



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL
ÁREA ANATOMÍA PATOLÓGICA
LABORATORIO DE BIOLOGÍA PERIODONTAL

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL HÁBITO TABÁQUICO, COTININA SÉRICA Y EL
TAMAÑO DE LAS LESIONES PERIAPICALES EN PACIENTES CON
PERIODONTITIS APICAL”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL
GRADO DE CIRUJANO DENTISTA.

Alumno:

Almendra González Donoso

Tutor principal:

Prof. Dra. Marcela Hernández Ríos

Tutores asociados:

Dra. Alejandra Fernández

Dra. María José Bordagaray

Adscrito proyecto FONDECYT 1160741 y 1200098

Santiago, Chile, 2022



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL
ÁREA ANATOMÍA PATOLÓGICA
LABORATORIO DE BIOLOGÍA PERIODONTAL

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL HÁBITO TABÁQUICO, COTININA SÉRICA Y EL
TAMAÑO DE LAS LESIONES PERIAPICALES EN PACIENTES CON
PERIODONTITIS APICAL”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL
GRADO DE CIRUJANO DENTISTA.

Alumno:

Almendra González Donoso

Tutor principal:

Prof. Dra. Marcela Hernández Ríos

Tutores asociados:

Dra. Alejandra Fernández

Dra. María José Bordagaray

Adscrito proyecto FONDECYT 1160741 y 1200098

Santiago, Chile, 2022

AGRADECIMIENTOS:

Quiero expresar mi agradecimiento a mi familia y amigos que siempre estuvieron apoyándome en este camino, durante todos estos difíciles años.

Gracias a los amigos que hice en este periodo universitario, fueron un pilar para seguir adelante.

También quiero agradecer a mi tutora Dra. Marcela Hernández y cotutora Dra. Alejandra Fernández por haberme aceptado y guiado en la investigación, su dedicación y motivación de avanzar me permitió terminar esta investigación. A todo el laboratorio de biología periodontal en especial a Jéssica Astorga y Bernardita Parada ya que sin ellas hubiese estado muy pérdida en el laboratorio.

Finalmente agradecer a todas las personas que aportaron a mi formación como cirujana dentista, aquellos que siempre tuvieron la disposición de ayudar para mejorar.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS Y PLANTEAMIENTO DEL MARCO	
TEÓRICO	3
HIPÓTESIS	8
OBJETIVOS	9
Objetivo general.....	9
Objetivos específicos.	9
MATERIALES Y MÉTODOS	10
Participantes y criterios de inclusión.....	10
Examen clínico odontológico y autorreporte de hábito tabáquico.....	11
Evaluación del tamaño radiográfico de las lesiones periapicales.	12
Determinación de hábito tabáquico	12
Determinación de niveles de cotinina sérica.....	13
Análisis de datos.....	13
RESULTADOS	15
Tamaño de lesiones periapicales en individuos fumadores y no fumadores.	15
Tamaño de lesiones periapicales según niveles de cotinina sérica en individuos fumadores y no fumadores.....	17
Consumo de tabaco autorreportado y niveles de cotinina sérica.....	17
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS	23
ANEXOS	29

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La periodontitis apical (PA) es una enfermedad inmuno-inflamatoria y una consecuencia de la infección persistente de bacterias, principalmente anaerobias Gram negativo, del sistema de canales radiculares (SCR) que producen necrosis séptica del tejido pulpar. La PA provoca la destrucción de los tejidos peri-radicales producto de la respuesta inmune del hospedero, dando origen a una lesión periapical (LPA). La PA se puede presentar de forma sintomática o asintomática (PAS y PAA).

El consumo de tabaco afecta directamente la salud sistémica de los individuos y representa un factor de riesgo de enfermedades no transmisibles. En la cavidad oral el consumo de tabaco se ha asociado ampliamente con la progresión y severidad de enfermedades periodontales, y se describe como el factor de riesgo principal para su progresión. Si bien existe evidencia sobre la asociación entre PA y hábito tabáquico, ésta es aún controversial, por lo que este estudio busca evaluar una potencial asociación entre los niveles de cotinina sérica de individuos fumadores y no fumadores con el tamaño radiográfico de LPAs en individuos con diagnóstico de PAA y PAS.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron 43 voluntarios entre 18 y 40 años, sistémicamente sanos, con diagnóstico clínico de PAA o PAS que presentaran al menos una LPA detectable mediante una radiografía periapical (área radiolúcida >3mm), con diagnóstico clínico de periodontitis apical asintomática (PAA) o periodontitis apical sintomática (PAS), asociada a una lesión de caries dental en dientes con diagnóstico clínico necrosis pulpar (frío probado con Endo-Ice® Hygenic® y calor probado con transpoliisopreno). Se excluyeron individuos que hayan recibido medicación sistémica con antibióticos, corticoides y/o AINEs en los últimos 3 meses, embarazadas y pacientes con periodontitis crónica marginal moderada o severa y

tratamientos endodónticos previos al diagnóstico de PA. Se examinaron los individuos y se consignaron las características sociodemográficas y hábito tabáquico autorreportado. Se determinó el tamaño radiográfico de las LPA como diámetro promedio (mediante la medición de los diámetros horizontal y vertical en milímetros) y a través del índice periapical (PAI). Se evaluaron los niveles de cotinina sérica mediante un ensayo comercial ELISA como método adicional para la evaluación de hábito tabáquico. Se realizó el análisis estadístico mediante el test de Mann-Whitney con el programa STATA v12 (Stata-Corp., Collage Station, TX). Se consideró estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

RESULTADOS

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas.

CONCLUSIONES

No se encontró asociación entre el hábito tabáquico, niveles séricos de cotinina y tamaño radiográfico de lesiones apicales en individuos con diagnóstico de PAA y PAS.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS Y PLANTEAMIENTO DEL MARCO TEÓRICO

PERIODONTITIS APICAL

La periodontitis apical (PA) es una enfermedad inmuno-inflamatoria producto de la infección persistente de bacterias, principalmente anaerobias Gram negativo, del sistema de canales radiculares (SCR) que producen necrosis séptica del tejido pulpar (Fernández et al., 2019). Esta patología se manifiesta clínicamente como ausencia de respuesta ante las pruebas de sensibilidad pulpar frío y calor. La causa más común de una infección persistente en el SCR es una lesión de caries penetrante, pero también puede ocurrir por la presencia de dentina tubular expuesta o exposición pulpar directa a causa de un trauma (García-Rubio et al., 2015). Las bacterias endodónticas generan un hábitat selectivo para el establecimiento de una microbiota predominante anaeróbica en el SCR, que junto a la activación del sistema inmune del hospedero dan origen a la PA (Fernández et al., 2019). Estas bacterias y/o sus subproductos pueden translocar hacia el periápice provocando una respuesta inflamatoria localizada más severa (Bordagaray et al., 2021). En estado de cronicidad, la respuesta inmune del hospedero altera la homeostasis de los tejidos peri-radicales y circunscribe la infección al periápice para evitar la diseminación, provocando el desarrollo de una lesión osteolítica periapical característica (Salinas-Muñoz et al., 2017).

Las formas crónicas de PA pueden ser clasificadas mayormente, según sus características clínicas y radiográficas, en dos tipos: Periodontitis apical sintomática (PAS) y Periodontitis apical asintomática (PAA). La PAS se presenta con sintomatología a la masticación y/o respuesta aumentada al realizar la percusión del diente y puede o no estar asociada a una lesión osteolítica apical, dependiendo del tiempo de evolución. La PAA en cambio, presenta una respuesta normal a la percusión del diente y desde el punto de vista radiográfico se asocia a lesión osteolítica periapical causada por la destrucción del periodonto apical (AAE, 2009). La PAA es la presentación más frecuente de PA (Garrido et al., 2019).

La evaluación imagenológica en PAA se puede realizar con radiografías retroalveolares periapicales, estandarizando la toma radiográfica con la técnica de paralelismo y/o tomografía computada Cone-Beam (Maia Filho et al., 2018). Las lesiones osteolíticas periapicales se pueden valorar en la imagenología con el índice periapical (PAI). El PAI es un sistema de puntuación ampliamente usado, que evalúa el compromiso apical en una escala de 1-5, siendo 1 equivalente a estructuras periapicales normales y 5 a la presencia de periodontitis apical severa con características exacerbadas (Orstavik et al., 1986).

HÁBITO TABÁQUICO

El consumo de tabaco afecta directamente la salud sistémica de los individuos y representa un factor de riesgo de enfermedades no transmisibles, tales como cáncer, enfermedades pulmonares y enfermedades cardiovasculares (Lim et al., 2012; WHO, 2021). Según la Organización Mundial de la salud (OMS), el tabaco provoca la muerte de 8 millones de personas al año, 7 millones son consumidores directos y 1,2 millones son fumadores pasivos. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo, y la exposición al humo de tabaco contribuye en 12% de las defunciones por cardiopatía (WHO, 2021). En Chile según el MINSAL, el tabaco es responsable de la muerte de 45 personas al día. Se estima que 32,5% de la población chilena se encuentra en condición de fumador actual; 36,7% y 28,5% corresponden a hombres y mujeres fumadores respectivamente. En relación con los ex-fumadores, 19,6% de la población abandonó el hábito hace más de un año y 3,2% lo hizo hace menos de un año (MINSAL, 2016-2017). Según la encuesta de calidad de vida y salud (ENCAVI, 2017), actualmente la población chilena en el tramo etario de 20-29 años, 40,3% y 28,5% corresponden a fumadores hombres y mujeres respectivamente; mientras que en el tramo etario de 30-49 años, 42,4% y 31,1% son fumadores hombres y mujeres respectivamente (MINSAL, 2017). El consumo de tabaco es, por tanto, una de las mayores amenazas para la salud pública.

El hábito tabáquico comúnmente es valorado por medio del autorreporte. Este método puede ser cuestionado debido a la subestimación del hábito por parte del individuo o incluso la negación del hábito ante el personal de salud (Benowitz, 1996). Las ventajas del autorreporte son su bajo costo, reproductibilidad y ser un método no invasivo. Sin embargo, se sugiere que el autorreporte del consumo de tabaco sea acompañado por un método objetivo, como la medición de la concentración de cotinina sérica. La nicotina es el componente principal del tabaco, es metabolizada en el hígado, transformándose en su metabolito principal, la cotinina. La cotinina tiene una vida media larga (19-17 hrs) a diferencia de la nicotina (2 hrs), además, no es influenciada por la dieta o ambiente del paciente (Duque et al., 2017; Raja et al., 2016). La cotinina es distribuida en los distintos fluidos orgánicos como la sangre, saliva y orina, donde puede ser detectada. Los niveles de cotinina séricos se correlacionan significativamente con el número de cigarrillos consumidos por día (Connor Gorber et al., 2009; Prabhakar et al., 2020). Debido a lo anterior, la cotinina es útil en la detección y cuantificación del hábito tabáquico, sobre la base de su gran sensibilidad y especificidad. Sin embargo, hasta la fecha no se ha estimado su relación con el tamaño de LPAs en PA.

En la cavidad oral, el consumo de tabaco se ha asociado ampliamente con la progresión y severidad de enfermedades periodontales (Aminoshariae et al., 2020; Buduneli et al., 2008), y se describe como el factor de riesgo principal para su progresión. En los individuos fumadores se describe un cambio en la microbiota oral, donde se produce un aumento de *Lactobacilli* y *Streptococcus Mutans*, los que se relacionan con un aumento del riesgo cariogénico (Peršić Bukmir et al., 2016). Por otro lado, en fumadores se ve favorecido el desarrollo y colonización de periodontopatógenos, con predominio de los anaerobios. En periodontitis se ha establecido una correlación significativa entre los niveles de destrucción ósea y el consumo de tabaco, de carácter dosis-dependiente (Aminoshariae et al., 2020).

El hábito tabáquico modifica diversos mecanismos biológicos en PA. El consumo de tabaco disminuye el flujo salival, disminuye el pH y aumenta la temperatura del medio oral (Aminoshariae et al., 2020) lo que favorece la disbiosis de bacterias en la cavidad oral y la colonización de especies anaerobias. A nivel

local existe un efecto proinflamatorio de los tejidos periapicales, hay una mayor síntesis endógena de eicosanoides e isoprostanos, mayor conversión de ácido araquidónico y lipooxigenasas (Eder et al., 2012). Adicionalmente, se ha determinado una alteración de la respuesta inmune en fumadores, con disminución de la función de polimorfonucleares neutrófilos (PMNs), macrófagos, células T y linfocitos (Fernández et al., 2019) y un efecto a nivel vascular, con disminución del flujo sanguíneo, lo que restringe el suministro de oxígeno y nutrientes a los tejidos periapicales (Javed et al., 2014; Pinto et al., 2020). A nivel celular se produce aumento de radicales libres, proteína C reactiva, colagenasas y citoquinas proinflamatorias, disminución de la migración fibroblástica y disfunción en la producción de colágeno, lo que retrasa el proceso de reparación en los tejidos periapicales (Pinto et al., 2020).

En el tejido óseo existe un equilibrio entre reabsorción y formación ósea, este es mediado principalmente por las proteínas del ligando receptor activador para NF- κ B (RANKL) y osteoprotegerina (OPG), modulando la actividad de osteoblastos y osteoclastos. En fumadores se describe un aumento de la concentración de RANKL y disminución de los niveles de OPG en saliva en comparación a individuos no fumadores (Buduneli et al., 2008). Asimismo, se ha reportado que la nicotina causa isquemia a nivel óseo y, en consecuencia, se produce inhibición de la proliferación de osteoclastos (Aminoshariae et al., 2020; Buduneli et al., 2008).

Debido a que la periodontitis apical presenta una patogenia similar a la de la periodontitis, es posible que el consumo del tabaco afecte en forma directa o indirecta, mediante cambios en la microbiota endodóntica, respuesta inflamatoria y/o los procesos de reabsorción ósea periapical.

HÁBITO TABÁQUICO Y PERIODONTITIS APICAL

Si bien existe evidencia sobre la asociación entre PA y hábito tabáquico, ésta es aún controversial. Recientemente, un metaanálisis ha reportado una asociación positiva entre el hábito tabáquico y la prevalencia de PA (Pinto et al., 2020),

encontrándose una mayor prevalencia de PA en individuos fumadores comparados con individuos no fumadores. Por el contrario, otro estudio no encontró asociación entre ambas variables (Rodríguez et al., 2013).

En un estudio epidemiológico de cohorte se reportó una tendencia al aumento de prevalencia de PA en dientes tratados endodónticamente de individuos fumadores, en comparación a dientes tratados endodónticamente en individuos no fumadores; sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa (Marending et al., 2005). Por otro lado, en un estudio de caso-control se asoció de forma positiva el hábito tabáquico, medido según el autorreporte de los individuos, con presencia de PA, sugiriendo una relación entre la dosis de tabaco y la prevalencia de PA en dientes tratados endodónticamente (Aminoshariae et al., 2020). Sin embargo, la evidencia aun es controversial para considerar el tabaco como un factor de riesgo para el desarrollo de PA (Kirkevang & Wenzel, 2003), y no se ha logrado establecer su relación con la progresión de las lesiones.

Sobre la base de sus efectos patofisiológicos y antecedentes epidemiológicos con PA, sería factible proponer una asociación entre el hábito tabáquico y el tamaño de la lesión periapical.

HIPÓTESIS

El hábito tabáquico reflejado en niveles de cotinina sérica se asocia directamente al tamaño de las lesiones periapicales en individuos con diagnóstico de PAA y PAS.

OBJETIVOS

Objetivo general.

Asociar los niveles de cotinina sérica de individuos fumadores y no fumadores con el tamaño radiográfico de LPAs en individuos con diagnóstico de PAA y PAS.

Objetivos específicos.

1. Comparar el tamaño radiográfico de LPAs en individuos fumadores y no fumadores.
2. Asociar el tamaño radiográfico de LPAs con los niveles séricos de cotinina.
3. Asociar el consumo de tabaco autorreportado con los niveles séricos de cotinina.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo corresponde a un estudio observacional, analítico de caso-control, adscrito al proyecto FONDECYT 1160741 y 1200098. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con los estándares éticos establecidos por el comité de Ética Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (Informe N°:2016/08) (Anexo 1) y con la declaración de Helsinki. El protocolo de investigación se explicó a cada participante. Previamente se explicó el procedimiento de recolección de datos demográficos y muestras biológicas a los pacientes y se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes (Anexo 2).

Participantes y criterios de inclusión

Se incluyeron 43 pacientes entre 18 y 40 años que consultaron en la Clínica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, con diagnóstico clínico de periodontitis apical asintomática (PAA) o periodontitis apical sintomática (PAS), que presentaron al menos una lesión apical detectable mediante radiografía retroalveolar periapical tomada con técnica de paralelismo (área radiolúcida >3mm), asociada a una lesión de caries dental en dientes necrosis pulpar, verificada luego de la aplicación de los test de sensibilidad pulpar (frío probado con Endo-Ice® Hygenic® y calor probado con transpoliisopreno).

Se excluyeron pacientes que presentaban tratamientos endodónticos previos en el diente con diagnóstico de PA, presencia de enfermedad periodontal marginal moderada o severa, pacientes con enfermedades sistémicas crónicas o agudas, obesidad (IMC > 30kg/m²), embarazadas y pacientes que hayan tenido un consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticoides o antibióticos en los últimos 3 meses (Garrido et al., 2019).

Examen clínico odontológico y autorreporte de hábito tabáquico

Se realizó el registro de los datos sociodemográficos (edad, género, nivel educacional) y de autorreporte de presencia o no de hábito de tabaco en una ficha elaborada previamente (Anexo 3).

A cada paciente se le realizó un estudio radiográfico intraoral completo mediante un set de 11 radiografías retroalveolares periapicales análogas. Los dientes con lesiones periapicales de origen endodóntico fueron evaluados mediante la técnica radiográfica de paralelismo para estandarizar y reducir la distorsión imagenológica.

El diagnóstico endodóntico se realizó por medio de las pruebas de sensibilidad de frío y calor. La prueba de frío se realizó con una motita de algodón estéril y Endo-Ice® Hygenic® y calor se probó con una barra de transpoliisopreno. Los dientes a evaluar se aislaron de forma relativa con tómulas de algodón estériles. La respuesta a estas pruebas se comparó con el diente contralateral, antagonista y de la misma arcada. La evaluación de los parámetros periodontales, incluidos profundidad al sondaje (PS), sangrado al sondaje (SS) y nivel de inserción clínico (NIC), fue realizada por un especialista en periodoncia considerando 6 sitios por diente, excluidos los terceros molares. El diagnóstico periodontal se determinó con base de las siguientes definiciones operacionales: pérdida de NIC ≥ 4 mm en dos o más sitios interproximales de dientes distintos, o PS ≥ 5 mm en dos o más sitios interproximales (también en distintos dientes), para periodontitis moderada; y pérdida de NIC ≥ 6 mm en dos o más sitios interproximales de dientes distintos, o PS ≥ 5 mm en dos o más sitios interproximales para periodontitis severa (Eke et al., 2012).

Evaluación del tamaño radiográfico de las lesiones periapicales.

La evaluación del tamaño radiográfico de las lesiones periapicales se realizó por dos operadores; odontólogos con previa calibración en la evaluación.

Los operadores midieron el diámetro mayor de la lesión de forma horizontal y vertical en milímetros (mm) en la radiografía retroalveolar periapical. También se determinó el índice PAI por dos operadores, los cuales evaluaron las radiografías periapicales y asignaron un valor usando la escala de 5 puntos (Tabla 1) (Maia Filho et al., 2018) para posteriormente calcular el promedio. El valor kappa interexaminador fue de 0,55, demostrando un acuerdo moderado entre los examinadores (Viera & Garrett, 2005).

Tabla 1. Escala de puntajes índice PAI

Puntaje	Interpretación
1	Estructura periapical normal
2	Cambios menores en la estructura ósea periapical
3	Cambios en la estructura ósea con pérdida mineral
4	Periodontitis apical con un área radiolúcida definida
5	Periodontitis apical severa con características exacerbadas

Determinación de hábito tabáquico:

1. Autorreporte:

El hábito actual de los participantes se registró en una ficha según el autorreporte, de forma dicotómica (SI/NO).

2. Obtención de muestras de suero y ELISA cotinina

Se recolectaron muestras de sangre para evaluar el hábito tabáquico según la concentración de cotinina sérica, obtenidas por punción venosa en la vena antecubital por personal técnico calificado (TENS). Una vez recolectada la sangre en tubos de 5 ml se rotuló el tubo con un código único sin datos identificativos del donante. La muestra se procesó en el Laboratorio de Biología Periodontal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Se centrifugó durante 10 minutos a 240g para obtener el suero que se almacenó a -80°C hasta su uso (Quinlan et al., 2019).

Determinación de niveles de cotinina sérica

Se determinaron los niveles de cotinina en una muestra de suero de 40 µl de volumen sin diluir con un ensayo de inmunoabsorbancia ligado a enzimas (ELISA), según las instrucciones del fabricante (ELISA Human Cotinine ELISA Kit Cat.No MBS163144, MybioSource inc, USA). Este ensayo consiste en la unión de las moléculas de cotinina con los anticuerpos presentes en una placa de 96 pocillos.

La reacción se cuantificó mediante la adición de Estreptavidina-HPR y la posterior adición del sustrato cromogénico. Se determinó la absorbancia a 450 nm dentro de los 10 minutos posteriores a la adición de la solución de parada de acuerdo con las indicaciones del fabricante y se calculó la concentración final de cotinina respecto de una curva estándar.

Análisis de datos

El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico STATA v12 (Stata-Corp., Collage Station, TX). Se usó el test Shapiro Wilk para determinar la distribución de los datos correspondientes a variables cuantitativas. Respecto de su

distribución, normal o no normal, se empleó T-test no pareado o test de Mann-Whitney, respectivamente. Se consideró estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características sociodemográficas de los pacientes participantes del estudio se muestran en la Tabla N° 1. Según los resultados las variables edad (años), género y nivel educacional presentaron una distribución similar entre ambos grupos ($p < 0,05$).

Tabla N°1: Características sociodemográficas de los individuos participantes fumadores y no fumadores.

	NF (N= 24)	F (N=19)	p
Edad (Años) (Edad) (M, [RIC])	28,4 [8,0]	26,9 [11,0]	0,49
Genero (N, %)	Femenino: 15 (63%) Masculino: 9 (37%)	Femenino: 11 (58%) Masculino: 8 (42%)	0,89
Nivel educacional (M, [RIC])	Superior completa [0,5]	Superior completa [1,0]	0,91

Los valores edad y nivel educacional fueron expresados como mediana (Rango intercuartílico). La variable género fue expresada como frecuencias absoluta y relativa (n, %). NF: No fumadores, F: Fumadores.

Tamaño de lesiones periapicales en individuos fumadores y no fumadores.

El tamaño radiográfico de las LPAs (mm) según hábito tabáquico de los participantes se presenta en la Figura 1. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos fumadores y no fumadores ($p=0,08$). Sin embargo, se observó una tendencia al aumento de tamaño de la LPA según el diámetro radiográfico promedio (mm) en los individuos fumadores.

El tamaño radiográfico de las LPAs (PAI) se presenta en la Figura 2. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados ($p=0,79$).

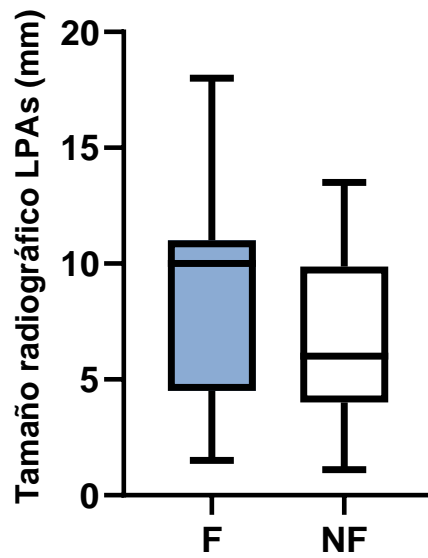


Figura 1. Tamaño radiográfico expresado en milímetros (mm) según hábito tabáquico. LPA: Lesión periapical. F: Fumador. NF: No fumador. $p= 0,08$.

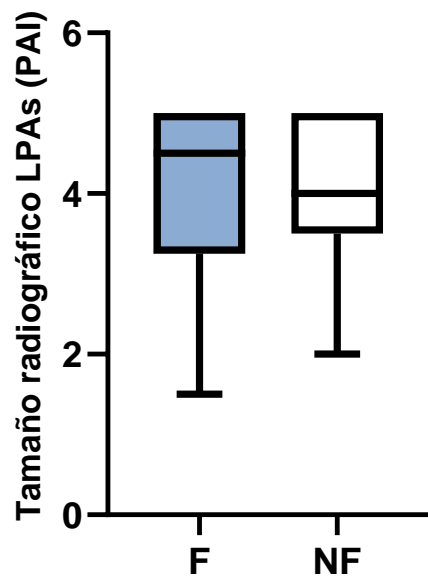


Figura 2. Tamaño radiográfico expresado en PAI según hábito tabáquico. LPA: Lesión periapical. PAI: Índice periapical. F: Fumador. NF: No fumador. $p= 0,79$.

Tamaño de lesiones periapicales según niveles de cotinina sérica en individuos fumadores y no fumadores.

No se encontraron correlaciones significativas entre tamaño de LPA y los niveles de cotinina sérica ($\rho=0,16$, $p=0,48$), determinado como el diámetro promedio de la lesión radiográfica ($\rho=0,2$, $p=0,17$) o como PAI ($\rho=0,12$, $p=0,48$).

Consumo de tabaco autorreportado y niveles de cotinina sérica.

La relación entre los niveles de cotinina y hábito tabáquico se presentan en la Figura 3. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto de los niveles de cotinina entre fumadores y no fumadores ($p=0,89$).

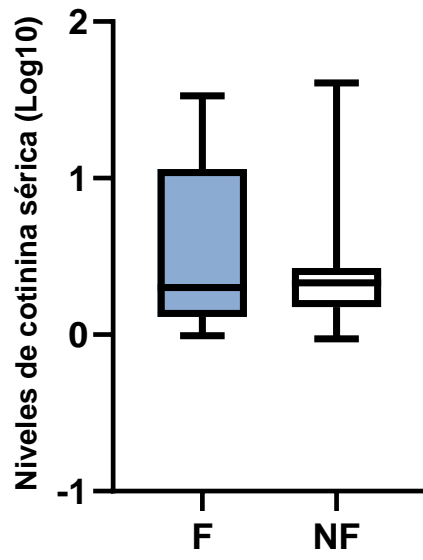


Figura 3. Niveles de cotinina sérica según hábito tabáquico. F: Fumador. NF: No fumador. $p=0,89$.

DISCUSIÓN

Existe amplia evidencia que sustenta que el consumo de tabaco es un factor de riesgo de la progresión y de la severidad de la periodontitis marginal (Aminoshariae et al., 2020; Ebersole et al., 2014; Pinto et al., 2020). Sin embargo, a pesar de compartir numerosos aspectos de su etiopatogenia, la asociación entre la PA y el consumo de tabaco aún es controversial (Peršić Bukmir et al., 2016; Rodriguez et al., 2013). Este es el primer estudio que evaluó la asociación entre el tamaño radiográfico de lesiones apicales y el hábito tabáquico sobre la base de la concentración de cotinina sérica y el autorreporte. Sin embargo, no encontramos una asociación estadísticamente significativa.

Se ha reportado que individuos fumadores con periodontitis presentan una mayor concentración salival de RANKL y menor concentración de OPG en comparación con individuos no fumadores con la misma patología (Aminoshariae et al., 2020), favoreciendo el proceso de reabsorción ósea alveolar. El tabaco produce una disminución de la irrigación sanguínea, el aporte de nutrientes y suministro de oxígeno en la región periapical por lo que podría favorecer los procesos osteodestructivos en desmedro de los procesos reparativos en PA (Ebersole et al., 2014).

Estudios previos han reportado un aumento de la prevalencia de PA en individuos fumadores en comparación a individuos no fumadores (Aminoshariae et al., 2020; Kirkevang & Wenzel, 2003; Pinto et al., 2020), sin embargo, se desconoce el efecto del tabaco sobre el tamaño de la LPA. En este estudio, el tamaño de las LPAs evaluado como diámetro promedio (mm) e índice PAI fue similar en individuos fumadores y no fumadores con PA. Sin embargo, el tamaño medido en mm de las LPAs en pacientes fumadores presentó una tendencia a ser mayor. Para la valoración del hábito tabáquico se usa ampliamente el autorreporte por medio de una entrevista con el individuo. Sin embargo, la evaluación por medio del autorreporte es subjetiva y tiende a una subvaloración del hábito tabáquico. Por esto, se sugiere el uso de un biomarcador como cotinina para la valoración objetiva del hábito tabáquico (Aminoshariae et al., 2020; Krall et al., 2006; Pinto et al., 2020).

Al evaluar la relación entre el tamaño radiográfico de la LPA y los niveles séricos de cotinina, no evidenciamos una asociación estadísticamente significativa. Si bien no existen estudios previos en PA se han reportado mayores niveles de cotinina salival en individuos con periodontitis marginal en comparación con pacientes sanos (Ebersole et al., 2014). Más aún, los niveles de cotinina sérica se correlacionaron con los niveles de cotinina salival, en saliva no estimulada. En los grupos estudiados existió un aumento en los parámetros de destrucción periodontal (índice gingival, índice de placa, índice de sangrado, profundidad de sondaje y nivel de inserción clínica) junto con los niveles de cotinina salival (Ebersole et al., 2014). De modo similar, se reportó una correlación positiva entre los niveles de cotinina sérica con periodontitis marginal (Surya et al., 2012). En conjunto, estos resultados sugieren que los niveles de cotinina en distintos fluidos biológicos, tales como saliva y suero, reflejarían una asociación entre la severidad del hábito tabáquico y la severidad de la periodontitis. Sin embargo, no se evidenció una asociación análoga en PA.

Múltiples reportes han asociado los valores de cotinina en distintos fluidos orgánicos con el hábito tabáquico. Se ha reportado que los niveles de este metabolito se correlacionan con la cantidad de cigarrillos consumidos por los individuos fumadores (Connor Gorber et al., 2009; Prabhakar et al., 2020; Raja et al., 2016). En el presente estudio, no se encontró asociación entre los valores de cotinina sérica con el hábito tabáquico autorreportado por los individuos con PA. Esto se puede explicar en parte, sobre la base de que el registro dicotómico omite el tipo y cantidad de consumo. Del mismo modo, el autorreporte no permite distinguir entre fumadores livianos (<10 ng/mL cotinina) y fumadores pasivos (Duque et al., 2017).

Se ha reportado que en individuos con exposición al tabaco ambiental existe una mayor prevalencia de periodontitis y mayores niveles de cotinina salival en comparación con individuos sin exposición al tabaco. Existe literatura que correlaciona aumento de las células fagocíticas y alteración de la respuesta inmune en fumadores pasivos. Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo de la

exposición a tabaco ambiental en periodontitis (Arbes et al., 2001; Walter et al., 2012).

Finalmente, el uso de radiografías puede causar la subestimación del tamaño de LPAs. A pesar de que se estandarizó la toma radiográfica y la evaluación por los observadores, la radiografía presenta menor sensibilidad que la tomografía computarizada CBCT (Maia Filho et al., 2018). Se debe evaluar la relación costo beneficio para el uso de estas herramientas imagenológicas, ya que actualmente la radiografía periapical digital y análoga es de bajo costo y buen rendimiento para el diagnóstico y tratamiento de PA, sin embargo, para futuros estudios el uso de Cone-Beam entregaría valores más exactos en cuanto el tamaño de las LPAs.

CONCLUSIONES

No se identificó asociación entre el hábito tabáquico, niveles séricos de cotinina y el tamaño de lesiones periapicales en pacientes diagnosticados con PAS y PAA.

REFERENCIAS

- AAE. (2009). Consensus Conference Recommended Diagnostic Terminology. In (Vol. 35, pp. 1634). Journal of Endodontics.
- Aminoshariae, A., Kulild, J., & Gutmann, J. (2020). The association between smoking and periapical periodontitis: a systematic review. Clin Oral Investig, 24(2), 533-545. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03094-6>
- Arbes, S. J., Jr., Agústsóttir, H., Slade, G. D. (2001). Environmental tobacco smoke and periodontal disease in the United States. Am J Public 91(2), 253-7. DOI: 10.2105/ajph.91.2.253
- Benowitz, N. L. (1996). Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. Epidemiol Rev, 18(2), 188-204. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a017925>
- Bordagaray, M. J., Fernández, A., Garrido, M., Astorga, J., Hoare, A., & Hernández, M. (2021). Systemic and Extraradicular Bacterial Translocation in Apical Periodontitis. Front Cell Infect Microbiol, 11, 649925. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.649925>
- Buduneli, N., Biyikoğlu, B., Sherrabeh, S., & Lappin, D. F. (2008). Saliva concentrations of RANKL and osteoprotegerin in smoker versus non-smoker chronic periodontitis patients. J Clin Periodontol, 35(10), 846-852. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01310.x>
- Connor Gorber, S., Schofield-Hurwitz, S., Hardt, J., Levasseur, G., & Tremblay, M. (2009). The accuracy of self-reported smoking: a systematic review of the relationship between self-reported and cotinine-assessed

smoking status. *Nicotine Tob Res*, 11(1), 12-24.
<https://doi.org/10.1093/ntr/ntn010>

- Duque, A., Martínez, P. J., Giraldo, A., Gualtero, D. F., Ardila, C. M., Contreras, A., Duarte, S., & Lafaurie, G. I. (2017). Accuracy of cotinine serum test to detect the smoking habit and its association with periodontal disease in a multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 22(4), e425-e431.
<https://doi.org/10.4317/medoral.21292>
- Ebersole, J. L., Steffen, M. J., Thomas, M. V., & Al-Sabbagh, M. (2014). Smoking-related cotinine levels and host responses in chronic periodontitis. *J Periodontal Res*, 49(5), 642-651. <https://doi.org/10.1111/jre.12146>
- Eder, A., Koegl, E., von Duvillard, S. P., Sinzinger, H., & Berent, R. (2012). Influence of cigarette smoking on synthesis of eicosanoids, isoprostanes and lipoxygenase metabolites in apical periodontitis. *Arch Oral Biol*, 57(8), 1133-1140. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.05.004>
- Eke, P. I., Page, R. C., Wei, L., Thornton-Evans, G., & Genco, R. J. (2012). Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*, 83(12), 1449-1454.
<https://doi.org/10.1902/jop.2012.110664>
- Fernández, A., Cárdenas, A. M., Astorga, J., Veloso, P., Alvarado, A., Merino, P., Pino, D., Reyes-Court, D., & Hernández, M. (2019). Expression of Toll-like receptors 2 and 4 and its association with matrix metalloproteinases in symptomatic and asymptomatic apical periodontitis. *Clin Oral Investig*, 23(12), 4205-4212. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02861-9>

- García-Rubio, A., Bujaldón-Daza, A. L., & Rodríguez-Archilla, A. (2015). Lesiones periapicales: diagnóstico y tratamiento. *Avances en Odontoestomatología*, 31, 31-42

- Garrido, M., Cárdenas, A. M., Astorga, J., Quinlan, F., Valdés, M., Chaparro, A., Carvajal, P., Pussinen, P., Huamán-Chipana, P., Jalil, J. E., & Hernández, M. (2019). Elevated Systemic Inflammatory Burden and Cardiovascular Risk in Young Adults with Endodontic Apical Lesions. *J Endod*, 45(2), 111-115. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.11.014>

- Javed, F., Bashir Ahmed, H., & Romanos, G. E. (2014). Association between environmental tobacco smoke and periodontal disease: a systematic review. *Environ Res*, 133, 117-122. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.05.008>

- Kirkevang, L. L., & Wenzel, A. (2003). Risk indicators for apical periodontitis. *Community Dent Oral Epidemiol*, 31(1), 59-67. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0528.2003.00032.x>

- Krall, E. A., Abreu Sosa, C., Garcia, C., Nunn, M. E., Caplan, D. J., & Garcia, R. I. (2006). Cigarette smoking increases the risk of root canal treatment. *J Dent Res*, 85(4), 313-317. <https://doi.org/10.1177/154405910608500406>

- Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., . . . Ezzati, M. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2224-2260. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8)

- Maia Filho, E. M., Calisto, A. M., De Jesus Tavarez, R. R., de Castro Rizzi, C., Bezerra Segato, R. A., & Bezerra da Silva, L. A. (2018). Correlation between the Periapical Index and Lesion Volume in Cone-beam Computed Tomography Images. *Iran Endod J*, 13(2), 155-158. <https://doi.org/10.22037/iej.v13i2.15040>
- MINSAL, C. (2016-2017). INFORME ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017 CONSUMO DE TABACO. <http://www.chilelibredetabaco.cl/wp-content/uploads/2010/10/Informe-ENS-2016-17-Consumo-de-Tabaco.pdf>
- MINSAL. (2017). Encuesta calidad de vida y salud (ENCAVI) 2015-2016. In D. d. epidemiología (Ed.), (pp. 21).
- Orstavik, D., Kerekes, K., & Eriksen, H. M. (1986). The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol*, 2(1), 20-34. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1986.tb00119.x>
- Peršić Bukmir, R., Jurčević Grgić, M., Brumini, G., Spalj, S., Pezelj-Ribaric, S., & Brekalo Pršo, I. (2016). Influence of tobacco smoking on dental periapical condition in a sample of Croatian adults. *Wien Klin Wochenschr*, 128(7-8), 260-265. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0910-8>
- Pinto, K. P., Ferreira, C. M., Maia, L. C., Sassone, L. M., Fidalgo, T. K. S., & Silva, E. (2020). Does tobacco smoking predispose to apical periodontitis and endodontic treatment need? A systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*, 53(8), 1068-1083. <https://doi.org/10.1111/iej.13316>
- Prabhakar, M., Bottu, K., & Sivapathasundharam, B. (2020). Estimation and comparison of serum cotinine level among individuals with smoking and

tobacco chewing habit. Indian J Dent Res, 31(4), 531-536.
https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_558_18

- Quinlan, F., Garrido, M., & Hernandez, M. (2019). Riesgo Cardiovascular asociado a inflamación sistémica en paciente con periodontitis apical asintomática, Universidad de Chile.
- Raja, M., Garg, A., Yadav, P., Jha, K., & Handa, S. (2016). Diagnostic Methods for Detection of Cotinine Level in Tobacco Users: A Review. J Clin Diagn Res, 10(3), Ze04-06. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/17360.7423>
- Rodriguez, F. R., Taner, B., Weiger, R., & Walter, C. (2013). Is smoking a predictor of apical periodontitis? Clin Oral Investig, 17(8), 1947-1955. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0893-z>
- Salinas-Muñoz, M., Garrido-Flores, M., Baeza, M., Huamán-Chipana, P., García-Sesnich, J., Bologna, R., Vernal, R., & Hernández, M. (2017). Bone resorptive activity in symptomatic and asymptomatic apical lesions of endodontic origin. Clin Oral Investig, 21(8), 2613-2618. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2062-x>
- Surya C., Swamy D., Chakrapani S., Kumar S. (2012). Chairside quantitative immunochromatographic evaluation of salivary cotinine and its correlation with chronic periodontitis. Journal of Indian Society of Periodontology 16(4), 508-512. 10.4103/0972-124x.106888.
- Rodriguez, F. R., Taner, B., Weiger, R., Walter, C. (2013). Is smoking a predictor of apical periodontitis? Clin Oral Investigation Periodontology 2000. 17(8), 1947-55. DOI: 10.1007/s00784-012-0893-z.

- Viera, A. J., & Garrett, J. M. (2005). Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med*, 37(5), 360-363.
- WHO. (2021). WHO REPORT ON THE GLOBAL TOBACCO EPIDEMIC, 2021. Addressing new and emerging products. <https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/global-tobacco-report-2021&publication=9789240032095>

ANEXOS

Anexo 1: Acta aprobación ética



Ea-29 junio 2016

ACTA DE APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Dr. Eduardo Fernández Póster / Sra. P. Navarrete / Secor/ Dr. M. Cornejo / Vice-Póster Sr. R. La Rosa / Dr. R. Cabello/ Dr. Mauricio Baeza/ Dra. Weronika Weil / Dr. A. Molina

INFORME N°:2016/08

1. **Acta de Aprobación de Proyecto FONDECYT titulado "Perfiles de la respuesta de macrófagos inducidos por patógenos endodónticos y su regulación epigenética como determinantes para la inflamación sistémica y la respuesta al tratamiento en la periodontitis apical crónica" Versión 04/2016.**
2. **Miembros del Comité Ético-Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile participantes en la aprobación del Proyecto:**

Dr. Eduardo Fernández
Presidente CEC

Sra. Paulina Navarrete
Secretaría CEC

Dr. Marco Cornejo
Vice Póster CEC

Dr. Mauricio Baeza
Miembro permanente CEC

Sr. Roberto La Rosa
Miembro permanente CEC

Dra. Weronika Weil
Miembro permanente CEC

Dr. Rodrigo Cabello
Miembro permanente CEC

Dr. Alfredo Molina
Miembro aliceno CEC

3. **Fecha de Aprobación: 29/06/2016**
4. **Título completo del proyecto: "Perfiles de la respuesta de macrófagos inducidos por patógenos endodónticos y su regulación epigenética como determinantes para la inflamación sistémica y la respuesta al tratamiento en la periodontitis apical crónica" Versión 04/2016".**
5. **Investigador responsable:** Dra. Marcela Hernández Ríos.
6. **Institución Patrocinante:** Facultad de Odontología – Universidad de Chile
7. **Documentación Revisada:**
 - > Consentimiento Informado (CI) (Pacientes) aprobado por el CEC, con timbre y fecha de edición correspondiente, debidamente fechado y firmado por todos los involucrados.
 - > Certificado del CIB
 - > Carta del Director de Departamento
 - > Proyecto de Investigación

8.- Fundamentación de la aprobación

Este proyecto es aprobado luego que se realizarán las modificaciones en relación a los siguientes aspectos:

- Fueron modificados en cuanto a formato y contenido el Consentimiento y Asentimiento Informado.
- Se agregaron beneficios por participar en el estudio (limpieza dental, y examen dental clínico y radiográfico, exámenes de perfil lipídico, CRP y hemoglobina glicosilada sin costo).
- Se incorpora un flujograma explicativo con los tiempos e intervenciones sobre los participantes en el proyecto.

En consecuencia, el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, ha aprobado el Protocolo del estudio titulado "Perfiles de la respuesta de macrófagos inducidos por patógenos endodónticos y su regulación epigenética como determinantes para la inflamación sistémica y la respuesta al tratamiento en la periodontitis apical crónica"


Dr. Eduardo Fernández G.
Presidente CEC



c/c.: Investigador Principal y Secretaria C.E.C.

Anexo 2: Consentimiento informado



Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica - CONICYT

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CON TOMA DE MUESTRA DE SANGRE

Este formulario de consentimiento puede contener algunas palabras que usted probablemente no entienda, si es así puede pedir explicaciones al investigador.

Investigador Principal: Marcela Hernández Ríos. Email: mhernandezrios@odontologia.uchile.cl. Fono: 229781833

Título del Proyecto: PERFILES DE RESPUESTA DE MACRÓFAGOS INDUCIDOS POR PATÓGENOS ENDODÓNTICOS Y SU REGULACIÓN EPIGENÉTICA COMO DETERMINANTES PARA LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA PERIODONTITIS APICAL CRÓNICA

Antes de tomar la decisión de participar en la investigación, lea cuidadosamente este formulario de consentimiento y discuta cualquier inquietud que usted tenga con el investigador. Usted también podrá discutir su participación con los demás miembros de su familia o amigos antes de tomar la decisión.

1.- Solicitud de participación

Usted ha sido invitado a participar voluntariamente en un proyecto de investigación sobre periodontitis apical crónica, bajo la supervisión de la Dra. Marcela Hernández Ríos, de la Universidad de Chile. Esta enfermedad corresponde a una infección de origen dental que generalmente se produce como consecuencia de caries y evoluciona con el tiempo hacia la formación de una lesión de los tejidos que rodean a la raíz del diente (lesión periapical). El tratamiento indicado para estas lesiones es la extracción del diente afectado o el tratamiento endodóntico, con el objetivo de eliminar la infección y evitar las complicaciones asociadas. El propósito de esta investigación es caracterizar la infección y respuesta inflamatoria en individuos afectados en forma previa y posterior al tratamiento endodóntico. Para esto, obtendremos muestras de lesiones periapicales o ligamento periodontal sano en dientes con indicación de extracción, o bien, fluido de los canales radiculares y sangre de los voluntarios con indicación de endodoncia o controles y su participación consistirá exclusivamente en donar muestras que serán tomadas por profesionales expertos con estricta confidencialidad de sus datos.

2. –Si usted participa usted deberá realizar:

- a) Una entrevista previa a la toma de muestra. Además se le realizará un examen clínico oral gratuito. La entrevista dura aproximadamente 15 minutos; la información suministrada en la entrevista es confidencial.
- b) En el caso de estar indicado el tratamiento de canal, se extraerán 200 ml de sangre de su brazo antes del tratamiento y en los controles de uno, seis y 12 meses post tratamiento. Una parte de esta sangre (leucocitos mononucleares y suero) se usará para determinar la respuesta inmune celular asociada a esta patología oral. Se analizarán en laboratorio del Hospital Clínico de la Universidad de Chile perfil lipídico, hemoglobina glicosilada y proteína C reactiva. Además se le tomarán muestras del canal radicular del diente afectado durante la realización del tratamiento de canal (endodóntico). En el caso de no tener dientes con periodontitis apical (controles), sólo se le tomará una muestra de sangre durante la primera visita. En el caso de tener indicación de extracción de dientes con periodontitis apical o dientes sanos por indicación de ortodoncia, se extraerán los tejidos blandos adheridos al diente para análisis de la respuesta inmune local.

Anexo 3: Ficha clínica

DATOS PERSONALES		ID muestras	
Nombre:			
e-mail:			
Fono:			
Fecha ingreso:		Diente:	
Género: Femenino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>		Fecha nacimiento: Edad:	
Nivel educacional: básica incompleta <input type="checkbox"/> básica completa <input type="checkbox"/> media completa <input type="checkbox"/> superior completa <input type="checkbox"/>			
ANAMNESIS Y EXAMEN FÍSICO			
Fumador (actual)	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	No cigarrillos:	
Consumo alcohol	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	Promedio gr/día:	
Enfermedad sistémica actual	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	Especificar:	
Tratamiento médico los últimos 3 meses	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	Especificar:	
IMC (kg/m2):		PA (sist/diast):	
EXAMEN CLINICO INTRAORAL			
Periodontitis crónica	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	PS prom (mm):	Severidad periodontitis: (Page & Eke)
		NIC prom (mm):	
Gingivitis	No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>	Destartraje (fecha):	
COPD	Cariados (Nº de dientes):		
	Obturados (Nº de dientes):		
	Perdidos (Nº de dientes):		
	COPD Total:		
DIAGNOSTICO:			
Tests de sensibilidad (frío/calor)	Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>	Percusión	Positiva <input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/>
Tamaño lesión (mm)	Vertical (mm):	Horizontal (mm)	PAI:
TRATAMIENTO INDICADO (especificar):			
Fecha de PQM (medicación con Ca(OH) ₂):	observaciones:		
Fecha de OCR (cemento sellador):	observaciones:		
Control 1mes post tratamiento Fecha:	observaciones:		
Tamaño lesión	Vertical (mm):	Horizontal (mm):	PAI:
Control 6 meses post tratamiento Fecha:	Observaciones:		
Tamaño lesión(mm)	Vertical:	Horizontal:	PAI:

