (43) correlacionen els nivells d'IL-6 al FCG amb PS, PIC i índex de placa. Els articles inclosos en aquesta revisió observen un augment

en els nivells d'IL-6 en pacients amb periodontitis (36,42,43). A més, l'increment dels nivells d'IL-6 induïx la síntesi de proteïna quimioatracent de monòcits (MCP)-1, regulant la transició d'inflamació aguda a crònica (55).

La MCP-1 és una de les quimiocines més importants que provoca el reclutament de cèl·lules inflamatòries i, en conseqüència, està implicada en la destrucció periodontal. Investigacions prèvies van mostrar l'augment progressiu amb la progressió de la malaltia periodontal i la seva disminució després del tractament (56,57), per tant, es pot proposar com a biomarcador potencial de la gravetat de la malaltia. En aquesta revisió no s'ha avaluat en individus amb periodontitis, però s'ha vist un augment d'aquest marcador en pacients amb síndrome metabòlica i gingivitis (37).

Estudis previs han demostrat un increment en els nivells sistèmics de TNF- $\alpha$  i IL-6 en individus obesos, sent més alts els valors en individus obesos amb PC que en no obesos amb PC (58). Això suggereix que l'obesitat per si mateixa pot desencadenar el nivell d'inflamació observat en el FCG. Les possibles raons per a l'augment dels nivells d'IL-6 en el FCG podrien ser que hi ha una major infiltració de macròfags tant de la circulació sistèmica com local en individus amb obesitat, el que pot conduir a una major expressió d'adipocines en comparació amb els individus no obesos (28).

El TNF- $\alpha$  és secretat principalment pels macròfags i limfòcits i estimula la diferenciació i activació dels osteoclasts (12). Els seus nivells s'han trobat augmentats en pacients amb PC i PA en comparació amb individus amb salut periodontal, tot i que no s'han vist diferències entre PC i PA (59). Dos dels estudis inclosos, observen els mateixos resultats mencionats anteriorment (36,42), mentre Çetiner et al. (28) i Shimada et al. (41) no detecten canvis entre salut i malaltia. Per tant, actualment, sembla poc probable que els nivells de TNF- $\alpha$  per si sols puguin ser suficients per diferenciar entre les dues condicions.

Pocs estudis s'han centrat en el paper dels mediadors antiinflamatoris per a la periodontitis, IL-4 i IL-10 inhibeixen l'activitat i regulen a la baixa la producció de citocines proinflamatòries. La revisió de Stadler et al. (60) va obtenir uns resultats estadísticament inconsistents per a aquestes dues citocines. No obstant això, Tomás et al. (36) van observar un increment significatiu de la concentració d'IL-4 en el grup

periodontal, però amb uns valors més baixos que l'augment de les citocines proinflamatòries.

Hi ha una forta evidència que indica que els nivells d'IFN- $\gamma$  al FCG són significativament més alts en subjectes diagnosticats amb PC que en individus amb salut periodontal (36,60). Escobar et al. (29) van assolir aquests mateixos resultats en pacients amb PC i Yue et al. (42) en pacients amb PA, i després del tractament periodontal no quirúrgic van afirmar un augment dels valors d'aquesta molècula.

Els nivells augmentats de MIP-1 $\alpha$  al FCG poden indicar llocs susceptibles a pèrdua òssia. S'han observat els seus nivells augmentats entre 6 i 9 mesos abans que es produís la pèrdua òssia en el lloc on aquesta s'ha produït posteriorment (38).

Les metal·loproteïnases de matriu (MMP) són enzims involucrats en la degradació del col·lagen durant la destrucció del teixit periodontal (12). L'associació de la MMP-8 al FCG amb la periodontitis ha sigut àmpliament demostrada, mostrant uns valors més elevats en pacients amb periodontitis, així com en pacients amb estadis més avançats de la malaltia, discriminant en funció de la severitat (27,61). La conclusió obtinguda en la revisió d'Arias-Bujanda et al. (62) dona suport a aquesta afirmació, ja que els resultats del metanàlisi van revelar que la MMP-8 detectada en el FCG va mostrar una sensibilitat acceptable (77%) i una molt bona especificitat (92%) per detectar la periodontitis en individus sense patologia sistèmica.

Altres MMP han sigut investigades, incloent-hi MMP-1, MMP-3, MMP-13 i MMP-14, així també l'inhibidor tissular de la MMP-1 (TIMP-1). MMP-13 sembla tenir rellevància en l'evolució de la malaltia periodontal, tot i això, els mecanismes exactes d'associació de la periodontitis amb aquesta metal·loproteïnasa encara no estan clars (63).

Una gran varietat d'adipocines han sigut avaluades com a biomarcadors periodontals, incloent-hi visfatina, leptina, resistina, vaspina, lipocalina-2 i proteïna d'unió al retinol 4 (RBP4). Pel que fa a les adipocines, hi havia un nombre insuficient d'estudis per comparar els resultats entre elles. Estudis previs han informat que les concentracions de visfatina en el FCG augmentaven proporcionalment amb la gravetat de la malaltia periodontal i disminuïen després del tractament (64,65), de la mateixa manera que l'estudi avaluat en aquesta revisió (28). Altres estudis han demostrat una associació



inversa entre la concentració de leptina al FCG i la progressió de la malaltia periodontal, la qual suggereix un possible efecte protector en la salut periodontal (31,66). S'han informat troballes consistents que mostren que l'augment del nivell de resistina en el FCG es pot considerar com un potencial marcador inflamatori per a la periodontitis (39). A més, s'han informat uns nivells superiors d'aquest biomarcador en pacients amb diabetis mellitus de tipus 2 i periodontitis, respecte individus sans (39). En una revisió sistemàtica, Akram et al. (67) conclouen que la resistina modula la inflamació i pot ser utilitzada com a mesura substitutiva per a identificar individus amb risc de PC.

## **5.2. Limitacions**

Diverses molècules s'expressen de manera diferent dins del FCG d'individus amb diferents condicions periodontals, cosa que suggereix el seu paper potencial com a biomarcadors. No obstant això, les dades han de ser interpretades amb precaució, ja que, un nombre considerable d'estudis han obtingut una qualitat qüestionable.

Les limitacions inclouen la petita mida de la mostra dels estudis inclosos, les variacions en la definició de malaltia periodontal, juntament amb la manca d'estandardització dels protocols per al mostreig i processament de les mostres del FCG. La diversitat en la metodologia, com ara la durada i el mètode de mostreig, l'emmagatzematge i la tècnica analítica emprada, pot introduir confusions en la interpretació dels resultats i pot afectar la seva comparabilitat i generalització. A més, el grup de gingivitis no es va incloure en tots els estudis i no es va poder comparar amb el grup de salut periodontal.

## **5.3. Implicacions per a la pràctica i perspectiva futura**

En l'última proposta de classificació de les malalties periodontals i periimplantàries del World Workshop del 2017, Tonetti et al. (6) van afirmar que els biomarcadors podrien tenir un paper essencial en la detecció precoç de la periodontitis i en l'avaluació del seu grau de severitat. Per tant, aconseguir una eina de diagnòstic mitjançant el FCG suposaria disposar d'una prova complementària no invasiva i útil (11). Això també pot facilitar el cribratge de pacients periodontals en estudis epidemiològics i permetre l'estimació de l'activitat de la periodontitis (68). A més, disposar d'aquesta eina, possibilitaria realitzar un tractament periodontal primerenc i millorar així la condició

sistèmica dels individus que presenten una malaltia amb una relació bidireccional amb la periodontitis.

A causa de la gran complexitat etiopatogènica de la periodontitis sembla ser poc probable trobar un únic biomarcador que permeti diagnosticar-la i predir la seva evolució. Per tant, l'associació de dos o més biomarcadors podria proporcionar una valoració més precisa de l'estat periodontal i la seva progressió (68).

Tot i ser un tema de gran interès per a la comunitat científica, en la literatura actual sobre biomarcadors al FCG per al diagnòstic de la malaltia periodontal, hi ha una predominança de resultats individuals d'una multitud de molècules.

És per això necessari executar estudis comparatius longitudinals amb mostres més grans que analitzin un nombre de biomarcadors al FCG per afegir coherència a aquests resultats. Obrint el camí per trobar eines de diagnòstic no invasives fiables basades en biomarcadors derivats de FCG per complementar l'examen clínic. Per permetre la reproductibilitat i millorar la qualitat dels estudis del FCG, és important que els llocs i els mètodes de recollida d'aquest fluid es descriguin de manera transparent i se segueixi un criteri homogeni. A més, aquests estudis haurien de considerar la influència de variables com l'hàbit tabàquic i la presència de malalties sistèmiques amb la finalitat de perfeccionar els resultats de precisió diagnòstica.

## 6. CONCLUSIONS

1. IL-1 $\beta$ , IL-6 i MMP-8 semblen ser uns dels biomarcadors del fluid crevicular gingival amb més fiabilitat, que poden utilitzar-se com a eines de diagnòstic complementàries als paràmetres clínics per diferenciar salut de malaltia periodontal i periimplantària.
2. Diverses citocines proinflamatòries s'han identificat com a biomarcadors prometedors del fluid crevicular gingival per al diagnòstic de la malaltia periodontal.
3. Es necessita més investigació centrada en el seguiment longitudinal de biomarcadors per deduir un rang adequat de condicions de salut i malaltia periodontal.
4. Les condicions de malaltia sistèmica, com la obesitat, síndrome metabòlica i diabetis mellitus poden influenciar els nivells dels biomarcadors periodontals tant en salut com en malaltia periodontal.

### *Versió en anglès*

1. IL-1 $\beta$ , IL-6, and MMP-8 appear to be among the most reliable biomarkers of gingival crevicular fluid, which can be used as complementary diagnostic tools to clinical parameters to differentiate health from periodontal and peri-implant disease.
2. Several proinflammatory cytokines have been identified as promising biomarkers of gingival crevicular fluid for the diagnosis of periodontal disease.
3. More research focused on longitudinal monitoring of biomarkers is needed to deduce an appropriate range of health and periodontal disease conditions.
4. The conditions of systemic disease, such as obesity, metabolic syndrome, and diabetes mellitus, can influence the levels of periodontal biomarkers both in health and in periodontal disease.

## **7. CONTRIBUCIÓ A LA CONSECUCIÓ DELS OBJECTIUS DE DESENVOLUPAMENT SOSTENIBLE (ODS)**

La comunitat en la qual aquest projecte es desenvolupa i impacta és el conjunt de professionals de la salut oral i pacients que pateixen problemes periodontals. L'augment de la prevalença de la periodontitis i la manca de consciència dels pacients de patir aquesta malaltia, representen reptes significatius per tal de millorar la salut de la població afectada.

La necessitat o manca de coneixement que afecta aquesta comunitat és la falta d'eines de diagnòstic precises i eficaces per a les malalties periodontals. Actualment, el diagnòstic periodontal es basa principalment en l'examen clínic i radiogràfic, que pot presentar limitacions en la detecció precoç i el seguiment d'aquestes malalties. L'ús de biomarcadors del FCG com a eina de diagnòstic i avaluació del curs inflamatori pretén abordar aquesta necessitat o carència proporcionant una detecció més precoç i precisa de les malalties periodontals, facilitant una actuació terapèutica primerenca i un seguiment efectiu dels pacients.

Els resultats indiquen una diferència significativa en els nivells de biomarcadors presents al FCG en funció de la condició periodontal del pacient, la qual cosa permet identificar un estat inicial de la malaltia. Aquest treball en si mateix no té un impacte immediat a curt termini en la salut de les persones, ja que es requereix més investigació i resultats per a la seva aplicació clínica. No obstant això, si el projecte continua i creix més enllà de la meua aportació, l'impacte final seria una millora substancial en la prevenció, el diagnòstic i el seguiment de les malalties periodontals a escala global, reduint la incidència i la progressió d'aquestes. A més, aquest avenç podria tenir una influència positiva en altres àrees de la salut, com la prevenció o la millora de les malalties sistèmiques que s'han vinculat amb la periodontitis.

Per tot l'explicat, es considera que l'ODS tractat en aquest TFG s'engloba dins l'àmbit de les persones, i s'enquadra en l'ODS 3 "Salut i Benestar", concretament en la meta 3.4: "Pel 2030, reduir en un terç la mortalitat prematura per malalties no transmissibles mitjançant la prevenció i el tractament i promoure la salut mental i el benestar".

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038.
2. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):7–13.
3. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045.
4. Wu L, Zhang SQ, Zhao L, Ren ZH, Hu CY. Global, regional, and national burden of periodontitis from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease study 2019. *J Periodontol*. 2022;93(10):1445–54.
5. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol*. 2021;12.
6. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89(S1):159–72.
7. Slots J. Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontol 2000*. 2013;62(1):7-19.
8. Alfano MC. The origin of gingival fluid. *J Theor Biol*. 1974;47(1):127–36.
9. Leppilahti JM, Hernández-Ríos PA, Gamonal JA, Tervahartiala T, Brignardello-Petersen R, Mantyla P, et al. Matrix metalloproteinases and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid provide site-specific diagnostic value for chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2014;41(4):348–56.
10. Baeza M, Garrido M, Hernández-Ríos P, Dezerega A, García-Sesnich J, Strauss F, et al. Diagnostic accuracy for apical and chronic periodontitis biomarkers in gingival crevicular fluid: an exploratory study. *J Clin Periodontol*. 2016:34–45.
11. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):53–64.
12. Cafiero C, Spagnuolo G, Marenzi G, Martuscelli R, Colamaio M, Leuci S. Predictive Periodontitis: The Most Promising Salivary Biomarkers for Early Diagnosis of Periodontitis. *J Clin Med*. 2021;10(7):1488.
13. Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Nibali L, Donos N, Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2020;47(1):2–18.

14. Trindade F, Oppenheim FG, Helmerhorst EJ, Amado F, Gomes PS, Vitorino R. Uncovering the molecular networks in periodontitis. *Proteomics Clin Appl*. 2014;8(0):748.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
16. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1–6.
17. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Round Table*. 1932;87(22):461–78.
18. Moshinsky M. Newcastle-Ottawa quality assessment Scale adapted for cross-sectional studies. *Nucl Phys*. 1959;13(1):104–16.
19. Alasqah MN, Al-Shibani N, Al-Aali KA, Qutub OA, Abduljabbar T, Akram Z. Clinical indices and local levels of inflammatory biomarkers in peri-implant health of obese and nonobese individuals. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018;21(1):80–4.
20. Figueredo CM, Lira RJ, Sete MR, Fischer RG. Cell Derived Microparticles in Gingival Crevicular Fluid from Periodontitis Patients with Type 2 Diabetes. *Braz Dent J*. 2017;28(6):675–8.
21. Elangovan S, Brogden KA, Dawson D V, Blanchette D, Pagan-Rivera K, Stanford Clark M and Johnson GK, et al. Body fat indices and biomarkers of inflammation: a cross-sectional study with implications for obesity and peri-implant oral health. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29(6):1429–34.
22. Zhao B, Jin C, Li L, Wang Y. Increased Expression of TNF- $\alpha$  Occurs Before the Development of Periodontitis Among Obese Chinese Children: A Potential Marker for Prediction and Prevention of Periodontitis. *Oral Health Prev Dent*. 2016;14(1):71–5.
23. Wohlfahrt JC, Aass AM, Granfeldt F, Lyngstadaas SP, Reseland JE. Sulcus fluid bone marker levels and the outcome of surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2014;41(4):424–31.
24. Emingil G, Han B, Gürkan A, Berdeli A, Tervahartiala T, Salo T, et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-8 and tissue inhibitor of MMP-1 (TIMP-1) gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis: gingival crevicular fluid MMP-8 and TIMP-1 levels and outcome of periodontal therapy. *J Periodontol*. 2013;85(8):1070–80.
25. Leppilähti JM, Sorsa T, Kallio MA, Tervahartiala T, Emingil G, Han B, et al. The utility of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 response patterns in

- prediction of site-level clinical treatment outcome. *J Periodontol.* 2015;86(6):777–87.
26. Nair V, Grover V, Arora S, Das G, Ahmad I, Ohri A, et al. Comparative Evaluation of Gingival Crevicular Fluid Interleukin-17, 18 and 21 in Different Stages of Periodontal Health and Disease. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):1042.
  27. Hernández M, Baeza M, Contreras Johanna and Sorsa T, Tervahartiala T, Valdés Macarena and Chaparro A, Hernández-Ríos P. MMP-8, TRAP-5, and OPG Levels in GCF Diagnostic Potential to Discriminate between Healthy Patients', Mild and Severe Periodontitis Sites. *Biomolecules.* 2020;10(11):1500.
  28. Çetiner D, Uraz A, Öztoprak S, Akça G. The role of visfatin levels in gingival crevicular fluid as a potential biomarker in the relationship between obesity and periodontal disease. *J Appl Oral Sci.* 2019;27:e20180365.
  29. Escobar GF, Abdalla DR, Beghini M, Gotti VB, Rodrigues Junior V, Napimoga MH, et al. Levels of Pro and Anti-inflammatory Citokynes and C-Reactive Protein in Patients with Chronic Periodontitis Submitted to Nonsurgical Periodontal Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(7):1927–33.
  30. Guruprasad CN, Pradeep AR. Interleukin-34 Levels in Gingival Crevicular Fluid and Plasma in Healthy and Diseased Periodontal Tissue in Presence or Absence of Obesity: A Clinico-biochemical Study. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2018;59(2):79–86.
  31. Kanoriya D, Pradeep AR, Mallika A, Singhal S, Garg V. Correlation of crevicular fluid and serum levels of retinol-binding protein 4 and leptin in chronic periodontitis and obesity. *Clin Oral Investig.* 2016;21(7):2319–25.
  32. Liu J, Li R, Liu T, Rausch-Fan X, Wang M. High Mobility Group Box 1 Protein Level as a Novel Biomarker for the Development of Peri-Implant Disease. *Sci Rep.* 2017;7(1):7027.
  33. Patnaik K, Pradeep AR, Nagpal K, Karvekar S, Singh P, Raju A. Human chemerin correlation in gingival crevicular fluid and tear fluid as markers of inflammation in chronic periodontitis and type-2 diabetes mellitus. *J Investig Clin Dent.* 2017;8(1).
  34. Pradeep AR, Nagpal K, Karvekar S, Patnaik K. Levels of lipocalin-2 in crevicular fluid and tear fluid in chronic periodontitis and obesity subjects. *J Investig Clin Dent.* 2015;7(4):376–82.
  35. Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K. Vaspin: a new adipokine correlating the levels of crevicular fluid and tear fluid in periodontitis and obesity. *J Investig Clin Dent.* 2015;7(3):232–8.
  36. Tomás I, Arias-Bujanda N, Alonso-Sampedro M, Casares-de-Cal MA, Sánchez-Sellero C, Suárez-Quintanilla D, et al. Cytokine-based Predictive Models to Estimate the Probability of Chronic Periodontitis: Development of Diagnostic Nomograms. *Sci Rep.* 2017;7(1):11580.

37. Gürkan A, Eren G, Çetinkalp \c Sevki, Akçay YD, Emingil G, Atilla G. Monocyte chemotactic protein-1, RANTES and macrophage migration inhibitory factor levels in gingival crevicular fluid of metabolic syndrome patients with gingivitis. *Arch Oral Biol.* 2016;69:82–8.
38. Fine DH, Markowitz K, Fairlie K, Tischio-Bereski D, Ferrandiz J, Godbole Dipti and Furgang D, et al. Macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  shows predictive value as a risk marker for subjects and sites vulnerable to bone loss in a longitudinal model of aggressive periodontitis. *PLoS One.* 2014;9(6):e98541.
39. Gokhale NH, Acharya AB, Patil VS, Trivedi DJ, Setty S, Thakur SL. Resistin levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2014;85(4):610–7.
40. Pradeep AR, Kumari M, Kalra N, Priyanka N. Correlation of MCP-4 and high-sensitivity C-reactive protein as a marker of inflammation in obesity and chronic periodontitis. *Cytokine.* 2013;61(3):772–7.
41. Shimada Y, Tabeta K, Sugita N, Yoshie H. Profiling biomarkers in gingival crevicular fluid using multiplex bead immunoassay. *Arch Oral Biol.* 2013;58(6):724–30.
42. Yue Y, Liu Q, Xu C, Loo WTY, Wang M, Wen G, et al. Comparative evaluation of cytokines in gingival crevicular fluid and saliva of patients with aggressive periodontitis. *Int J Biol Markers.* 2013;28(1):108–12.
43. Becerik S, Öztürk VÖ, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol.* 2012;83(10):1304–13.
44. Buduneli N, Özçaka Ö, Nalbantsoy A. Interleukin-33 levels in gingival crevicular fluid, saliva, or plasma do not differentiate chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2012;83(3):362–8.
45. Yamalik N, Günday S, Uysal S, Kiliç K, Karabulut E, Tözüm TF. Analysis of cathepsin-K activity at tooth and dental implant sites and the potential of this enzyme in reflecting alveolar bone loss. *J Periodontol.* 2011;83(4):498–505.
46. Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol.* 1986;13(8):799–804.
47. Papathanasiou E, Conti P, Carinci F, Lauritano D, Theoharides TC. IL-1 Superfamily Members and Periodontal Diseases. 2020;99(13):1425–34.
48. Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011;38(S11):85–105.
49. Nazar Majeed Z, Philip K, Alabsi AM, Pushparajan S, Swaminathan D. Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for



- the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Dis Markers*. 2016;2016:1804727.
50. Figueredo CM, Rescala B, Teles RP, Teles FP, Fischer RG, Haffajee AD, et al. Increased interleukin-18 in gingival crevicular fluid from periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol*. 2008;23(2):173–6.
  51. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour GJ. Interleukin-1  $\beta$ , interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2006;21(4):256–60.
  52. Lapérine O, Cloitre A, Caillon J, Huck O, Bugueno IM, Pilet P, et al. Interleukin-33 and RANK-L Interplay in the Alveolar Bone Loss Associated to Periodontitis. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168080.
  53. Kurşunlu SF, Öztürk VÖ, Han B, Atmaca H, Emingil G. Gingival crevicular fluid interleukin-36 $\beta$  (-1F8), interleukin-36 $\gamma$  (-1F9) and interleukin-33 (-1F11) levels in different periodontal disease. *Arch Oral Biol*. 2015;60(1):77–83.
  54. Offenbacher S, Barros SP, Singer RE, Moss K, Williams RC, Beck JD. Periodontal Disease at the Biofilm–Gingival Interface. *J Periodontol*. 2007;78(10):1911–25.
  55. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: A regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol*. 2003;24(1):25–9.
  56. Gupta M, Chaturvedi R, Jain A. Role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) as an immune-diagnostic biomarker in the pathogenesis of chronic periodontal disease. *Cytokine*. 2013;61(3):892–7.
  57. Gündoğar H, Üstün K, Senyurt SZ, Özdemir EÇ, Sezer U, Erciyas K. Gingival crevicular fluid levels of cytokine, chemokine, and growth factors in patients with periodontitis or gingivitis and periodontally healthy subjects: a cross-sectional multiplex study. *Cent Eur J Immunol*. 2021;46(4):474–80.
  58. Zimmermann GS, Bastos MF, Dias Gonçalves TE, Chambrone L, Duarte PM. Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2013;84(5):624–33.
  59. Afacan B, Öztürk VÖ, Paşalı Ç, Bozkurt E, Köse T, Emingil G. Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 $\alpha$ , VEGF, and TNF- $\alpha$  levels in periodontal health and disease. *J Periodontol*. 2018;90(7):788–97.
  60. Stadler AF, Angst PDM, Arce RM, Gomes SC, Oppermann R V., Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016;43(9):727–45.
  61. de Moraes EF, Pinheiro JC, Leite RB, Santos PPA, Barboza CAG, Freitas RA. Matrix metalloproteinase-8 levels in periodontal disease patients: A systematic review. *J Periodontal Res*. 2018;53(2):156–63.

62. Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Nibali L, Donos N, Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in gingival crevicular fluid for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019;46(12):1166–82.
63. Luchian I, Goriuc A, Sandu D, Covasa M. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3).
64. Pradeep AR, Raghavendra NM, Prasad MVR, Kathariya R, Patel SP, Sharma A. Gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration: their relationship in periodontal health and disease. *J Periodontol.* 2011;82(9):1314–9.
65. Türer ÇÇ, Ballı U, Güven B, Çetinkaya B, Çayır Keleş G. Visfatin levels in gingival crevicular fluid and serum before and after non-surgical treatment for periodontal diseases. *J Oral Sci.* 2016;58(4):491–9.
66. Karthikeyan B V., Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2007;42(4):300–4.
67. Akram Z, Rahim ZHA, Taiyeb-Ali TB, Shahdan MSA, Baharuddin NA, Vaithilingam RD, et al. Resistin as potential biomarker for chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Oral Biol.* 2017;73:311–20.
68. 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;87:115–24.

## 9. ANNEXOS

<b>Taula A1.</b> Mètodes de recollida i anàlisi de mostres dels estudis inclosos.					
<b>Autors Any</b>	<b>Biomarcadors (Tècnica)</b>	<b>Procediments previs al mostreig</b>	<b>Mètode de col·lecció del FCG</b>	<b>Temps de mostreig</b>	<b>Temperatura de conservació</b>
<b>Nair et al. 2022 (26)</b>	IL-17, IL-18 i IL-21 (ELISA)	Remoció placa supragingival	Pipetes microcapil·lars volumètriques	NM	NM
<b>Hernández et al. 2020 (27)</b>	MMP-8 (IFMA) TRAP-5, OPG (Assaig multiplex)	NM	Tires de paper	30 s	Congelat
<b>Çetiner et al. 2019 (28)</b>	Visfatina, IL-6 i TNF- $\alpha$ (ELISA)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	30 s	-20°C
<b>Escobar et al. 2018 (29)</b>	IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ (ELISA)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	30 s	-20°C
<b>Guruprasad et al. 2018 (30)</b>	IL-34 (ELISA)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	60 s	-70°C
<b>Kanoriya et al. 2017 (31)</b>	RBP4 i leptina (ELISA)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	NM	-70°C
<b>Liu et al. 2017 (32)</b>	HMGB1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ (Assaig multiplex)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	30 s	NM
<b>Patnaik et al. 2017 (33)</b>	Quimerina (ELISA)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	60 s	-70°C
<b>Tomás et al. 2017 (36)</b>	GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL1- $\alpha$ , IL1- $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-17F i TNF- $\alpha$ (Assaig multiplex)	NM	Tires de paper	30 s	-80°C
<b>Gürkan et al. 2016 (37)</b>	MCP-1, RANTES i MIF (ELISA)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	30 s	-40°C
<b>Pradeep et al. 2015 (34)</b>	Lipocalina-2 (ELISA)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	NM	-70°C
<b>Pradeep et al. 2015 (35)</b>	Vaspina (ELISA)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	60 s	-70°C
<b>Fine et al. 2014 (38)</b>	IL-1 $\beta$ , MIP-1 $\alpha$ , IL-8, IL-2, IL-10, IL-12, IL-6 (Assaig multiplex)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	15 s	-80°C
<b>Gokhale et al. 2014 (39)</b>	Resistina (ELISA)	Remoció placa supragingival	Pipetes microcapil·lars volumètriques	NM	-20°C

<b>Leppilähti et al. 2014</b> (9)	Azurocidina, CXCL5, MPO, TIMP-1, MMP-13 i MMP-14 (ELISA) MMP-8 (IFMA i ELISA)	NM	Tires de paper	30 s	NM
<b>Pradeep et al. 2013</b> (40)	MCP-4 (ELISA) hsCRP (immunturbidimetria)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	NM	-70°C
<b>Shimada et al. 2013</b> (41)	40 biomarcadors (Assaig multiplex)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	30 s	-80°C
<b>Yue et al. 2013</b> (42)	IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$ i TNF- $\alpha$ (ELISA)	NM	NM	NM	NM
<b>Becerik et al. 2012</b> (43)	IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11, OSM, LIF (ELISA)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	30 s	-40°C
<b>Buduneli et al. 2012</b> (44)	IL-33 (ELISA)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	30 s	-40°C
<b>Yamalik et al. 2012</b> (45)	Catepsina K (Kit d'assaig d'activitat de la Catepsina K)	Remoció placa supragingival	Tires de paper	30 s	NM

Abreviacions excloent els noms dels biomarcadors (ordre alfabètic): **ELISA**: assaig d'immunoabsorció lligat a enzims; **IFMA**: assaig immunofluoromètric; **NM**: no mencionat.

Abreviacions dels biomarcadors (ordre alfabètic): **CRP**: proteïna C reactiva; **CXCL5**: lligand 5 de les quimiocines CXC; **GMCSF**: factor estimulant de colònies de granulòcits i macròfags; **HMGB1**: proteïna 1 del grup d'alta mobilitat; **hsCRP**: proteïna C reactiva d'alta sensibilitat; **IL**: interleucina; **IFN**: interferó; **IP-10**: proteïna 10 induïda per IFN- $\gamma$ ; **LIF**: factor inhibidor de la leucèmia; **MCP**: proteïna monocitoquimiotàctica; **MIF**: factor inhibidor de la migració de macròfags; **MIP**: proteïna inflammatòria de macròfags; **MMP**: metal·loproteïnases de matriu; **MPO**: mieloperoxidasa; **OSM**: oncostatina; **PIGF**: factor de creixement placentari; **RANTES**: regulada per activació, expressada i secretada per limfòcits T normals; **RBP**: proteïna d'unió al retinol; **TGF**: factor de creixement transformador; **TIMP**: inhibidor tissular de MMP; **TNF- $\alpha$** : factor de necrosi tumoral  $\alpha$ ; **TRAP**: fosfatasa àcida tartrat-resistent; **OPG**: osteoprotegerina; **VCAM**: molècula d'adhesió de cèl·lules vasculars; **VEGF**: factor de creixement endotelial vascular.