



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA
CONSERVADORA ÁREA DE PERIODONCIA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL
ÁREA DE MICROBIOLOGÍA
LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA E INMUNOLOGÍA ORAL
UNIDAD CLÍNICA DE INVESTIGACIÓN EN PERIODONCIA E IMPLANTES

NIVELES DE ARN MENSAJERO DE *IL6* E *IL23A* EN PERIODONTITIS Y PERIIMPLANTITIS

Nicolás Matías Osorio Mardones

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Nicolás Raúl Dutzan Muñoz

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Loreto Andrea Abusleme Ramos

Dra. Marion Elizabeth Arce Paniagua

ASESOR

Dr. Marcelo Rodríguez Peña

Adscrito a los Proyectos FONDECYT 1231350 y 1231728

Santiago, Chile



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA
CONSERVADORA ÁREA DE PERIODONCIA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL
ÁREA DE MICROBIOLOGÍA
**LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA E INMUNOLOGÍA
ORAL**
**UNIDAD CLÍNICA DE INVESTIGACIÓN EN
PERIODONCIA E IMPLANTES**

NIVELES DE ARN MENSAJERO DE *IL6* E *IL23A* EN PERIODONTITIS Y PERIIMPLANTITIS

Nicolás Matías Osorio Mardones

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Nicolás Raúl Dutzan Muñoz

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Loreto Andrea Abusleme Ramos

Dra. Marion Elizabeth Arce Paniagua

ASESOR

Dr. Marcelo Rodríguez Peña

Adscrito a los Proyectos FONDECYT 1231350 y 1231728

Santiago, Chile

AGRADECIMIENTOS

Solo sé que debo partir agradeciendo a mi Madre, Daniela, quien sé que es la principal orgullosa de este proceso,

A mi Padre Fernando, quien, junto a mi madre, hicieron posible todo lo que he conseguido hasta hoy, me acompañaron incondicionalmente de principio a fin en mi formación profesional, por siempre confiar en mis capacidades y poder cumplir mis sueños. Este es uno de esos sueños, infinitas gracias

A mis hermanos Fernando y Javier, mis primeros pacientes de muchos, por su ánimo y confianza,

A mis Abuelos, Nené y Tata, quienes me han acompañado y apoyado a lo largo de estos años en mi formación; a la Llalla quien me vio iniciar esta hermosa carrera estando a mi lado y hoy me ve finalizando «cerquita de Dios»,

A mis tíos y primos, por compartir constantemente conmigo, acompañarme cada año y siempre alegrando mis días libres cuando puedo estar junto a ellos

A mis primos más pequeños, mi hermano Javier y mi ahijada Rocío, deseo profundamente en mi corazón que algún día puedan sentir la satisfacción de completar una carrera, sea cual sea su área que deseen dedicarse,

A mis maravillosos amigos que conocí en la carrera, donde agradezco a la vida y al universo por coincidir con ustedes, Pablo Olivares, Ángela Orrego, Javiera Vega, Nicolás Magna, Camila Orellana, Paula Rojas, Patricio Miranda y Jaime Oyarzún. Me hicieron sentir acompañado cada día que estuve en la Universidad, me enseñaron el lado más humanitario de esta profesión. Todas las risas, momentos felices, juntas, fiestas, viajes, buena conversación, juegos, todo, lo guardaré y sellaré en mi alma.

A mi excelente profesor de clínica, Dr. Pablo Milla, quien tuve la fortuna de compartir, inspirarme y aprender de él.

A todos y cada uno de los integrantes del equipo Laboratorio de Microbiología e Inmunología Oral, quienes me motivaron en el escrito de este trabajo, compartieron conmigo y me enseñaron el mundo de la investigación.

Al Dr. Nicolás Dutzan, mi tutor, que permitió la realización de este trabajo, por su tiempo, dedicación y conocimiento brindado.

Al Dr. Marcelo Rodríguez, mi tutor asesor, por su amable disposición, tiempo, trabajo y enseñanza.

A la Universidad de Chile, mi queridísima casa de estudios, por abrirme las puertas del conocimiento profesional, por generar en mí una pasión por la

sabiduría, por ampliar mi visión del mundo que me rodea y otorgar las herramientas para aportar salud en nuestra sociedad. Por recibirme y sentirme orgulloso de ser integrante de la institución.

Y finalmente, la música, que nunca dejó de sonar en mi vida, que evoca mis pasiones y mueve mi mundo.

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN	2
III. MARCO TEÓRICO	3
1. PERIIMPLANTITIS Y SU RELEVANCIA.....	3
2. RESPUESTA INMUNE EN PERIIMPLANTITIS	5
3. CÉLULAS TH17	7
4. CITOQUINAS RELACIONADAS CON LAS CÉLULAS TH17 EN PERIODONTITIS Y PERIIMPLANTITIS.....	8
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
V. HIPÓTESIS	13
VI. OBJETIVO GENERAL	13
VII. OBJETIVO ESPECÍFICO.....	13
VIII. METODOLOGÍA	14
1. Diseño de estudio	14
2. Selección de voluntarios.....	14
3. Consentimiento informado y obtención de muestras	14
4. Extracción del ARN.....	14
5. Cuantificación del ARN	16
6. Transcripción reversa.....	16
7. PCR en tiempo real	16
8. Análisis estadístico.....	17
IX. RESULTADOS.....	18
1.- Caracterización de pacientes donadores de tejidos	18
2.- Niveles de ARNm en periodontitis y periimplantitis.....	21
a. <i>IL6</i>	21
b. <i>IL23A</i>	22
3.- Comparación de los niveles de ARN mensajero de <i>IL6</i> e <i>IL23A</i>	23
a. Periodontitis.....	23
b. Periimplantitis	24
X. DISCUSIÓN.....	25
XI. CONCLUSIÓN	32
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
XII. ANEXOS Y APÉNDICES	38

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La periodontitis y la periimplantitis son enfermedades inflamatorias crónicas que poseen una alta prevalencia e impactan negativamente la calidad de vida de la población. Dentro de su patogénesis, los linfocitos T cumplen un rol crucial en el desarrollo de la enfermedad. En un ambiente de citoquinas proinflamatorias específico se favorece la diferenciación a células Th17, las cuales contribuyen a la destrucción de tejido. Estas citoquinas también aportan a la expansión, supervivencia y mantención de las células Th17. IL-6 es una citoquina que promueve este proceso de diferenciación e IL-23 está relacionada al proceso de expansión y supervivencia de estas células. Ambas proteínas se han visto aumentadas en periodontitis y periimplantitis al compararlas con sitios sanos. Sin embargo, no existen estudios que comparen la expresión génica de *IL6* e *IL23A* entre ambas patologías.

OBJETIVO: Evaluar los niveles de ARN mensajero de los genes *IL6* e *IL23A* en tejidos mucosos periimplantarios de pacientes con diagnóstico de periimplantitis en comparación con tejidos gingivales de pacientes con diagnóstico de periodontitis.

METODOLOGÍA: Los niveles de ARN mensajero de los genes *IL6* e *IL23A*, se evaluaron con PCR en tiempo real, en 5 muestras de tejidos gingivales obtenidas de pacientes con diagnóstico de periodontitis y 3 muestras de tejidos mucosos periimplantarios de pacientes con diagnóstico de periimplantitis.

RESULTADOS: No se detectaron diferencias en la expresión génica relativa de *IL6* e *IL23A* en periimplantitis comparado con periodontitis. Además, tampoco se encontraron diferencias al comparar los niveles de ARN mensajero de *IL6* con *IL23* en periodontitis y periimplantitis.

CONCLUSIONES: Los niveles de ARN mensajero de *IL6* e *IL23A* son similares en periodontitis y periimplantitis.

II. INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada a un biofilm disbiótico, caracterizada por una progresiva destrucción del aparato de soporte de los dientes. Dentro de sus características principales incluye la pérdida de soporte del tejido periodontal (Papapanou y cols., 2018).

La periodontitis es la enfermedad inflamatoria crónica más común en humanos y es considerada un problema de salud pública ya que esta causa pérdida de dientes, discapacidad, disfunción masticatoria y malnutrición (Chapple, 2014). Además, puede llegar a comprometer el habla y reduce la calidad de vida (Eke y cols., 2012). En la población chilena, un 93,45% de los adultos jóvenes y un 97,58% de las personas mayores presentan signos de destrucción periodontal de por lo menos 4 mm de pérdida de inserción clínica (Gamonal y cols., 2010).

Además, la periodontitis mediante la posible diseminación hematogena de bacterias y/o sus subproductos y mediadores inflamatorios, logra generar una inflamación sistémica, la cual se relaciona con enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Alzheimer, hígado graso no alcohólico e incluso ciertos cánceres (Hajishengallis y Chavakis, 2021). Por lo tanto, el tratamiento de la periodontitis podría tener efectos benéficos en las complicaciones asociadas a otras patologías.

Los implantes dentales son una alternativa terapéutica efectiva a la hora de reemplazar dientes perdidos y mejorar la calidad de vida relacionada a la salud oral. Constituyen un tratamiento seguro, aceptado y comúnmente aplicado para la rehabilitación de pacientes parcial o totalmente desdentados. A pesar de esto, existen complicaciones de tipo biológicas que afectan la supervivencia y éxito del implante (French y cols. 2021).

Dentro de las enfermedades periimplantarias encontramos la periimplantitis, que es definida como “una patología asociada a placa bacteriana producida en los tejidos que rodean a implantes dentales, caracterizada por una inflamación de la mucosa periimplantaria con subsiguiente pérdida progresiva del hueso de soporte” (Berglundh y cols., 2018).

Clínicamente los sitios con periimplantitis exhiben signos clínicos de inflamación, sangrado al sondaje con o sin supuración, aumento en la profundidad al sondaje y/o recesión de la mucosa marginal en conjunto con una pérdida radiográfica de hueso comparado con exámenes previos. En ausencia de exámenes previos, el diagnóstico de periimplantitis se basa en la combinación de presencia de sangrado y/o supuración al sondaje suave, profundidades al sondaje de ≥ 6 mm y niveles óseos ≥ 3 mm apical de la porción más coronal de la parte intraósea del implante (Berglundh y cols., 2018).

La periimplantitis fue descrita inicialmente en los años noventa como una enfermedad inflamatoria, mediada por bacterias que progresivamente generaba pérdida ósea alrededor de los implantes dentales, donde el enfoque estaba primordialmente en identificar algún patógeno que lo desencadenara. Consecuentemente, los protocolos de tratamiento para periimplantitis fueron modelados acorde a los utilizados en periodontitis. Sin embargo, solamente se obtenían beneficios a corto plazo, con una recurrencia de los signos clínicos inflamatorios cercana al 100% después de doce meses (Kotsakis y Olmedo, 2021).

El protocolo de tratamiento para la periimplantitis que actualmente se considera apropiado inicia con un abordaje no quirúrgico de la enfermedad. En los casos donde no hay resolución se opta por un manejo quirúrgico, que comprende múltiples opciones de tratamiento de mayor complejidad (Herrera y cols., 2023). Aun así, la literatura respecto a la eficacia de estos abordajes terapéuticos es limitada (Cosgarea y cols., 2023).

III. MARCO TEÓRICO

1. PERIIMPLANTITIS Y SU RELEVANCIA

En las últimas décadas, los implantes dentales han demostrado ser un tratamiento efectivo para rehabilitar y mejorar la calidad de vida de pacientes desdentados parciales y totales. Se reporta una tasa de supervivencia del implante que supera el 85% después de 25 años de seguimiento (Jemt, 2018). No obstante, el desarrollo y progresión de la periimplantitis puede resultar en una eventual pérdida del implante (Schminke y cols., 2015). En los casos más

avanzados de esta enfermedad el soporte óseo se ve muy reducido extendiéndose hacia la mitad apical del implante, y en los casos que cause movilidad, se debe considerar la extracción del implante (Tonetti y Schmid, 1994).

La periimplantitis es la causa más común de pérdida tardía de un implante. Afecta entre un 15% a un 57% de los pacientes y entre un 8% hasta un 28% de los implantes (Schwarz y Ramanauskaite, 2022). La pérdida de función debido a esta patología altera la masticación, por lo tanto, también la digestión y en gran medida la nutrición y dieta, siendo aún más perjudicial en personas mayores (Sheiham y cols., 2001).

Cabe destacar que la tasa de progresión de pérdida ósea varía entre pacientes, y está establecido que después de la instalación de un implante, hay una pérdida de altura del hueso crestral entre 0,5 y 2 mm durante el proceso de cicatrización (Berglundh y cols., 2018). El proceso inicial de la integración de tejido duro y blando en torno a la instalación del implante usualmente toma varias semanas. Posterior a este proceso, cualquier evidencia radiográfica adicional de pérdida ósea sugiere que ese paciente podría estar experimentando periimplantitis.

El actual enfoque se basa en que el éxito y salud del implante va más allá que la supervivencia en boca (Daubert y Weinstein, 2019). La caracterización de los tejidos periimplantarios sanos es sinónimo de éxito del implante dentario. Se determina como la “ausencia de eritema, sangrado al sondaje, inflamación y supuración”, sin considerar específicamente un rango de profundidad de sondaje (Schwarz y Ramanauskaite, 2022).

Estudios observacionales aportan evidencia de que pacientes que poseen mal control de placa e higiene y que no acuden a un tratamiento de mantenimiento periódico, presentan un mayor riesgo de desarrollar periimplantitis (Schwarz y cols., 2018). En ausencia de tratamiento, la periimplantitis progresa con un patrón no lineal y acelerado. Además, los datos sugieren que esta progresión es más rápida que la que se observa en periodontitis (Berglundh y cols., 2018). Adicionalmente, la historia previa de periodontitis es un factor de riesgo importante para el desarrollo de periimplantitis. Existe vasta evidencia que muestra al hábito tabáquico como otro factor de riesgo para la periodontitis y la pérdida dentaria asociada a esta enfermedad. Pero en periimplantitis, la

evidencia es más limitada. Fumar aumenta el riesgo de fracaso tanto temprano (Chrcanovic y cols., 2016; Takamoli y cols., 2021) como tardío del implante (French y cols., 2021; Heitz-Mayfield y Huynh-Ba, 2009) y también se asocia a infecciones postoperatorias, así como, a la pérdida de hueso marginal periimplantario (Chrcanovic y cols., 2015; Moraschini y Barboza, 2016). Incluso se ha establecido que los pacientes fumadores poseen hasta 2 veces más riesgo de generar periimplantitis que los no fumadores (Reis y cols., 2023). Sin embargo, a pesar de todas estas características relevantes a la hora de evaluar un paciente para rehabilitación mediante implantes, la evidencia de que fumar es un factor de riesgo como tal, es inconclusa (Schwarz y cols., 2018). Parecido es en el caso de diabetes mellitus y su relación con la periimplantitis. Los estudios sugieren que el sangrado al sondaje y la pérdida ósea alrededor del implante, se ven aumentados en pacientes diabéticos descompensados en comparación con pacientes sanos (Dioguardi y cols., 2023).

De forma similar a la periodontitis, la periimplantitis no está asociada solamente a una inflamación local de la mucosa, sino que está acompañada por una respuesta inflamatoria sistémica del hospedero. La evidencia sugiere que la periimplantitis podría tener implicancias sistemáticas y asociarse a otras enfermedades crónicas no transmisibles (Yan y cols., 2023).

Es importante mencionar que las enfermedades periimplantarias son patologías silenciosas que, en la mayoría de los casos son asintomáticas y no son percibidas por los pacientes, lo que puede impedir buscar atención dental antes de que la enfermedad esté demasiado avanzada (Romandini y cols., 2021). Si a esto le sumamos la creciente popularidad de la rehabilitación por implantes, alta prevalencia, consecuencias asociadas que afectan la calidad de vida de los pacientes y los sustanciales costos de atención, podríamos considerar a la enfermedad de periimplantitis como un verdadero problema de salud pública (Herrera y cols., 2023).

2. RESPUESTA INMUNE EN PERIIMPLANTITIS

Para el desarrollo de periimplantitis es importante comprender la relación entre el implante y la estructura ecológica de la microbiota subgingival. La acumulación

de biopelículas microbianas en la superficie del implante favorece el inicio de la inflamación de los tejidos, generada por un desbalance en la respuesta del hospedero (Belibasakis, 2014). En una etapa inicial, se establece la mucositis periimplantaria, donde la inflamación inducida por la biopelícula se localiza en la mucosa que rodea el implante. Cuando esta se extiende hacia el hueso de soporte conduce a la periimplantitis, derivando en una destrucción ósea gradual de una manera similar a lo que ocurre en periodontitis (Berglundh y cols., 2011).

El desarrollo de las lesiones de periodontitis y periimplantitis sigue una secuencia de eventos similares. Sin embargo, la dinámica de estos procesos patológicos puede no ser idéntica en todo momento. Una diferencia podría ser que la lesión de periodontitis siempre está amurallada por un compartimento intacto de fibras de tejido conectivo supracrestal (Seymour y cols., 1979). Por lo tanto, los infiltrados de células inflamatorias generalmente no penetran en el tejido óseo. Por el contrario, una lesión de periimplantitis puede progresar sin la presencia de un compartimento de fibras de tejido conectivo sano que separe la lesión del hueso alveolar (Heitz-Mayfield y Lang, 2010). Además, el tejido conectivo inflamatorio que rodea el implante se relaciona con una elevada densidad de células osteoclastogénicas comparado con un diente natural (Zitzmann y cols., 2004). Esta disrupción entre la actividad osteoblástica versus la osteoclástica, inducida por productos bacterianos y las citoquinas proinflamatorias, constituyen la principal causa de pérdida de hueso alveolar por inflamación (Liu y cols., 2010).

La disbiosis microbiana asociada con la respuesta inmunoinflamatoria del hospedero es un factor crucial en la aparición de las enfermedades periimplantares. Esta desregula la respuesta inmune local, la cual da como resultado la producción de mediadores inflamatorios como citoquinas, quimioquinas, prostaglandinas y enzimas proteolíticas que modifican el metabolismo del tejido conectivo y del hueso (Giro y cols., 2021). Este proceso corresponde a la inmunidad innata, la cual es la primera línea de defensa del hospedero, que proporciona una inflamación aguda inicial frente a los patógenos. Además, promueve la fagocitosis, activa el complemento y el sistema inmune adaptativo (Bunte y Beikler, 2019).

La activación del sistema inmune adaptativo resulta en una respuesta específica por parte del hospedero frente al antígeno, mediado por las células B y T. Entre las células involucradas en la respuesta inmune adaptativa, los linfocitos T y más específicamente los linfocitos T helper (CD4⁺) destacan por tener un papel crucial en la destrucción de ósea (Dutzan y cols., 2016; Dutzan y cols., 2018; Giro y cols., 2021).

Estas células pueden diferenciarse en distintos subconjuntos efectores, los linfocitos T helper o colaboradores (Th), dentro de los que encontraremos Th1, Th2, Th9, Th17, Th22; linfocitos helper foliculares (Tfh) y linfocitos T reguladores (Treg) (Silva y cols., 2015). Cada uno de estos subtipos celulares se caracteriza por la secreción de diferentes clases de citoquinas que modulan la respuesta inmune.

3. CÉLULAS TH17

El subconjunto de células Th17 tienen un papel dual, median respuestas defensivas importantes como la destrucción de bacterias y hongos extracelulares, pero también respuestas inflamatorias. De hecho, su aumento se encuentra asociado a múltiples enfermedades (Damsker y cols., 2010). Estas células secretan citoquinas tales como IL-17 e IL-22, también expresan RANKL y se ha demostrado que se asocian y activan los osteoclastos *in vivo* (Kikuta y cols., 2013). Estas características nos permiten comprender mejor la contribución de las células Th17 en la patogénesis de la periodontitis, y estas podrían también participar de los mecanismos inmunoinflamatorios implicados en la destrucción de tejidos periimplantarios.

La diferenciación de las células Th17 requiere de señalizaciones específicas, factores de transcripción y perfiles de citoquinas definidos. Esta diferenciación es inducida por los factores de transcripción conocidos como el transductor de Señales y Activador de Transcripción 3 (STAT3) y por el receptor nuclear huérfano gamma t (ROR γ t) (O'Shea y cols., 2015).

4. CITOQUINAS RELACIONADAS CON LAS CÉLULAS TH17 EN PERIODONTITIS Y PERIIMPLANTITIS

Las citoquinas son moléculas claves en la orquestación y manifestaciones clínicas de la inflamación (Iocca y Bianco, 2016). Son proteínas de bajo peso molecular involucradas en la iniciación y etapas posteriores de inflamación, en la que regulan la amplitud y la duración de la respuesta inmune del hospedero (Baldwin, 1996).

IL-6 es una citoquina codificada por el gen *IL6* y es producida tanto por células del sistema inmune como linfocitos, macrófagos, células dendríticas y por células estructurales como células endoteliales y fibroblastos, e incluso es secretada por los osteoblastos. La secreción de esta proteína es estimulada por otras citoquinas que cumplen un rol importante en la patogénesis periodontal, como lo es IL-1 β y TNF. Cuando existe una elevada expresión en los niveles de IL-6, en sinergia con otras citoquinas proinflamatorias, incrementa la expresión de las células Th17. En ese contexto, IL-6 tiene un rol fundamental en cuanto a la diferenciación de las células Th17 y su proliferación (Zhou y cols., 2007). Además, participa en el proceso de resorción ósea, induciendo la diferenciación de monocitos en osteoclastos (Carranza y cols., 2019).

IL-6 activa la vía de señalización intracelular de STAT3 (Figura 1), la cual media la transcripción de varios genes implicados en la proliferación, diferenciación, reclutamiento, supervivencia y transformación de células inmunitarias. Además, IL-6 presenta un mecanismo de retroalimentación positiva mediante la activación de STAT3, aumentando la expresión de otras citoquinas como IL-1 β , TNF e IL-23 (Bunte y Beikler, 2019).

IL-23 es una citoquina heterodimérica que pertenece a la familia de las interleuquina 12 (IL-12). Está compuesta por la subunidad IL-12 β y por la subunidad alfa IL-23p19 también conocida como IL-23A. Esta última es codificada por el gen *IL23A*. Esta citoquina es necesaria para la expansión y supervivencia de las células Th17. Tiene un papel crítico en dirigir la inflamación inicial de la respuesta inmune frente a patógenos en la inducción de IL-17 y reclutamiento de neutrófilos. Sin embargo, no está directamente relacionada con la diferenciación de las células Th17 (Dong, 2009). Se explica debido a que su

receptor (IL-23R) se expresa solamente una vez que la diferenciación de las células T CD4⁺ en células Th17 haya iniciado (Zhu y cols., 2010). Esto sugiere que tiene un rol en la mantención, expansión y supervivencia de células Th17 mediante la inducción de un bucle de retroalimentación positiva mediante la expresión de otras proteínas, tales como IL-6, IL-17, IL-1 β , TNF y ROR γ t. Además, IL-23 es producida por células presentadoras de antígenos como células dendríticas, monocitos/macrófagos, activando e iniciando su señalización mediante su receptor el cual incrementa la expresión de ROR γ t e IL-17 vía STAT3 (Figura 1).

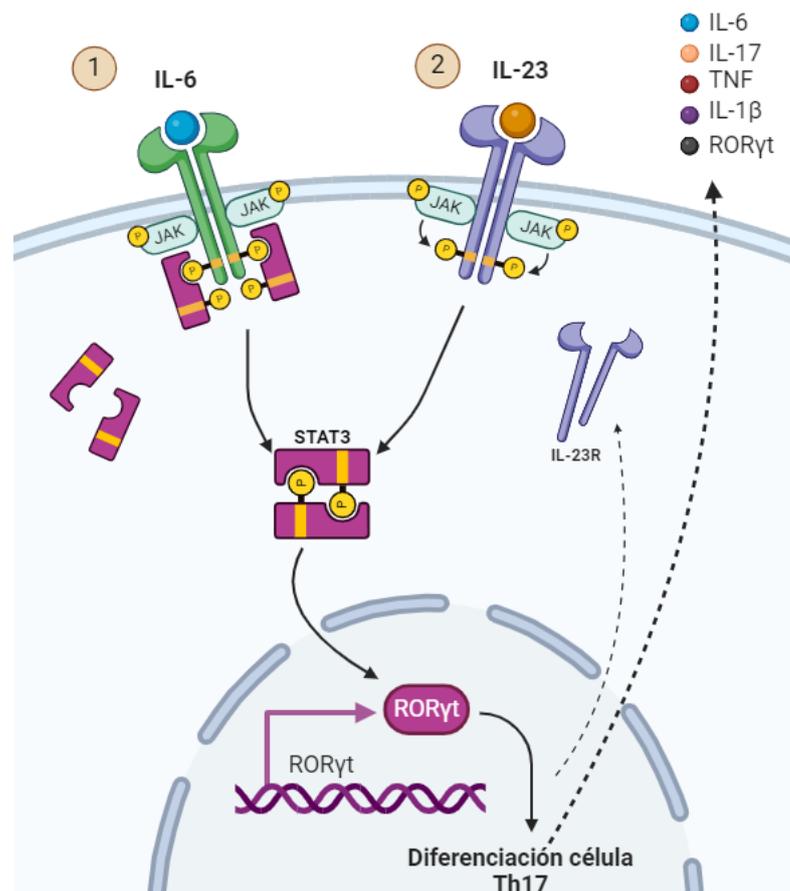


Figura 1. Función de IL-6 e IL-23 en la diferenciación de linfocitos Th17. (1) *Vía de señalización de IL-6:* La unión de IL-6 con su receptor de membrana (IL-6R) activan las JAKs y se fosforilan entre sí, generando un sitio de unión para STAT3. Los STAT3 se fosforilan y se activan, permitiendo su dimerización. Este dímero es trasladado al núcleo, donde puede unirse directamente al ADN mediante el receptor nuclear ROR γ t y regular la expresión génica. De esta forma activar la traducción de genes clave para la diferenciación de linfocitos Th17 y la producción de citoquinas tales como, IL-17, TNF e IL-1 β , y también la expresión del receptor de IL-23 (IL-23R) (2) *Vía de señalización de IL-23:* Una vez diferenciada la célula, IL-23 se une a su receptor de membrana (IL-23R) y activa la vía JAK/STAT3, mediando la transcripción de genes implicados en la proliferación, supervivencia y mantención de las células Th17, aumentando la expresión de IL-17, ROR γ t, TNF, IL-1 β , IL-23R e IL-6. (Realizado en Biorender, <https://www.biorender.com>).

En general, los resultados de las investigaciones (Tabla 1) sugieren una predominancia de las células Th17 en tejidos con periimplantitis y periodontitis cuando son comparados con tejido sano, basado en la expresión genética exacerbada de las citoquinas asociadas a Th17 y su actividad osteoclástica (Giro y cols., 2021). A pesar de esta información, hasta este momento no se encuentran estudios que comparen los niveles de expresión de las citoquinas de IL-6 e IL-23 en periodontitis y periimplantitis.

Citoquinas	Periodontitis	Periimplantitis
IL-6	Se ha demostrado la sobreexpresión significativa de IL-6 en comparación con tejido sano (Dutzan y cols., 2012)	La expresión de IL-6 es significativamente mayor que en implantes sanos y se cree que esta citoquina intensifica el proceso inflamatorio local (Severino y cols., 2016)
IL-23	Se ha demostrado la sobreexpresión significativa de IL-23 en comparación con salud (Cardoso y cols., 2009; Dutzan y cols., 2012).	Los niveles de IL-23 están elevados en comparación con implantes sanos y sugieren una polarización que favorece a la respuesta inmune de las células Th17 (Luo y cols., 2013; Mardegan y cols., 2017)

Tabla 1. Revisión de la evidencia respecto a los niveles de expresión de las citoquinas relacionadas a la diferenciación y regulación de las células Th17, tanto en periodontitis como en periimplantitis.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La periimplantitis es una patología de tipo inflamatoria que posee una alta prevalencia, la cual se le asocian altos costos de tratamiento e impacto negativo en la calidad de vida de las personas. Respecto a su manifestación clínica, comparten similitudes respecto a la enfermedad de periodontitis. A pesar de esto, los mecanismos de respuesta inmune, el desarrollo de la patología y la interacción microorganismo-hospedero específicos a la periimplantitis requieren de mayor investigación.

En los últimos años, el acceso a los implantes dentales ha crecido considerablemente a la par del número de casos de enfermedades periimplantarias. Si a esto le sumamos que las estrategias terapéuticas clínicas para periimplantitis no son efectivos y tienen una alta recurrencia, la comprensión en profundidad de la fisiopatología de la periimplantitis se hace urgente.

Uno de los componentes fundamentales que participan en la orquestación de las enfermedades inflamatorias crónicas son las citoquinas. Estas actúan a nivel de la respuesta inmune donde las células Th17 poseen un rol crucial en la destrucción de tejido. Dentro de estas citoquinas destaca IL-6, involucrada en el proceso de diferenciación e IL-23, relacionada fuertemente con la proliferación y regulación de este subconjunto de linfocitos. Ya se ha demostrado que estas citoquinas proinflamatorias se encuentran aumentadas en tejido gingival de pacientes con diagnóstico de periodontitis y en tejido mucoso periimplantario de pacientes con diagnóstico de periimplantitis al compararlos con sitios sanos. Es por esto que resulta interesante determinar la expresión de IL-23 e IL-6 para cada patología y compararlas entre ellas.

La relevancia de este estudio es justamente comprender el comportamiento de estas citoquinas en periimplantitis, evaluando su nivel de expresión y analizándolas comparativamente con periodontitis. De esta manera poder contribuir en conocer más acerca de la patogénesis específica de esta enfermedad en cuanto a las vías de señalización mediadas por IL-6 e IL-23 en periodontitis y periimplantitis.

En base a esto planteamos la siguiente hipótesis:

V. HIPÓTESIS

Los niveles de ARN mensajero de los genes *IL6* e *IL23A*, son mayores en tejidos mucosos periimplantarios de pacientes con diagnóstico de periimplantitis en comparación con tejidos gingivales de pacientes con diagnóstico de periodontitis.

VI. OBJETIVO GENERAL

Evaluar los niveles de ARN mensajero de los genes *IL6* e *IL23A* en tejidos mucosos periimplantarios de pacientes con diagnóstico de periimplantitis en comparación con tejidos gingivales de pacientes con diagnóstico de periodontitis.

VII. OBJETIVO ESPECÍFICO

Determinar y comparar los niveles de ARN mensajero de *IL6* e *IL23A* en tejidos gingivales inflamados de sujetos con diagnóstico de periodontitis y en tejidos periimplantarios inflamados de sujetos con diagnóstico de periimplantitis.

VIII. METODOLOGÍA

Este estudio se encuentra adscrito al proyecto FONDECYT 1231350 (Anexo 1) y 1231728 (Anexo 2). Aprobado por Comité Ético Científico (CEC) de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (Anexo 3).

1. Diseño de estudio

El diseño de estudio es de tipo experimental, observacional transversal.

2. Selección de voluntarios

Los participantes fueron convocados a la Clínica Odontológica de la Universidad de Chile para posteriormente realizar anamnesis y un examen oral evaluado por un periodoncista. En este examen se realizaron mediciones respecto a profundidad de sondaje, nivel de inserción clínica y sangrado al sondaje.

La información otorgada en la anamnesis, examen clínico y exámenes complementarios fueron registradas y aplicadas a las definiciones de caso, criterios de inclusión y exclusión (Anexo 3), donde se seleccionaron los participantes y posteriormente clasificados en grupo periodontitis o periimplantitis.

3. Consentimiento informado y obtención de muestras

Para participar en el estudio los voluntarios debieron firmar un consentimiento informado (Anexo 5) y se derivó a especialista donde se realizó la toma de muestra mediante una biopsia incisional (collaretere de aproximadamente 2mm de ancho) representativa del tejido gingival o periimplantario. Se evaluó que, en el momento de la obtención de la muestra, la encía o mucosa exhibiera signos clínicos de inflamación. Este trabajo se realizó en la Clínica Odontológica, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

4. Extracción del ARN

Las muestras de tejido periodontal y periimplantario fueron almacenadas en tubos con una solución de RNA/ater de la marca Invitrogen™. Estas fueron congeladas a -80°C, para luego extraer el ARN mensajero (ARNm).

Las muestras fueron descongeladas a 4°C y centrifugadas a 2000 rpm por un minuto. Transcurrido este tiempo, se trasladaron las muestras de tejido del tubo

original con RNA later a tubos precargados con 350 μ L de reactivo TRIzol™ (Invitrogen). Se homogeneizó manualmente utilizando un vástago adaptado al tubo. El sobrenadante de la muestra disgregada fue trasladado a tubos precargados con esferas de zirconia de alto impacto de 1,5 mm de diámetro. Nuevamente, se agregó 350 μ L de TRIzol™ al tubo que contiene la muestra, y se continuó con la homogeneización manual. Esta acción se realizó tres veces con cada muestra hasta completar aproximadamente 1 ml de TRIzol™. Se continuó con la homogeneización empleando el homogeneizador BeadBug™ (Benchmark Scientific) a una velocidad de 4000 rpm por 20 segundos e inmediatamente se procedió a enfriar los tubos por 30 segundos en hielo. Este procedimiento se repitió 20 veces para cada muestra analizada.

Una vez finalizada la homogeneización, se realizó una centrifugación a 2000 rpm por 30 segundos. Se procedió a incubar los tubos a temperatura ambiente por 5 minutos para garantizar la disociación completa del complejo de nucleoproteínas. Enseguida se añadieron 200 μ L de cloroformo a cada tubo, se agitó en forma manual y se incubó por 3 minutos a temperatura ambiente. Inmediatamente después las muestras fueron centrifugadas por 15 minutos a 12.000 g y a 4°C de temperatura.

Luego se procedió a retirar delicadamente la fase acuosa superior de los tubos que contenía el ARN para ser trasladados a tubos de 1,5 ml.

Posteriormente se adicionaron 500 μ l de isopropanol y se conservó en hielo por 10 minutos a 4°C, permitiendo la precipitación del ARN. Se centrifugaron nuevamente los tubos a 12.000 g por 12 minutos a 4°C y luego se procedió a descartar el sobrenadante.

El pellet de ARN resultante fue resuspendido en etanol al 75%, se agitó brevemente en un agitador vórtex y posteriormente se centrifugó a 7.500 g por 5 minutos a 4°C. Nuevamente se procedió a descartar el sobrenadante, para luego ser resuspendido en etanol al 75% y se repitió una vez más el procedimiento en la centrifuga.

Luego se procedió a descartar una vez más el sobrenadante pipeteando delicadamente de arriba a abajo y se invirtieron los tubos por 5 minutos para garantizar la eliminación de los restos de etanol. Finalmente, el precipitado fue resuspendido en 20 μ l de agua libre de ARNasa e incubados en thermoblock a

58°C por 12 minutos.

5. Cuantificación del ARN

La evaluación de la pureza y cantidad de ARN extraído de las muestras se llevó a cabo en el Espectrofotómetro “NanoDrop™” (Thermo Scientific). La concentración de ARN se evaluó con una absorbancia a 260 nm y la pureza se determinó empleando el coeficiente 260/280.

6. Transcripción reversa

El ARN fue transcrito a ADN complementario (ADNc) empleando un kit de transcripción inversa de ADNc (High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit, Applied Biosystems™), utilizando una solución con buffer RT, partidores oligo (dT), partidores aleatorios, la enzima de transcriptasa reversa “MultiScribe” e inhibidores de ARNasas según las indicaciones del fabricante (“Applied Biosystems™”). En la Tabla 2, se observan los volúmenes utilizados por cada componente de la mezcla maestra.

Reactivo	Volumen (µl)
10X RT Buffer	2
25X dNTP Mix (100 nM)	0,8
10X Random Primers	2
MultiScribe Reverse Transcriptase	1
Agua libre de Nucleasas	4,2
Total	10

Tabla 2. Mezcla maestra, cantidades empleadas para realizar la transcripción de cada serie de muestras por experimento.

7. PCR en tiempo real

El PCR en tiempo real, se llevó a cabo en el termociclador (CFX Opus 96™, BioRad). Se amplificó una muestra de 40 ng de ADNc utilizando los partidores correspondientes para cada gen objetivo (Tabla 3). Las reacciones de amplificación se llevaron a cabo de la siguiente manera: Primero el paso de desnaturalización a 95°C durante 10 minutos, seguido de 40 ciclos a 95°C

durante 15 segundos y a 60°C por 60 segundos. La muestra se normalizó utilizando el gen *GAPDH* como control. Para calcular los niveles relativos de expresión génica se empleó el método $2^{-\Delta\Delta CT}$.

Gen Objetivo	ID de ensayo	Largo del amplicón
<i>IL6</i>	Hs00174131_m1	95
<i>IL23A</i>	Hs00372324_m1	107
<i>GAPDH</i>	Hs02786624_g1	157

Tabla 3. Ensayos de expresión génica TaqMan® para gen de *IL6*, *IL23A* y *GAPDH*, y tamaño de amplicón.

8. Análisis estadístico

Para el análisis cuantitativo se utilizó la fórmula $2^{-\Delta CT}$ para determinar la expresión génica total en donde se utilizó el gen *GAPDH* como control endógeno para normalizar los datos obtenidos de las muestras de tejido periodontal y periimplantario. En base al método $2^{-\Delta CT}$ se realizó un análisis estadístico comparativo para determinar si hubo variaciones significativas entre los niveles de ARN mensajero de *IL6* y de *IL23A* en periodontitis y periimplantitis.

El análisis de la distribución de datos se realizó mediante la prueba de normalidad Shapiro-Wilk. Las diferencias entre dos grupos experimentales se determinaron mediante la prueba t de Student con corrección de Welch.

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas si el valor de $p < 0,05$. Los datos se analizaron utilizando el software Prism.9.3.0 (GraphPad Software, Inc.).

IX. RESULTADOS

1.- Caracterización de pacientes donadores de tejidos

Los pacientes voluntarios, una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión (Anexo 3), fueron seleccionados para participar en el estudio para posteriormente ser clasificados dentro de los grupos periodontitis o periimplantitis. La muestra total fue conformada por 8 pacientes, de los cuales 5 presentaban un diagnóstico de periodontitis y 3 de periimplantitis. Todos los sujetos voluntarios a participar recibieron tratamiento periodontal según necesidad, y fueron derivados a especialidades según diagnóstico.

En la Tabla 4 se describen las características a nivel paciente de la muestra total de 8 individuos.

	Periodontitis	Periimplantitis
Número de voluntarios	5	3
Edad (años)	57,8 (51-65)	70,3 (63-75)
Mujeres	2 (40%)	2 (67%)
Hombres	3 (60%)	1 (33%)
Tabaquismo	1 (20%)	0 (0%)

Tabla 4. Caracterización de los voluntarios. La variable Edad se expresó en promedio (mínimo-máximo). Las variables Número de voluntarios, Mujeres, Hombres y Tabaquismo se expresaron en sumatoria de casos. Los datos fueron analizados mediante test de t-Student con corrección de Welch (Edad) y Test de chi-cuadrado (Sexo y Tabaquismo). Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con un valor $p < 0,05$ y se notificaron con un asterisco (*) en la tabla.

Respecto a las características del grupo periodontitis, se describen 5 voluntarios. El promedio de edad fue de 57,8 años, en un rango de edad entre los 51 y 65 años. El 40% (2 individuos) fueron mujeres y el 60% (3 individuos) hombres. El 20% del grupo (1 individuo) era fumador.

En el grupo periimplantitis, se describen las características de 3 voluntarios. El promedio de edad fue de 70,3 años, descrito en un rango de edad entre los 63 y 75 años. El 67% (2 individuos) fueron mujeres, y el 33% hombres. Ningún voluntario presentaba hábito tabáquico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las

características a nivel de paciente entre ambos grupos.

En la Tabla 5 se describen las características a nivel sitio de las muestras obtenidas para este estudio.

	Periodontitis	Periimplantitis
Profundidad al Sondaje (mm)	6,6 (3-11)	7 (3-12)
Nivel de Inserción Clínica (mm)	8 (4-15)	7,3 (4-12)
Sangrado al Sondaje	100%	100%
Supuración	0%	0%

Tabla 5. Caracterización a nivel de sitio de la muestra. Las variables Profundidad al sondaje y Nivel de Inserción Clínica se expresaron en promedio (mínimo-máximo). Los datos fueron analizados mediante test de t-Student con corrección de Welch (Profundidad de Sondaje y Nivel de Inserción Clínica) y test de chi-cuadrado (Sangrado al Sondaje y Supuración). Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con un valor $p < 0,05$ y se notificaron con un asterisco (*) en la tabla.

Respecto al grupo periodontitis, se describen las características a nivel de sitio de la muestra. El promedio de profundidad al sondaje fue de 6,6 mm, con un mínimo de 3 mm y un máximo de 11 mm. En cuanto al nivel de inserción clínica, el promedio fue de 8 mm, siendo el mínimo de 4 mm y el máximo de 15 mm. El 100% de las muestras de periodontitis fueron positivas en el parámetro de sangrado al sondaje. Ningún sitio presentó supuración.

Las características a nivel del sitio de la muestra para el grupo periimplantitis dieron como resultado un promedio de profundidad al sondaje de 7 mm, donde la menor profundidad fue de 3 mm y la mayor de 12 mm. En cuanto al nivel de inserción clínica, el promedio fue de 7,3 mm, con un mínimo de 4 mm y un máximo de 12 mm. La presencia de sangrado al sondaje fue positiva en el total de las muestras de periimplantitis y ningún sitio de estas presentó supuración.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características a nivel de sitio de la muestra entre ambos grupos.

Basándonos en la clasificación de las enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias del año 2017 (Papapanou y cols., 2018 y Berglundh y cols., 2018), se realizó el diagnóstico periodontal a los voluntarios del grupo periodontitis, clasificándolos en cuanto a etapa, grado y extensión de la enfermedad.

Respecto a la etapa de la enfermedad periodontal, tres voluntarios correspondieron a etapa IV y los otros dos restantes a etapa III. En cuanto a la extensión, cuatro de los individuos fueron clasificadas como generalizada y uno localizada. Por último, cuatro correspondieron al grado C y uno solamente al grado B.

Respecto al grupo periimplantitis, los 3 voluntarios seleccionados, presentaban signos clínicos de inflamación, sangrado al sondaje, profundidades de sondaje aumentadas y/o recesión del margen de la mucosa y pérdida ósea radiográfica al compararlo con exámenes previos.

2.- Niveles de ARNm en periodontitis y periimplantitis

a. *IL6*

Se analizó comparativamente los niveles de ARNm de *IL6* del grupo periodontitis y periimplantitis. Utilizamos la fórmula $2^{-\Delta CT}$ con los datos obtenidos por PCR en tiempo real para determinar la expresión génica. Si bien, en la Figura 2 se aprecia una tendencia al aumento en la expresión de *IL6* en los tejidos mucosos periimplantarios en comparación con las lesiones de periodontitis, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (valor $p = 0,1998$).

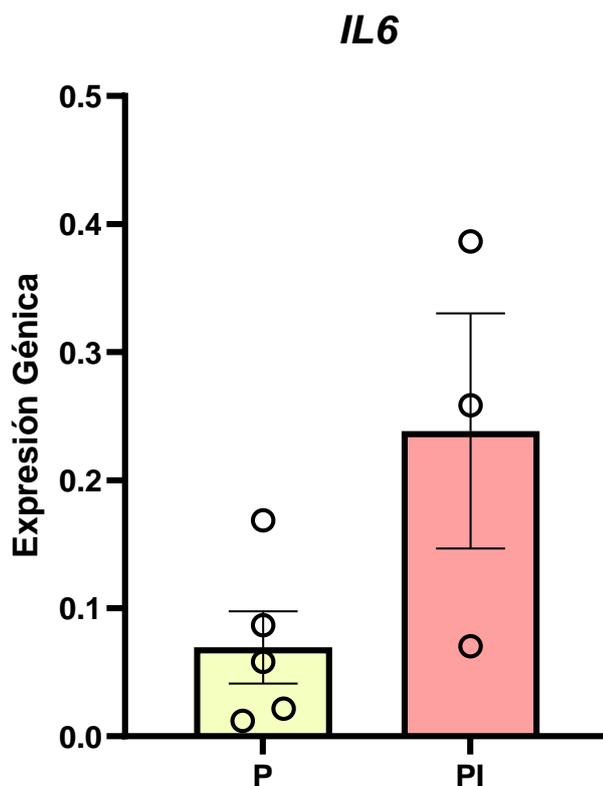


Figura 2. Niveles de ARN mensajero de *IL6* en periimplantitis respecto a periodontitis. El PCR en tiempo real muestra la expresión génica de *IL6* mediante la amplificación del ADNc obtenido del ARNm de los distintos tejidos. Se analizó comparativamente las expresiones de *IL6* entre periimplantitis y periodontitis donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El nivel de ARNm se normalizó con el gen *GAPDH*. Las barras representan la media de los niveles de expresión génica y las líneas verticales el error estándar de 5 muestras del grupo periodontitis y 3 del grupo periimplantitis. P: periodontitis; PI: periimplantitis.

b. *IL23A*

Posteriormente, se compararon los niveles de ARNm de *IL23A* entre el grupo periodontitis y periimplantitis, mediante la fórmula de expresión génica ($2^{-\Delta CT}$). En la Figura 3 se observa que no hay diferencias en la expresión de *IL23A* en los tejidos de pacientes con periimplantitis en comparación con las lesiones de periodontitis (valor $p = 0,5445$).

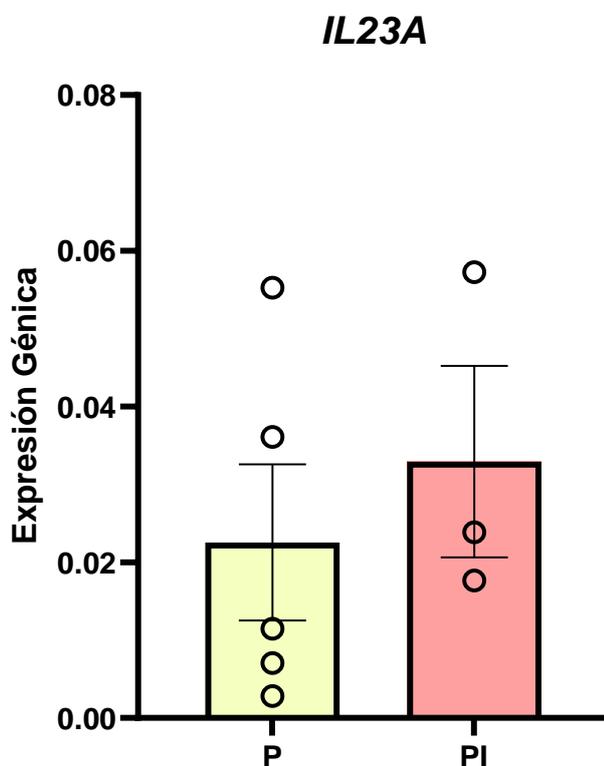


Figura 3. Niveles de ARNm de *IL23A* en periimplantitis respecto a periodontitis. El PCR en tiempo real muestra la expresión génica de *IL23A* mediante la amplificación del ADNc obtenido del ARNm de los distintos tejidos. Se analizó comparativamente las expresiones de *IL23A* entre periimplantitis y periodontitis donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El nivel de ARNm se normalizó con el gen *GAPDH*. Las barras representan la media de los niveles de expresión génica y las líneas verticales el error estándar de 5 muestras del grupo periodontitis y 3 del grupo periimplantitis. P: periodontitis; PI: periimplantitis.

3.- Comparación de los niveles de ARN mensajero de *IL6* e *IL23A*

Adicionalmente, se realizó un análisis comparativo de los niveles de ARN mensajero entre los genes *IL6* e *IL23A* para cada condición clínica. Para esto, utilizamos los datos obtenidos por PCR en tiempo real y determinamos la expresión génica mediante la fórmula $2^{-\Delta CT}$.

a. Periodontitis

En la Figura 4 se puede apreciar la comparación entre la expresión génica de *IL6* e *IL23A* en periodontitis. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos genes (valor $p = 0,1769$). El promedio de la expresión génica de *IL6* fue de 0,069 y de *IL23A* de 0,023.

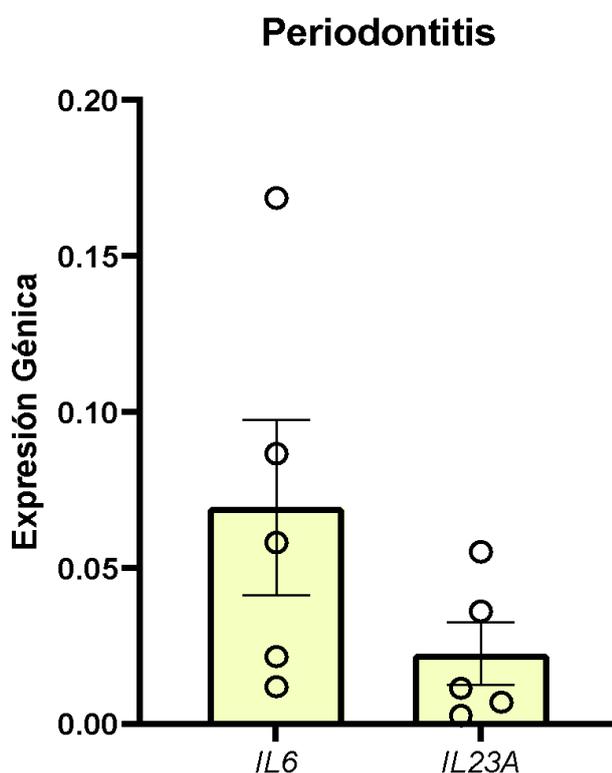


Figura 4. Niveles de ARNm de *IL6* e *IL23A* en periodontitis. El PCR en tiempo real muestra la expresión de los genes *IL23A* e *IL6* mediante la amplificación del ADNc obtenido del ARNm de los distintos tejidos. Se analizó comparativamente las expresiones de *IL6* e *IL23A* donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El nivel de ARNm se normalizó con el gen *GAPDH*. Las barras representan la media de los niveles de expresión génica y las líneas verticales el error estándar de la media de 5 muestras del grupo periodontitis.

b. Periimplantitis

En la Figura 5 se aprecia la comparativa entre el nivel de ARN mensajero de *IL6* e *IL23A* en las muestras de tejidos mucosos periimplantarios de pacientes con diagnóstico de periimplantitis. No se hallaron diferencias entre ambos genes (valor $p = 0,1523$). El promedio de la expresión génica ($2^{-\Delta CT}$) del gen *IL6* fue de 0,23, mientras que *IL23A* promedió 0,03.

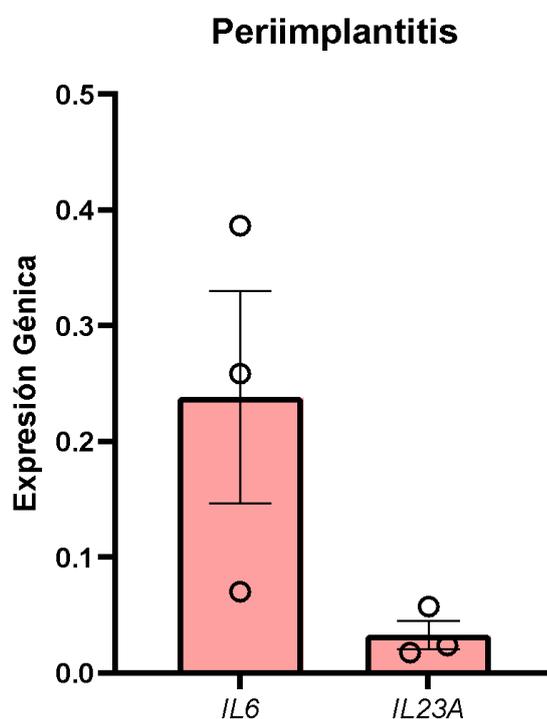


Figura 5. Niveles de ARNm de *IL6* e *IL23A* en periimplantitis. El PCR en tiempo real muestra la expresión de los genes *IL23A* e *IL6* mediante la amplificación del ADNc obtenido del ARNm de los distintos tejidos. Se analizó comparativamente las expresiones de *IL6* e *IL23A* donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El nivel de ARNm se normalizó con el gen *GAPDH*. Las barras representan la media de los niveles de expresión génica y las líneas verticales el error estándar de la media de 3 muestras del grupo periimplantitis.

X. DISCUSIÓN

En la actualidad, la rehabilitación mediante implantes osteointegrados es un tratamiento para pacientes desdentados que va en aumento, por lo mismo, la población de personas con implantes se incrementa cada vez más. Esto conlleva a que exista un mayor número de casos de enfermedades periimplantarias, como la periimplantitis (Severino y cols., 2011).

Dado lo anterior, frente a esta alta prevalencia de la enfermedad, se han desarrollado distintas alternativas terapéuticas clínicas, pero que han sido insuficientes para el manejo de esta. Principalmente se basan en el control y remoción de la biopelícula, al igual que en periodontitis que exhibe manifestaciones clínicas similares. Por ende, en la actualidad se está investigando en mayor profundidad la fisiopatología de la periimplantitis y así, poder encontrar un tratamiento específico para esta condición (Figueiredo y cols., 2020). Uno de los factores relevantes es la participación de citoquinas proinflamatorias, cuyo rol es fundamental en este proceso. Debido a esto, nos enfocamos en evaluar los niveles de ARN mensajero de *IL6* e *IL23A* en periodontitis y periimplantitis. Para ello, obtuvimos muestras de tejido gingival de pacientes con diagnóstico de periodontitis y tejido mucoso periimplantario de pacientes con diagnóstico de periimplantitis. Posteriormente, se realizó la extracción de ARN mensajero y se analizó mediante técnica PCR en tiempo real.

En nuestro trabajo de investigación no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ARN mensajero de *IL6* e *IL23A* en periimplantitis comparado con periodontitis.

CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES

En este estudio, todos los voluntarios y voluntarias donadores de tejido fueron pacientes mayores de 50 años, llegando hasta los 77 años de edad. Esto generó que no hubiese diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo cual nos da una muestra total más homogénea. Los 3 pacientes con diagnóstico de periimplantitis fueron mayores de 60 años, limitando al grupo de estudio a personas mayores. Esta situación se puede explicar debido a que la población de personas mayores presenta comorbilidades, fragilidad y otros

factores asociado a la pérdida dentaria, por lo tanto, una alta proporción de pacientes que requieren de rehabilitación mediante implantes osteointegrados son de este grupo etario (Becker y cols., 2016). Además, reportan una mayor tasa de complicaciones biológicas en torno al implante, incluyendo la periimplantitis (Richards y cols., 2020).

En esta investigación no se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo biológico y hay representatividad en ambos grupos de estudio. Nuestro equipo es consciente que en este estudio hay un número bastante reducido de pacientes. Es ideal incorporar más voluntarios, pero no fue posible en este presente trabajo de investigación.

Todos los sitios presentaron signos clínicos de inflamación como sangrado, edema y eritema al momento de la biopsia. De esta forma, las muestras fueron representativas de la enfermedad. Además, en todos los pacientes, se observaron signos radiográficos de pérdida ósea y pérdida de inserción clínica mayores o iguales a 3 mm en el sitio de la muestra.

Cabe destacar que un paciente voluntario con diagnóstico de periodontitis tenía hábito tabáquico de 2 cigarros diarios. Este es un factor que aumenta el riesgo de 2 a 5 veces el desarrollo de la periodontitis al compararlo con un paciente sin el hábito (Jepsen y cols., 2018). Según la actual clasificación de enfermedades periodontales del año 2017, el hábito tabáquico actúa como un factor modificador de grado, por lo tanto, genera cambios en el diagnóstico (Papapanou y cols., 2018). Además, los niveles de IL-6 podrían ser mayores en personas fumadoras que en las no fumadoras (Moakeem y cols., 2018). Para futuras investigaciones, es importante consignar el hábito tabáquico e incluso analizar estos datos en un grupo de estudio por separado.

NIVELES DE ARN MENSAJERO DE *IL6*

En nuestro trabajo de investigación observamos una tendencia al aumento en la expresión génica de *IL6* en periimplantitis comparado con periodontitis, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Respecto a los niveles de IL-6 en periodontitis y periimplantitis, recientemente, dos estudios evaluaron los niveles de ARN mensajero de *IL6* en tejido gingival y periimplantario de pacientes con diagnóstico de periodontitis y periimplantitis mediante PCR en tiempo real. Los investigadores observaron una mayor expresión génica de esta citoquina en periimplantitis comparado a periodontitis la cual no fue significativa, obteniendo resultados similares a los nuestros (Figueiredo y cols., 2020; Isler y cols., 2021). Cabe considerar que en el trabajo de Figueiredo y colaboradores el tamaño muestral fue mayor (n=20 por grupo), al igual que el estudio de Isler y colaboradores (n=16 periodontitis y n=15 periimplantitis) respecto al presente trabajo. Estos resultados sugieren, entonces, que ambas patologías podrían comportarse de forma similar en cuanto a la expresión de *IL6*.

Por otro lado, Teixeira y colaboradores en el año 2017, evaluaron los niveles de citoquinas proinflamatorias en fluido gingival crevicular de pacientes con diagnóstico de periodontitis y de fluido periimplantar de pacientes con diagnóstico de periimplantitis. Observaron una tendencia al aumento de forma no significativa de IL-6 en las muestras de fluido periimplantar por sobre las muestras de fluido gingival crevicular (Teixeira y cols., 2017). Nuevamente, son resultados que se corresponden con los obtenidos en nuestra investigación. Esto representa una concordancia respecto a los niveles de ARN mensajero y la expresión final de la proteína en fluido periimplantar y gingival crevicular.

Para nuestro conocimiento, estos estudios son los únicos que establecen una comparación sobre los niveles de IL-6 en condiciones de periodontitis y periimplantitis. Se sugiere, por lo tanto, que no hay diferencias significativas en cuanto a la expresión de esta citoquina. Sin embargo, es necesario realizar mayor investigación en torno a la expresión de ésta para llegar a una conclusión más concreta respecto al comportamiento de IL-6 en ambas patologías.

Como se revisó previamente, IL-6 es esencial en la diferenciación de las células Th17, relevantes en la fisiopatología de la periodontitis y la periimplantitis, mas no es la única citoquina involucrada en este proceso inflamatorio. IL-21, TNF, TGF- β e IL-1 β , son citoquinas que también participan de forma sinérgica con IL-6 en esta función. Dos estudios describieron estas proteínas en fluido gingival crevicular de pacientes con diagnóstico de periodontitis y en fluido

periimplantario de pacientes con diagnóstico de periimplantitis. Concluyen que no hay diferencias significativas entre periodontitis y periimplantitis en cuanto a la expresión de estas citoquinas, pero debe interpretarse con precaución debido al limitado tamaño muestral de la investigación (Mardegan y cols., 2017; Teixeira y cols., 2017). Esta conclusión aplica a lo presentado por nosotros, considerando el reducido número de voluntarios analizados.

Por lo tanto, a lo que refiere la diferenciación de las células Th17, IL-6 es una proteína clave en este proceso que, en sinergia con otras citoquinas como IL-21, TNF, TGF- β e IL-1 β , orquestan la fisiopatología de la enfermedad de periodontitis y de periimplantitis. La evidencia sugiere que no hay diferencias significativas entre ambas condiciones. De todas formas, son limitados los antecedentes reportados en la literatura, por lo tanto, mayor investigación es necesaria para dilucidar el comportamiento de estas citoquinas.

NIVELES DE ARN MENSAJERO DE *IL23A*

En el presente estudio, no observamos diferencias entre la expresión génica de *IL23A* en periimplantitis comparado con periodontitis.

A pesar de que IL-23 está fuertemente involucrada en la expansión y mantención de los linfocitos Th17, son limitados los estudios que evalúan la expresión de esta citoquina en periimplantitis. La literatura científica sustenta un aumento en la expresión de esta citoquina de forma significativa en el fluido periimplantar de pacientes con diagnóstico de periimplantitis al compararlo con el fluido periimplantario de pacientes sanos (Chaparro y cols., 2022; Mardegan y cols., 2017; Teixeira y cols., 2017). Adicionalmente, Luo y colaboradores en el año 2013, evaluaron los niveles de ARN mensajero mediante PCR en tiempo real de muestras de tejido mucoso periimplantario de pacientes con diagnóstico de periimplantitis comparado con tejido mucoso periimplantar sano. Los resultados obtenidos sugieren que hay un aumento estadísticamente significativo en la expresión de los niveles de ARN mensajero de *IL23A*, en periimplantitis que en sitios sanos.

En otro estudio, Teixeira y colaboradores en el año 2017, evaluaron la expresión de IL-23 en muestras de fluido periimplantario de pacientes con diagnóstico de

periimplantitis y de fluido gingival crevicular de pacientes con diagnóstico de periodontitis. Los resultados mostraron una tendencia a la disminución de forma no significativa en la expresión de IL-23 en el fluido periimplantario al compararlo con el gingival crevicular. (Teixeira y cols., 2017). Contrastando lo anterior, en el presente estudio observamos una tendencia al aumento en los niveles de ARN mensajero en el grupo de periimplantitis. De todas formas, no se hallaron diferencias significativas entre ambas patologías. Por lo tanto, nuevamente, hay una concordancia entre lo obtenido mediante ARN mensajero del gen *IL23A* y el nivel de citoquina IL-23 en fluido periimplantar y gingival crevicular. Cabe destacar que el tamaño muestral empleado en el trabajo de Teixeira y colaboradores fue mayor que el de nuestra investigación, con un número de 14 pacientes con diagnóstico de periimplantitis y de 9 pacientes con diagnóstico de periodontitis. Aun así, el tamaño muestral es muy limitado.

Es relevante mencionar que, para nuestro conocimiento, este es el primer estudio que compara los niveles de ARN mensajero de *IL23A* de muestras de tejido mucoso periimplantario de pacientes con diagnóstico de periimplantitis y tejido gingival de pacientes con diagnóstico de periodontitis. Con los resultados obtenidos y la revisión de la literatura, se sugiere que la expresión de IL-23 es similar en ambas patologías. Sin embargo, hay que tomar precaución con estas interpretaciones, debido al tamaño muestral limitado.

COMPARACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE EXPRESION GENICA DE *IL6* E *IL23A*

Adicionalmente, evaluamos los niveles de ARN mensajero de *IL6* e *IL23A*. Los resultados indican una tendencia al aumento en los niveles de ARN mensajero de *IL6* por sobre *IL23A* de forma no significativa en ambos grupos de muestras.

Analizando en mayor profundidad, en el grupo de periimplantitis, existió una mayor diferencia entre los niveles de ARN mensajero de *IL6* e *IL23A*, siendo de todas formas no significativa. Estos resultados sugieren que la proporción en que se expresan los niveles de ARN mensajero de ambos genes, no presenta diferencias al analizar cada patología. Estos resultados, además, muestran que no hay una predominancia de un gen por sobre otro en cuanto a la fisiopatología de la enfermedad de periodontitis y periimplantitis. No obstante, nuevamente hay

que tomar precaución con estas interpretaciones, debido al limitado número de voluntarios.

Estos resultados se podrían explicar debido a la relación que existe entre IL-6 e IL-23. Esta última, es capaz de mantener y expandir los conjuntos de células de Th17 a través de un circuito de retroalimentación positiva que genera aún mayor expresión de IL-6 y, por sí misma, posee su propio medio de retroalimentación positiva. Por lo tanto, es de esperar una tendencia a una mayor expresión de esta citoquina al compararlo con IL-23.

De nuestro conocimiento, este es el primer estudio que mide los niveles de ARN mensajero de *IL6* y los compara con *IL23A* en tejidos gingivales de pacientes con diagnóstico de periodontitis y tejidos mucosos de pacientes con diagnóstico periimplantitis.

Con los resultados obtenidos, se sugiere que los niveles de ARN mensajero de *IL6* e *IL23A* podrían actuar en una proporción similar en periodontitis y en periimplantitis. Además, no hay predominancia de ningún gen por sobre el otro en ninguna de las patologías estudiadas. Sin embargo, al no existir estudios previos, además de un limitado tamaño muestral, estos resultados son insuficientes para establecer conclusiones definitivas al respecto. Se requiere mayor investigación sobre las expresiones de *IL6* e *IL23A* en periodontitis y periimplantitis.

ASPECTOS A CONSIDERAR

En esta investigación estudiamos los niveles de ARN mensajero de los genes *IL6* e *IL23A* de tejidos mucosos periimplantarios de pacientes con diagnóstico de periimplantitis y tejidos gingivales de pacientes con diagnóstico de periodontitis. Nuestro trabajo posee limitaciones que se deben considerar. Un ejemplo es la evaluación de los niveles de ARN mensajero mediante PCR en tiempo real. Este método puede otorgar información importante sobre las respuestas inmunorreguladoras locales en el establecimiento y progresión de enfermedades crónicas. Pero a su vez, el PCR en tiempo real no es capaz de estimar moléculas

biológicamente activas, y los niveles de ARN mensajero no indican necesariamente la síntesis y expresión final de la proteína.

Otra limitante importante de este estudio es el número de muestras analizadas. Un tamaño muestral total de 8 pacientes es poco representativo de la población. Para este trabajo contamos con 3 pacientes con diagnóstico de periimplantitis y 5 individuos con diagnóstico de periodontitis. Nuestro equipo de trabajo toma en consideración el limitado número de pacientes que dificultan el establecimiento de conclusiones definitivas. Es importante que, para próximas investigaciones, debiera considerarse una cantidad mayor de sujetos.

El diseño de estudio observacional transversal en sí, representa otra limitante. Esto debido a que las enfermedades inflamatorias crónicas como periodontitis y periimplantitis son complejas en cuanto a su progresión en el tiempo, y no solo un momento en concreto. Por lo tanto, los valores de ARN mensajero podrían variar a medida que avanza la enfermedad.

Como se vio con anterioridad, para nuestro conocimiento, este es el primer estudio clínico que compara la expresión de citoquina IL-23 en periodontitis y periimplantitis respaldado mediante biopsias, y no por análisis de fluido gingival crevicular. Además de ser el primero en comparar los niveles de ARN mensajero de *IL6* e *IL23A* en ambas patologías.

Esta investigación abre las puertas a la indagación profunda del comportamiento de estas citoquinas, comparar entre ellas y relacionar las proporciones de expresión en periodontitis y periimplantitis. Además, resaltamos la necesidad de aumentar el conocimiento sobre las vías de señalización en la patogénesis de ambas patologías. Las citoquinas han de ser fundamentales para el desarrollo de la enfermedad, por lo tanto, un mayor estudio a este nivel puede otorgarnos opciones de posibles alternativas terapéuticas centradas en el control y regulación de la expresión de estas proteínas.

XI. CONCLUSIÓN

En nuestro trabajo de investigación, se realizó el análisis de los niveles de ARN mensajero de los genes *IL6* e *IL23A* mediante la utilización de PCR en tiempo real en tejidos mucosos periimplantarios de pacientes con diagnóstico de periimplantitis y tejidos gingivales de pacientes con diagnóstico de periodontitis. Aunque la periimplantitis es una patología inflamatoria distinta a la periodontitis, los resultados obtenidos en este estudio mostraron que no hay diferencias en cuanto a los niveles de ARN mensajero de los genes de *IL6* e *IL23A* en periodontitis y periimplantitis. Por lo tanto, la expresión de estos genes podría ser de forma similar en ambas patologías.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baldwin, A. S., Jr. (1996). The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol*, 14, 649-683. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.14.1.649>
- Becker, W., Hujoel, P., Becker, B. E., & Wohrle, P. (2016). Dental Implants in an Aged Population: Evaluation of Periodontal Health, Bone Loss, Implant Survival, and Quality of Life. *Clin Implant Dent Relat Res*, 18(3), 473-479. <https://doi.org/10.1111/cid.12340>
- Belibasakis, G. N. (2014). Microbiological and immuno-pathological aspects of peri-implant diseases. *Arch Oral Biol*, 59(1), 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.09.013>
- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., Chen, S., Cochran, D., Derks, J., Figuero, E., Hammerle, C. H. F., Heitz-Mayfield, L. J. A., Huynh-Ba, G., Iacono, V., Koo, K. T., Lambert, F., McCauley, L., Quirynen, M., Renvert, S., . . . Zitzmann, N. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S313-S318. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0739>
- Berglundh, T., Zitzmann, N. U., & Donati, M. (2011). Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol*, 38 Suppl 11, 188-202. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01672.x>
- Bunte, K., & Beikler, T. (2019). Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*, 20(14). <https://doi.org/10.3390/ijms20143394>
- Cardoso, C. R., Garlet, G. P., Crippa, G. E., Rosa, A. L., Junior, W. M., Rossi, M. A., & Silva, J. S. (2009). Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol*, 24(1), 1-6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2008.00463.x>
- Carranza, F. A., Preshaw, P. M., Freire, M., & Jepsen, S. (2019). Periodontal Disease Pathogenesis. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology*, 13, 89-111.
- Chaparro, A., Beltran, V., Betancur, D., Sam, Y. H., Moaven, H., Tarjomani, A., Donos, N., & Sousa, V. (2022). Molecular Biomarkers in Peri-Implant Health and Disease: A Cross-Sectional Pilot Study. *Int J Mol Sci*, 23(17). <https://doi.org/10.3390/ijms23179802>
- Chapple, I. L. (2014). Time to take periodontitis seriously. *BMJ*, 348, g2645. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2645>
- Chrcanovic, B. R., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2015). Smoking and dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*, 43(5), 487-498. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2015.03.003>
- Chrcanovic, B. R., Kisch, J., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2016). Factors Influencing Early Dental Implant Failures. *J Dent Res*, 95(9), 995-1002. <https://doi.org/10.1177/0022034516646098>
- Cosgarea, R., Rocuzzo, A., Jepsen, K., Sculean, A., Jepsen, S., & Salvi, G. E. (2023). Efficacy of mechanical/physical approaches for implant surface decontamination in non-surgical submarginal instrumentation of peri-implantitis. A systematic review. *J Clin Periodontol*, 50 Suppl 26, 188-211. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13762>
- Damsker, J.M., Hansen, A.M. and Caspi, R.R. (2010). Th1 and Th17 cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1183(1), 211-221. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05133.x>
- Daubert, D. M., & Weinstein, B. F. (2019). Biofilm as a risk factor in implant treatment. *Periodontol 2000*, 81(1), 29-40. <https://doi.org/10.1111/prd.12280>
- Dioguardi, M., Cantore, S., Quarta, C., Sovereto, D., Zerman, N., Pettini, F., Muzio, L. L., Cosola, M. D., Santacroce, L., & Ballini, A. (2023). Correlation between

- Diabetes Mellitus and Peri-implantitis: A Systematic Review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 23(5), 596-608. <https://doi.org/10.2174/1871530323666221021100427>
- Dong, C. (2009). Differentiation and function of pro-inflammatory Th17 cells. *Microbes Infect*, 11(5), 584-588. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2009.04.001>
- Dutzan, N., Kajikawa, T., Abusleme, L., Greenwell-Wild, T., Zuazo, C. E., Ikeuchi, T., Brenchley, L., Abe, T., Hurabielle, C., Martin, D., Morell, R. J., Freeman, A. F., Lazarevic, V., Trinchieri, G., Diaz, P. I., Holland, S. M., Belkaid, Y., Hajishengallis, G., & Moutsopoulos, N. M. (2018). A dysbiotic microbiome triggers T(H)17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans. *Sci Transl Med*, 10(463). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat0797>
- Dutzan, N., Konkell, J. E., Greenwell-Wild, T., & Moutsopoulos, N. M. (2016). Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. *Mucosal Immunol*, 9(5), 1163-1172. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.136>
- Dutzan, N., Vernal, R., Vaque, J. P., Garcia-Sesnich, J., Hernandez, M., Abusleme, L., Dezerega, A., Gutkind, J. S., & Gamonal, J. (2012). Interleukin-21 expression and its association with proinflammatory cytokines in untreated chronic periodontitis patients. *J Periodontol*, 83(7), 948-954. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110482>
- Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Thornton-Evans, G. O., Genco, R. J., & Cdc Periodontal Disease Surveillance workgroup: James Beck, G. D. R. P. (2012). Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*, 91(10), 914-920. <https://doi.org/10.1177/0022034512457373>
- Figueiredo, L. C., Bueno-Silva, B., Nogueira, C. F. P., Valadares, L. C., Garcia, K. M. M., Filho, G., Milanello, L., Esteves, F. M., Shibli, J. A., & Miranda, T. S. (2020). Levels of Gene Expression of Immunological Biomarkers in Peri-Implant and Periodontal Tissues. *Int J Environ Res Public Health*, 17(23). <https://doi.org/10.3390/ijerph17239100>
- French, D., Ofec, R., & Levin, L. (2021). Long term clinical performance of 10 871 dental implants with up to 22 years of follow-up: A cohort study in 4247 patients. *Clin Implant Dent Relat Res*, 23(3), 289-297. <https://doi.org/10.1111/cid.12994>
- Gamonal, J., Mendoza, C., Espinoza, I., Munoz, A., Urzua, I., Aranda, W., Carvajal, P., & Arteaga, O. (2010). Clinical attachment loss in Chilean adult population: First Chilean National Dental Examination Survey. *J Periodontol*, 81(10), 1403-1410. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100148>
- Giro, G., Tebar, A., Franco, L., Racy, D., Bastos, M. F., & Shibli, J. A. (2021). Treg and TH17 link to immune response in individuals with peri-implantitis: a preliminary report. *Clin Oral Investig*, 25(3), 1291-1297. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03435-w>
- Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*, 21(7), 426-440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>
- Heitz-Mayfield, L. J., Aaboe, M., Araujo, M., Carrion, J. B., Cavalcanti, R., Cionca, N., Cochran, D., Darby, I., Funakoshi, E., Gierthmuehlen, P. C., Hashim, D., Jahangiri, L., Kwon, Y., Lambert, F., Layton, D. M., Lorenzana, E. R., McKenna, G., Mombelli, A., Muller, F., . . . Yeo, A. (2018). Group 4 ITI Consensus Report: Risks and biologic complications associated with implant dentistry. *Clin Oral Implants Res*, 29 Suppl 16, 351-358. <https://doi.org/10.1111/clr.13307>
- Heitz-Mayfield, L. J., & Huynh-Ba, G. (2009). History of treated periodontitis and smoking as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 24 Suppl, 39-68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19885434>
- Heitz-Mayfield, L. J., & Lang, N. P. (2010). Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000*, 53, 167-181. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2010.00348.x>

- Herrera, D., Berglundh, T., Schwarz, F., Chapple, I., Jepsen, S., Sculean, A., Kebschull, M., Papananou, P. N., Tonetti, M. S., Sanz, M., participants, E. F. P. w., & methodological, c. (2023). Prevention and treatment of peri-implant diseases-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*, *50 Suppl 26*, 4-76. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13823>
- Jemt, T. (2018). Implant Survival in the Edentulous Jaw-30 Years of Experience. Part I: A Retro-Pro prospective Multivariate Regression Analysis of Overall Implant Failure in 4,585 Consecutively Treated Arches. *Int J Prosthodont*, *31(5)*, 425-435. <https://doi.org/10.11607/ijp.5875>
- Kassebaum, N. J., Smith, A. G. C., Bernabe, E., Fleming, T. D., Reynolds, A. E., Vos, T., Murray, C. J. L., Marcenes, W., & Collaborators, G. B. D. O. H. (2017). Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res*, *96(4)*, 380-387. <https://doi.org/10.1177/0022034517693566>
- Iocca, O., & Bianco, G. (2016). Peri-implantitis. In S. I. Publishing (Ed.), *Evidence Based Implant Dentistry* (Vol. 1, pp. 229-248). <https://doi.org/10.1007/978-3-319-26872-9>
- Isler, S. C., Soysal, F., Ozcan, E., Saygun, N. I., Unsal, F. B., Baris, E., & Ilikci, R. (2021). Evaluation of adipokines and inflammatory mediator expression levels in patients with periodontitis and peri-implantitis: a cross-sectional study. *Clin Oral Investig*, *25(6)*, 3555-3565. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03678-7>
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., Demirel, K., de Sanctis, M., Ercoli, C., Fan, J., Geurs, N. C., Hughes, F. J., Jin, L., Kantarci, A., Lalla, E., Madianos, P. N., Matthews, D., McGuire, M. K., Mills, M. P., . . . Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, *89 Suppl 1*, S237-S248. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0733>
- Kikuta, J., Wada, Y., Kowada, T., Wang, Z., Sun-Wada, G. H., Nishiyama, I., Mizukami, S., Maiya, N., Yasuda, H., Kumanogoh, A., Kikuchi, K., Germain, R. N., & Ishii, M. (2013). Dynamic visualization of RANKL and Th17-mediated osteoclast function. *J Clin Invest*, *123(2)*, 866-873. <https://doi.org/10.1172/JCI65054>
- Kotsakis, G. A., & Olmedo, D. G. (2021). Peri-implantitis is not periodontitis: Scientific discoveries shed light on microbiome-biomaterial interactions that may determine disease phenotype. *Periodontol 2000*, *86(1)*, 231-240. <https://doi.org/10.1111/prd.12372>
- Liu, Y. C., Lerner, U. H., & Teng, Y. T. (2010). Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol 2000*, *52(1)*, 163-206. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00321.x>
- Luo, Z., Wang, H., Sun, Z., Luo, W., & Wu, Y. (2013). Expression of IL-22, IL-22R and IL-23 in the peri-implant soft tissues of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol*, *58(5)*, 523-529. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.08.006>
- Mardegan, G. P., Shibli, J. A., Roth, L. A., Faveri, M., Giro, G., & Bastos, M. F. (2017). Transforming growth factor-beta, interleukin-17, and IL-23 gene expression profiles associated with human peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*, *28(7)*, e10-e15. <https://doi.org/10.1111/clr.12846>
- Mokeem, S. A., Alasqah, M. N., Micheliogiannakis, D., Al-Kheraif, A. A., Romanos, G. E., & Javed, F. (2018). Clinical and radiographic periodontal status and whole salivary cotinine, IL-1beta and IL-6 levels in cigarette- and waterpipe-smokers and E-cig users. *Environ Toxicol Pharmacol*, *61*, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.05.016>
- Morales, A., Jara, G., Werlinger, F., Cabello, R., Espinoza, I., Giacaman, R., Lee, X., Carvajal, P., Arteaga, O., Cavalla, F., Corral, C., Baeza, M., Rodríguez, G., León,

- S., Gambetta, K., & Gamonal, J. (2020). Sinopsis de la Situación de Salud Oral en Chile - Parte II: Diagnósticos Poblacionales de Salud Oral. *International journal of interdisciplinary dentistry*, 13(2), 88-94. <https://doi.org/10.4067/s2452-55882020000200088>
- Moraschini, V., & Barboza, E. (2016). Success of dental implants in smokers and non-smokers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 45(2), 205-215. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.08.996>
- O'Shea, J. J., Schwartz, D. M., Villarino, A. V., Gadina, M., McInnes, I. B., & Laurence, A. (2015). The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med*, 66, 311-328. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kerschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., . . . Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S173-S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
- Reis, I., do Amaral, G., Hassan, M. A., Villar, C. C., Romito, G. A., Spin-Neto, R., & Pannuti, C. M. (2023). The influence of smoking on the incidence of peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*, 34(6), 543-554. <https://doi.org/10.1111/clr.14066>
- Richards, M., Carr, B., Coburn, J. F., Boggess, W. J., Rekawek, P., Chuang, S. K., Panchal, N., & Ford, B. P. (2020). Is It Really Just a Number? Age as a Risk Factor for Peri-implantitis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 78(10). <https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.07.127>
- Romandini, M., Lima, C., Pedrinaci, I., Araoz, A., Costanza Soldini, M., & Sanz, M. (2021). Clinical signs, symptoms, perceptions, and impact on quality of life in patients suffering from peri-implant diseases: a university-representative cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res*, 32(1), 100-111. <https://doi.org/10.1111/clr.13683>
- Schminke, B., Vom Orde, F., Gruber, R., Schliephake, H., Burgers, R., & Miosge, N. (2015). The pathology of bone tissue during peri-implantitis. *J Dent Res*, 94(2), 354-361. <https://doi.org/10.1177/0022034514559128>
- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S267-S290. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0350>
- Schwarz, F., & Ramanauskaitė, A. (2022). It is all about peri-implant tissue health. *Periodontol 2000*, 88(1), 9-12. <https://doi.org/10.1111/prd.12407>
- Severino, V. O., Napimoga, M. H., & de Lima Pereira, S. A. (2011). Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol*, 56(8), 823-828. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.01.006>
- Severino, V. O., Beghini, M., de Araujo, M. F., de Melo, M. L. R., Miguel, C. B., Rodrigues, W. F., & de Lima Pereira, S. A. (2016). Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-33 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Arch Oral Biol*, 72, 194-199. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.08.021>
- Seymour, G. J., Powell, R. N., & Davies, W. I. (1979). The immunopathogenesis of progressive chronic inflammatory periodontal disease. *J Oral Pathol*, 8(5), 249-265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1979.tb01826.x>
- Sheiham, A., Steele, J. G., Marcenes, W., Tsakos, G., Finch, S., & Walls, A. W. (2001). Prevalence of impacts of dental and oral disorders and their effects on eating among older people; a national survey in Great Britain. *Community Dent Oral Epidemiol*, 29(3), 195-203. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0528.2001.290305.x>

- Silva, N., Abusleme, L., Bravo, D., Dutzan, N., Garcia-Sesnich, J., Vernal, R., Hernandez, M., & Gamonal, J. (2015). Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci*, 23(3), 329-355. <https://doi.org/10.1590/1678-775720140259>
- Takamoli, J., Pascual, A., Martinez-Amargant, J., Garcia-Mur, B., Nart, J., & Valles, C. (2021). Implant failure and associated risk indicators: A retrospective study. *Clin Oral Implants Res*, 32(5), 619-628. <https://doi.org/10.1111/clr.13732>
- Teixeira, M. K. S., Lira-Junior, R., Telles, D. M., Lourenco, E. J. V., & Figueredo, C. M. (2017). Th17-related cytokines in mucositis: is there any difference between peri-implantitis and periodontitis patients? *Clin Oral Implants Res*, 28(7), 816-822. <https://doi.org/10.1111/clr.12886>
- Tomasi, C., & Derks, J. (2022). Etiology, occurrence, and consequences of implant loss. *Periodontol 2000*, 88(1), 13-35. <https://doi.org/10.1111/prd.12408>
- Tonetti, M. S., & Schmid, J. (1994). Pathogenesis of implant failures. *Periodontol 2000*, 4, 127-138. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1994.tb00013.x>
- Yan, Y., Orlandi, M., Suvan, J., Harden, S., Smith, J., & D'Aiuto, F. (2023). Association between peri-implantitis and systemic inflammation: a systematic review. *Front Immunol*, 14, 1235155. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1235155>
- Zhou, L., Ivanov, I., Spolski, R., Min, R., Shenderov, K., Egawa, T., Levy, D. E., Leonard, W. J., & Littman, D. R. (2007). IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol*, 8(9), 967-974. <https://doi.org/10.1038/ni1488>
- Zhu, J., Yamane, H., & Paul, W. E. (2010). Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). *Annu Rev Immunol*, 28, 445-489. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101212>
- Zitzmann, N. U., Berglundh, T., Ericsson, I., & Lindhe, J. (2004). Spontaneous progression of experimentally induced periimplantitis. *J Clin Periodontol*, 31(10), 845-849. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00567.x>

XII. ANEXOS Y APÉNDICES

ANEXO 1: CARTA DE APROBACIÓN FONDECYT 1231350



CERTIFICADO ADJUDICACIÓN CONCURSO FONDECYT REGULAR

7 de Marzo del 2023

Alejandra Vidales Carmona, Subdirectora, Subdirección de Proyectos de Investigación, de la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo, certifica que Don NICOLAS RAUL DUTZAN MUÑOZ, ha adjudicado el proyecto N°1231350 en el Concurso Nacional de Proyectos FONDECYT Regular 2023, titulado UNRAVELING THE ROLE OF JAK1 AND JAK2 PATHWAY IN PERIODONTITIS: DRIVERS OF IMMUNOPATHOLOGY AND POSSIBLE THERAPEUTIC TARGETS.

El proyecto, patrocinado por el/la UNIVERSIDAD DE CHILE, contempla una duración de 4 años – desde 1 de Abril del 2023 hasta el 31 de Marzo del 2027 –, y un financiamiento de \$63.540.000, \$66.300.000, \$66.300.000 y \$66.300.000, para cada año de ejecución, respectivamente.

Se extiende el presente certificado a/la interesado/a, para los fines que estime conveniente.

Alejandra Vidales Carmona
Subdirectora
Subdirección de Proyectos de Investigación
Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo

ANEXO 2: CARTA DE APROBACIÓN FONDECYT 1231728



CERTIFICADO ADJUDICACIÓN CONCURSO FONDECYT REGULAR

7 de Marzo del 2023

Alejandra Vidales Carmona, Subdirectora, Subdirección de Proyectos de Investigación, de la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo, certifica que Doña LORETO ANDREA ABUSLEME RAMOS, ha adjudicado el proyecto N° 1231728 en el Concurso Nacional de Proyectos FONDECYT Regular 2023, titulado DEFINING THE ROLE OF STREPTOCOCCUS GORDONII AND STREPTOCOCCUS SANGUINIS IN PERIODONTITIS PATHOGENESIS.

El proyecto, patrocinado por el/la UNIVERSIDAD DE CHILE, contempla una duración de 4 años – desde 1 de Abril del 2023 hasta el 31 de Marzo del 2027 –, y un financiamiento de \$63.820.000, \$66.220.000, \$66.220.000 y \$66.220.000, para cada año de ejecución, respectivamente.

Se extiende el presente certificado al/la interesado/a, para los fines que estime conveniente.



Alejandra Vidales Carmona
Subdirectora
Subdirección de Proyectos de Investigación
Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo

ANEXO 3: APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO FOUCH UNIVERSIDAD DE CHILE



ACTA DE APROBACIÓN

ACTA DE APROBACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

ACTA N° 2023/11

PROTOCOLO DE ESTUDIO N° 2023/11

Con fecha 30 de mayo de 2023 el Comité de Ético Científico (CEC) de la Facultad de Odontología, Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dra. Eugenia Henríquez D'Aquino – Miembro Permanente – Presidenta
Dr. José Suazo Sanhueza – Miembro Permanente – Vicepresidente
Dr. Juan Estay Larenas – Miembro Permanente - Secretario Ejecutivo
Dr. Ignacio Araya Cabello – Miembro Permanente
Dra. Claudia Contreras Reyes – Miembro Permanente
Dr. Cristian Bersezio Miranda – Miembro Permanente
Dra. Blanca Urzúa Orellana – Miembro Permanente
Dra. Valentina Fajreldin Chuaqui - Miembro Permanente

Ha revisado el Proyecto FONDECYT 1231350 “**Unraveling the role of JAK1 and JAK2 pathway in periodontitis: drivers of immunopathology and possible therapeutic targets**”, cuyo investigador responsable es el **Prof. Asociado Dr. Nicolás Dutzan** del Departamento de Odontología Conservadora, de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, a saber:

El Comité revisó los siguientes documentos del estudio:

- Formulario de Protocolo Completo del proyecto.
- Currículo Vitae de la IP Nicolás Dutzan y de los Co-investigadores.
- Carta de Compromiso y declaración de conflictos de interés del Investigador Responsable.
- Carta de Compromiso y declaración de conflictos de interés de los Coinvestigadores/Asistentes de Investigación.
- Carta de compromiso Dirección Clínica Odontológica, Facultad de Odontología Universidad de Chile.
- Formulario de Consentimiento Informado.
- Manual del Investigador.
- Declaración simple de no evaluación del proyecto por parte de otro CEC.

A la luz de los antecedentes presentados, el CEC considera que:

1. El estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los participantes involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores.
El investigador responsable ha dado respuesta satisfactoria a los alcances solicitados por este Comité.
2. Los Consentimientos Informados son adecuados en forma y fondo incorporando las correcciones sugeridas por este Comité.

En virtud de las consideraciones anteriores y, en consecuencia, el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, resuelve dar la categoría de **APROBADO** al proyecto presentado.

Esta aprobación se extiende por un plazo de **24 meses**, a contar de esta fecha.

Lugar de realización del estudio: Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Requiere seguimiento o visita en terreno: Si No N° de vistas:

El investigador responsable deberá tener presente que debe:

- Enviar para aprobación o toma de conocimiento de nueva documentación relacionada al estudio.
- Informar cambio en los delegados del director de la institución.
- **Enviar un informe anual de los avances del Proyecto.**
- Solicitar extensión de plazo de aprobación (si aplica).
- Enviar informe final del Proyecto.

Los ítems mínimos que deben contener los informes anuales y el informe final son los siguientes:

1. Cumplimiento de los objetivos.
2. Número de participantes enrolados.
3. Número y motivo de los sujetos que abandonan o se retiran de la investigación.
4. Listado de desviaciones al proyecto.



DRA. EUGENIA HENRÍQUEZ D'AQUINO
PRESIDENTA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CHILE

cc.: Secretaría CEC.
EHD'A/rcm.

ANEXO 4: DEFINICIÓN DE CASOS Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

1. Definición de casos:

Definición de periimplantitis: Se utilizará la definición de caso propuesto por Berglundh y cols., 2018. El diagnóstico de periimplantitis requiere:

- Presencia de sangrado y / o supuración al sondaje suave.
- Profundidades de sondaje ≥ 6 mm.
- Niveles óseos ≥ 3 mm apicales de la porción más coronal de la parte extraósea del implante.

Definición de periodontitis: Se utilizará la definición de caso propuesta por Tonetti y cols., 2018. Un paciente es un caso de periodontitis cuando:

- Existe pérdida de inserción clínica interproximal detectable en 2 o más dientes no adyacentes.
- Existe pérdida de inserción clínica de caras libres (vestibular, palatino/lingual) de ≥ 3 mm con bolsas periodontales ≥ 3 mm detectables en 2 o más dientes.
- La pérdida de inserción clínica no puede ser atribuida a causas no periodontales como:
 - Recesión gingival de origen traumático
 - Caries dental que se extiende a la región cervical del diente
 - Presencia de pérdida de inserción clínica en la cara distal de un segundo molar asociada a malposición o extracción de un tercer molar
 - Una lesión endodóntica que drena a través del periodonto marginal
 - La presencia de una fractura radicular vertical.

2. Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Cumplir con la definición de caso de periodontitis o periimplantitis
- ≥ 18 años.
- Voluntad de donar tejido gingival o mucoso periimplantar para el estudio.

Criterios de exclusión:

- Hepatitis B o C positivo.
- VIH positivo.
- Terapia de radiación de cabeza o cuello.
- Tener algún cáncer activo.
- Haber sido tratado con quimio-terapéuticos sistémicos o terapia de radiación durante los últimos 5 años.
- Embarazo o lactancia.
- Diagnóstico de diabetes y/o niveles de hemoglobina glicosilada mayor a 6%.
- Más de 3 hospitalizaciones en los últimos 3 años.
- Tener desorden autoinmune como Lupus, Artritis reumatoide, etc.
- Tener desórdenes en la coagulación o condiciones asociadas con sangrado como hemofilia, enfermedad de von Willebrand, etc.
- Haber usado tabaco en el último año previo al examen.
- Haber usado en los últimos tres meses:
 - a) Antibióticos sistémicos (intravenoso, intramuscular u oral).
 - b) Corticoesteroides u otro inmunosupresor (por ejemplo, ciclosporina).
 - c) Terapia con citoquinas.

- d) Metotrexato o algún otro agente químico inmunosupresor.
- e) Probióticos de uso comercial en altas dosis ($\geq 10^8$ unidades formadoras de colonias por día) en formato de tableta, cápsulas, polvo, etc. No aplica para exclusión del individuo el uso de alimentos/líquidos fermentados, por ejemplo, leche, yogures, etc.

ANEXO 4: FICHA CLÍNICA PERIODONCIA

Código Paciente:

Fecha:

Ficha Clínica Proyectos UCIPI

Rut:

Nº Ficha FOUCH:

Nombre:

Teléfono:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Sexo biológico:

Ocupación:

Hábitos y Enfermedades	Sí	No
Tabaco (último Año): Cigarros por día?		
Diabetes		
Antecedente de Cáncer, Quimioterapia o radioterapia en los últimos 5 años		
Enfermedades de Coagulación:		
Enfermedades Autoinmunes (Lupus, Artritis, E. de Crohn, Psoriasis artrítica)		
Alergias: ¿Cuáles?		
Otras:		
Medicamentos	Sí	No
Corticoides (últimos 3 meses)		
Antibióticos sistémicos en uso (últimos 3 meses)		
Inmunosupresores		
Probióticos de uso comercial en altas dosis (no considerar lácteos y otros derivados)		
Otras:		

Código Paciente:

Fecha:

Diagnóstico Periodontal:

Datos del sitio de toma de muestra:

Lugar:

PS:

NIC:

SS:

Supuración: SI NO

Sitio:

Radiografía: SI NO

Cone beam: SI NO

Número de muestras:

Nombre de quien toma la muestra:

Otras observaciones relevantes:

USO DE LABORATORIO

Quien recibe:

Proyectos:

Almacenamiento Criocaja: Estante (); Rack (); Columna (); Posición ()

	Rótulo del tubo	Tipo de muestra (Encía, Placa, Diente, Etc)	Ubicación de la muestra en la criocaja y observaciones
T-PER			
RNA later			
Formalina 10%			
Buffer TE			
Otro			

ANEXO 5: CONSENTIMIENTO INFORMADO



Fecha Edición del CI 23/05/2023
Versión N°: 2



Consentimiento Informado Para Participación en Proyecto de Investigación Dirigido a Adultos.

Título del Protocolo: "Develando el rol de la vía de señalización JAK1 y JAK2 en periodontitis: moduladores de la inmunopatogénesis y posibles blancos terapéuticos"

Investigador Principal: Nicolás Raúl Dutzan Muñoz
Teléfono de contacto: +56-2-29781832
Email: ndutzan@odontologia.uchile.cl

Patrocinante del Estudio: Facultad de Odontología, Universidad de Chile – Olivos 943 – Independencia, Santiago.

Nombre del Participante:

Estoy realizando una investigación cuyo objetivo es caracterizar y comparar la activación de unas proteínas llamadas JAK1 y JAK2 en la boca en estados de salud y en una enfermedad destructiva que afecta las encías y el hueso que afirma los dientes, la que llamamos "periodontitis". Estas proteínas son clave en la inflamación de otras partes del cuerpo humano, pero su rol en las enfermedades de la boca se desconoce. Los resultados obtenidos podrían ayudar a conocer mejor los eventos que caracterizan la pérdida de dientes por periodontitis. En conjunto con otros estudios, nuestra idea es implementar a futuro, nuevos tratamientos que den solución a los casos más severos y que no responden al tratamiento convencional.

Le proporcionaré información y lo/la invitaré a ser parte de este proyecto. No tiene que decidir hoy si lo hará o no. Antes de tomar su decisión puede hablar acerca de la investigación con cualquier persona de su confianza. Este proceso se conoce como Consentimiento Informado y puede que contenga términos que usted no comprenda, por lo que siéntase con la absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude aclarar sus dudas al respecto.

Una vez aclarada todas sus consultas y después que haya comprendido los objetivos de la investigación y si usted desea participar, se le solicitará que firme este formulario.

Justificación de la Investigación:

En Chile, la mayoría de la población adulta está afectada por esta enfermedad a las encías llamada periodontitis, siendo un grave problema para la salud en nuestro país y en el mundo. Esta enfermedad es causada por la acumulación de bacterias, lo que causa inflamación y destrucción de todos los tejidos que afirman los dientes. Si la periodontitis no es tratada, puede causar la pérdida de los dientes e influir en la salud general, no sólo en la boca. El tratamiento de la periodontitis frena la destrucción de los tejidos que afirman los dientes y retrasa su pérdida. Lamentablemente, este tratamiento no es efectivo para todos los casos. Es por este motivo que es necesario el estudio detallado de esta enfermedad para generar nuevo conocimiento y desarrollar nuevas terapias.

Objetivo de la Investigación:

Nuestro objetivo es caracterizar y comparar la activación de la proteína JAK1 y JAK2 en la mucosa oral en estados de salud y durante periodontitis.





Beneficio de la Investigación:

Todos los y las participantes recibirán diagnóstico periodontal.

A los pacientes con diagnóstico de periodontitis se le realizará el tratamiento periodontal que incluye: instrucción de higiene oral, destartraje (eliminación de sarro) por encima y debajo de la encía y pulido de la superficie de las raíces y coronas (porción visible y expuesta) de sus dientes.

Si usted se encuentra sano, se le realizarán acciones clínicas que ayudarán a mantener su salud las cuales incluyen: instrucción de higiene oral, destartraje (eliminación de sarro) y tinciones de los dientes.

A todos los y las participantes del estudio se les hará entrega de elementos necesarios para la higiene bucal (cepillo dentario y/o cepillo interproximal y/o pasta dental y/o enjuagatorios).

En caso de que los y las participantes necesiten de tratamientos adicionales como por ejemplo reemplazo de dientes perdidos o obturaciones (tapaduras) se les indicará tratamientos adicionales y gestionará su derivación correspondiente.

Todos los y las participantes del estudio recibirán información acerca de las enfermedades bucales que los afectan y educación para la prevención de las enfermedades más prevalentes de la boca.

Los resultados de este estudio aportarán al conocimiento de las periodontitis y podrían colaborar a proponer, en el futuro, nuevos elementos de diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad.

Tipo de Intervención y Procedimiento:

Su participación en el estudio será de dos sesiones clínicas de aproximadamente una hora de duración. En una primera sesión, realizaremos el examen periodontal y de su boca para obtener su diagnóstico y en una segunda sesión la toma de muestra (encía). Esta eliminación de encía es parte del tratamiento periodontal (en caso de tener periodontitis) o ha sido indicada para mejorar las condiciones de la encía que rodea a sus dientes (en caso de que se encuentre sano/a). Normalmente, esta encía es desechada, en vez de botarla, la recolectaremos y analizaremos. Las muestras serán procesadas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Las muestras obtenidas serán tomadas una vez, durante el estudio.

El detalle de los procedimientos para participantes sanos y con periodontitis es el siguiente:

Examen de su boca completa: Se revisará la condición de su boca en general, incluyendo las mucosas, dientes, lengua y encía. Especialmente nos enfocaremos en las encías, midiendo con un instrumental dental (sonda periodontal) si sus encías sangran y si se ha perdido tejido que afirma sus dientes.

Toma de muestra de encía:

Todos los procedimientos de toma de muestra de encía se realizarán bajo anestesia local. La encía se eliminará realizando una pequeña incisión y se pondrá en un tubo especial para hacer los análisis de laboratorio. Se verificará que la zona de toma de muestra no sangre y se le darán indicaciones de cuidado.

Riesgo de la Investigación:

Todos los posibles riesgos de esta investigación son mínimos debido a que todos los procedimientos son parte de la atención dental de rutina y se encuentran estandarizados.

En caso de presentar algún problema será tratado en forma inmediata por el director del presente estudio y del equipo que trabaja en el desarrollo del proyecto de investigación.



Los riesgos según procedimientos son:

Examen de su boca completa:

Se realizarán exámenes de rutina necesarios para el diagnóstico de los pacientes. Los riesgos de un examen intraoral/periodontal de rutina incluyen molestias menores durante y después de los procedimientos como también un sangramiento menor de las encías e inflamación de estas.

Toma de muestra de encía:

La eliminación de encía durante el tratamiento periodontal puede causar molestias moderadas, dolor e inflamación en el sitio de toma por 3 a 4 días. Estos síntomas pueden ser tratados con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) si fuese necesario. Eventos como sangrado e infección en el sitio de la toma de muestra son de ocurrencia mínima debido a que la técnica ha sido estandarizada y perfeccionada para evitar complicaciones y debido al pequeño tamaño de la biopsia.

Crterios para selección de los participantes en el estudio.

Los participantes con y sin periodontitis serán reclutados desde la lista de espera o derivados desde el servicio de diagnóstico de la Clínica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Usted puede participar en el estudio si tiene más de 18 años, independiente si tiene o no tiene enfermedad de las encías. No puede participar si ha estado en tratamiento con algún medicamento que modifique su sistema inmune o las bacterias de la boca (se le preguntará con detalle en el examen), si ha tenido tratamiento de las encías (en el último año) o si está embarazada o en período de lactancia.

Confidencialidad y difusión de datos.

Su información personal será mantenida bajo llave y sólo tendrá acceso a ella el investigador principal. Se le asignará un código el cual se utilizará para el uso en este estudio, por lo que su nombre y datos personales no serán identificados públicamente. Los resultados emanados de este estudio podrán ser publicados en revistas y congresos científicos.

