



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

“ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE COTININA Y TAMAÑO DE LESIONES APICALES DE ORIGEN ENDODÓNTICO EN INDIVIDUOS FUMADORES Y NO FUMADORES CON PERIODONTITIS APICAL ASINTOMÁTICA”.

Bárbara Paola Marín Pizarro

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO
DE CIRUJANA DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Marcela Hernández Ríos.

TUTOR ASOCIADO

Dra. Alejandra Fernández Moraga.

Adscrito a proyecto FONDECYT (1160741 y 1200098)

Santiago - Chile 2022.



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

“ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE COTININA Y TAMAÑO DE LESIONES APICALES DE ORIGEN ENDODÓNTICO EN INDIVIDUOS FUMADORES Y NO FUMADORES CON PERIODONTITIS APICAL ASINTOMÁTICA”.

Bárbara Paola Marín Pizarro

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

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Marcela Hernández Ríos.

TUTOR ASOCIADO

Dra. Alejandra Fernández Moraga.

**Adscrito a proyecto FONDECYT (1160741 y 1200098)
Santiago - Chile 2022.**

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres y hermano, por el amor y apoyo incondicional que me han otorgado, por ayudarme a cumplir mis sueños desde que tengo memoria. A mi Tina, Zozo y Noa, por darme amor y felicidad. A Luis y su familia, por acompañarme y apoyarme en el último periodo de este proceso. A mis amigos de la universidad Almendra, Carlos, Rafael y Nicolás por el apoyo mutuo y por los innumerables almuerzos en los que nos olvidábamos por instantes que estábamos en ella.

Gracias a la doctora Marcela Hernández, por abrirme las puertas de su laboratorio desde segundo año y ayudarme a fortalecer mi constancia, disciplina y responsabilidad. Gracias a Jessica, por ser mi mentora de laboratorio y enseñarme con paciencia y simpatía. Gracias a Alejandra, por guiarme en mi proceso de tesis. Finalmente, gracias a todas las personas que contribuyeron en mi proceso formativo como futura Cirujana Dentista de la Universidad de Chile.

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIACIONES.....	7
INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	9
RESUMEN.....	10
1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	12
PERIODONTITIS APICAL.....	12
TABAQUISMO EN LA PERIODONTITIS APICAL.....	13
COTININA Y PATOLOGÍA PERIODONTAL.....	14
2. HIPÓTESIS.....	16
3. OBJETIVO GENERAL.....	16
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
5. METODOLOGÍA.....	16
Diseño del estudio y aspectos éticos.....	16
Variables de estudio.....	17
Participantes, criterios de inclusión y exclusión.....	17
Determinación de hábito tabáquico.....	18
Obtención y almacenamiento de muestras.....	18
Homogeneización del tejido.....	18
Determinación de los niveles de cotinina.....	18
Análisis estadístico.....	19
7. RESULTADOS.....	20
Determinantes demográficos.....	20
Niveles de cotinina en las ALEOs según hábito tabáquico.....	21
Tamaño de las ALEOs según hábito tabáquico.....	22
Correlación entre tamaño de la lesión y niveles de cotinina en la ALEO.....	22
8. DISCUSIÓN.....	23
9. CONCLUSIONES.....	27
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

11. ANEXOS.	35
Anexo 1: Acta comité de ética Facultad de Odontología Universidad de Chile.	35
Anexo 2: Acta comité de ética servicio Metropolitano central.	36
Anexo 3: Consentimiento informado Facultad de Odontología Universidad de Chile.....	37
Anexo 4: Consentimiento informado Servicio Metropolitano Central.	38
Anexo 5: Asentimiento informado	39
Anexo 6: Ficha clínica.....	41

ÍNDICE DE ABREVIACIONES.

Abreviación	Significado
AINES.....	Antiinflamatorios no esteroideos
ALEO.....	Lesión apical de origen endodóntico
$\alpha 7$ nAChR.....	Alfa 7 nicotina acetilcolina
ELISA.....	Ensayo de inmunoabsorbancia ligado a enzimas
FCG.....	Fluido gingival crevicular
HUAP.....	Hospital de asistencia pública
IL	Interleuquina
NF- κ B	Factor nuclear κ B
MMP.....	Metaloproteinasa de matriz
OPG.....	Osteoprotegerina
PA.....	Periodontitis apical
PAA.....	Periodontitis apical asintomática
PAS.....	Periodontitis apical sintomática
PIC.....	Cóctel inhibidor de proteinasas
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. endodontalis</i>	<i>Porphyromonas endodontalis</i>
QRI	Quiste radicular inflamatorio
RANK.....	Receptor activador para el factor nuclear κ B
rho.....	Coefficiente de correlación de Spearman

SCR..... Sistema de canales radiculares

TNF- α Factor de necrosis tumoral alfa

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

Tabla 1: Características demográficas de individuos con diagnóstico de PAA fumadores y no fumadores.....	20
Figura 1: Niveles de cotinina en las ALEOs en PAA según hábito tabáquico.....	21
Figura 2: Tamaño de las ALEOs expresadas en miligramos en individuos con PAA fumadores y no fumadores.....	22

RESUMEN.

Introducción: La periodontitis apical (PA) es una enfermedad inmunoinflamatoria desencadenada por la infección persistente del sistema de canales radiculares (SCR). Se ha reportado una asociación positiva entre el hábito tabáquico y la prevalencia de PA, pero no se han descrito si existe asociación entre el tamaño de la lesión apical y el hábito de fumar.

Objetivo: Determinar los niveles de cotinina y el tamaño de la lesión en la lesión apical de origen endodóntico (ALEO) en individuos fumadores y no fumadores con PAA.

Metodología: Estudio analítico de corte transversal. Se incluyeron y categorizaron 40 individuos fumadores (n=20) y no fumadores (n=20) con al menos un diente con diagnóstico clínico de PAA debida a caries, presencia de al menos una lesión apical e indicación de extracción dental. Se excluyeron sujetos con comorbilidades sistémicas y/o consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticoides o antibióticos en los últimos 3 meses. Se realizó el examen clínico; se registraron los datos demográficos y hábito tabáquico. Las ALEOs fueron extraídas, ponderadas en miligramos (mg) y homogeneizadas manualmente para determinar los niveles de cotinina (ng/ml) directamente en las ALEOs mediante ensayo comercial ELISA. Los datos se analizaron utilizando las pruebas de Mann-Whitney, Chi-cuadrado y correlación de Spearman en el programa STATA 12®.

Resultados: Los individuos fumadores con PAA presentaron menores concentraciones de cotinina (ng/ml) en las ALEOs en comparación con los individuos no fumadores con PAA, expresado como mediana (recorrido intercuartílico), los resultados fueron 2,03 (0,94) para sujetos fumadores con PAA y 2,61 (1,03) para sujetos no fumadores con PAA ($p < 0,05$). El tamaño de las ALEOs de sujetos con PAA ponderado en masa no se asoció ni con el hábito de fumar ni con los niveles de cotinina en las ALEOs de los individuos con PAA ($p > 0,05$).

Conclusiones: No se evidenció una relación entre tamaño de la ALEO (mg) y hábito tabáquico auto reportado. Los niveles de cotinina no se correlacionaron con el tamaño de las ALEOs ni con el hábito tabáquico auto reportado por los sujetos con PAA.

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

PERIODONTITIS APICAL.

La periodontitis apical (PA) es una enfermedad inmunoinflamatoria caracterizada por la eventual destrucción del periodonto apical (AAE, 2020). Se estima que la mitad de la población adulta presenta al menos un diente con PA y representa una importante causa de pérdida dentaria (Tiburcio Machado y cols., 2021). Adicionalmente, evidencia emergente asocia a la PA con mayor riesgo de diabetes (Segura y cols., 2016), riesgo cardiovascular elevado y carga inflamatoria sistémica de bajo grado (Garrido y cols., 2019).

La PA es el resultado de la activación de las células inmunitarias y residentes apicales en respuesta a una infección microbiana persistente en el sistema de canales radiculares (SCR), generalmente debido a la presencia de caries dental (García y cols., 2015). Una característica central de las formas crónicas de PA, es la pérdida del hueso alveolar apical, lo que se identifica en una radiografía retroalveolar periapical como una lesión radiolúcida (AAE, 2020). La presencia de determinadas bacterias y/o sus productos metabólicos, tales como *Porphyromonas* (*P. gingivalis* y *P. endodontalis*), presentes en el SCR de dientes con necrosis pulpar, podrían translocar al ápice y causar una respuesta inmunoinflamatoria localizada más severa (Bordagaray y cols., 2021). Si la infección no es tratada oportunamente, ésta progresará hasta generar pérdida dentaria (Gomes y Herrera, 2018).

Desde el punto de vista anatomopatológico, la ALEO generalmente corresponde a un granuloma apical o quiste radicular inflamatorio (QRI). El granuloma apical está formado por tejido de granulación infiltrado con células inflamatorias predominantemente mononucleares. El QRI está constituido por una pared quística revestida con un epitelio escamoso estratificado no queratinizado y una cápsula conjuntiva subyacente con infiltrado inflamatorio variable (Márton y Kiss, 2000, Carrillo y cols., 2007, García y cols., 2015, Fuentes y cols., 2018).

De acuerdo con sus características clínicas y radiográficas, las formas crónicas de PA, además de presentar necrosis pulpar, la cual se identifica clínicamente por presentar una respuesta negativa frente a las pruebas de sensibilidad pulpar, se asocian con la presencia de lesiones apicales y se pueden clasificar en periodontitis apical sintomática (PAS) y periodontitis apical asintomática (PAA) (AAE, 2020). Esta última forma clínica es la más frecuente. La PAA presenta una respuesta negativa a la percusión dental (Tiburcio Machado y cols., 2021), mientras que la PAS se caracteriza por la presencia de síntomas que incluyen dolor a la percusión y/o masticación (AAE., 2020, Tiburcio Machado y cols., 2021). Se sugiere que la PAS corresponde a un estado inmunológicamente activo y/o progresivo de la lesión ósea, debido al desbalance entre la respuesta inmune y la infección bacteriana (Gomes y Herrera., 2018, Salinas y cols., 2017).

TABAQUISMO EN LA PERIODONTITIS APICAL.

Recientemente, un metanálisis reportó una asociación positiva entre fumar tabaco y la prevalencia de PA (Pinto y cols., 2020). También, se ha reportado que los individuos fumadores presentan un mayor riesgo de desarrollar PA. (Peršić Bukmir y cols., 2016, Oginni y cols., 2015). Se ha reportado en estudios *in vitro*, que el tabaco retrasa el proceso de regeneración ósea (Haverstock y Mandracchia, 1998), lo que podría influir en el desarrollo de la lesión apical en PA. Adicionalmente, en periodontitis se ha visto que el tabaco es el principal factor de riesgo para la destrucción periodontal (Bergström, 2004), dado que incrementa el estrés oxidativo y la liberación de radicales libres; disminuye actividad y función de los fibroblastos (Javed y cols., 2014); aumenta la vasoconstricción periférica de los vasos sanguíneos y retarda el proceso de angiogénesis (Mosely y cols., 1978). Tanto el tabaco, como la actividad bacteriana, estimulan la actividad proinflamatoria local y sistémica en las células del sistema inmune.

Para abordar el desarrollo de la lesión apical en individuos fumadores, debemos comprender el proceso de osteoclastogénesis en condiciones inflamatorias, el cual es mediado a través de la vía del receptor activador para el factor nuclear κ B (RANK)/ RANK ligando (RANKL)/ osteoprotegerina (OPG). Esta

vía regula la diferenciación, maduración y activación de los osteoclastos a través de la expresión de RANKL por parte de los osteoblastos y las células madre del estroma, el cual se une a su receptor RANK en la superficie de los osteoclastos y sus precursores; cuando la resorción es excesiva, OPG, molécula producida por osteoblastos y células madre osteogénicas, inhibe el proceso de osteoclastogénesis, mediante su unión a RANKL para evitar la unión a RANK (Boyce y cols., 2007). La producción de RANKL sobre OPG, conlleva a la desregulación de la vía RANK/RANKL/OPG, lo que favorece el predominio de la actividad osteoclastogénica y resorptiva ósea; y como consecuencia de esto, se produce el desarrollo y progresión de la lesión apical.

Los factores bacterianos implicados en la patogenia de la PA, tales como lipopolisacáridos (LPS), endotoxinas propias de bacterias Gram-negativo, incrementan la síntesis de RANKL (Siqueira y Rôças, 2007); mientras que, el tabaco, a través de la nicotina, disminuye los niveles de OPG (Tanaka y cols., 2006) y, por tanto, podría promover el desarrollo y/o progresión de la lesión apical. De acuerdo con los antecedentes presentados, se espera que el hábito de fumar tabaco condicione una mayor progresión de la patología apical y esta se manifieste en el tamaño de la lesión apical.

COTININA Y PATOLOGÍA PERIODONTAL.

Para poder analizar los efectos del hábito de fumar tabaco sobre la PA, se debe considerar que el humo contiene más de 7000 subproductos (ACS, 2021). La nicotina es la principal sustancia tóxica del tabaco (Bergström, 2004) y participa de forma activa en el desarrollo de patologías asociadas al consumo de tabaco. Se ha evidenciado que la nicotina exacerba la respuesta inflamatoria y el desarrollo de lesiones apicales en individuos con PA (Pinto y cols., 2020). Se ha demostrado que la nicotina induce la síntesis de Interleuquina (IL)-1 β e IL-8 *in vitro*, a través de la activación de la vía nicotina acetilcolina ($\alpha 7$ nAChR) /factor nuclear kB (NF-kB) en células madre de ligamento periodontal humano (Wang y cols., 2010). La nicotina tiene una vida media corta en la sangre, 2 a 4 horas, por lo que es un marcador poco confiable para evaluar la exposición, tanto activa como pasiva al tabaco. Por

el contrario, la cotinina, principal metabolito de la nicotina es sintetizada a nivel hepático y posee una vida media de 20 horas. Además, presenta una baja unión a proteínas plasmáticas. Esto le confiere estabilidad en los fluidos fisiológicos, lo que permite que su concentración se mantenga luego de finalizar el consumo de tabaco por un mayor periodo de tiempo que el de la nicotina (Pozuelos y cols., 2000). Hasta ahora, se ha reportado que la cotinina se puede identificar en suero, saliva, plasma y orina (Pozuelos y cols., 2000).

En individuos con periodontitis, enfermedad periodontal caracterizada por la pérdida de tejidos periodontales de soporte y presencia de signos clínicos inflamatorios (Wiebe y Putnins., 2000); se evidencia una mayor pérdida de inserción periodontal en fumadores en comparación con no fumadores y mayores niveles plasmáticos de cotinina, que se correlacionan significativamente con el número de cigarrillos fumados por día (Xu y cols., 2002). Además, se ha reportado una asociación entre los niveles plasmáticos de cotinina ≥ 10 ng/ml de individuos con periodontitis avanzada y la presencia de *P. gingivalis* en sacos periodontales ($p < 0,05$) (Ebersole y cols., 2014), bacteria considerada un patógeno clave. Por lo tanto, debido a que la PA presenta mecanismos inmunoinflamatorios similares a los de la periodontitis, es posible que exista una relación entre el hábito tabáquico y los niveles de cotinina en las ALEOs. Sin embargo, hasta la fecha, los niveles de cotinina no han sido evaluados directamente en las ALEOs y, menos aún, su posible asociación con la destrucción de los tejidos periapicales.

2. HIPÓTESIS.

Los individuos fumadores con PAA presentan mayores niveles de cotinina en asociación con un mayor tamaño de las ALEOs, con respecto a individuos no fumadores con PAA.

3. OBJETIVO GENERAL.

Determinar los niveles de cotinina y el tamaño de la ALEO en individuos fumadores y no fumadores con PAA.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Comparar los niveles de cotinina en la ALEO de individuos fumadores y no fumadores.
2. Comparar el tamaño de las ALEOs entre individuos fumadores y no fumadores.
3. Correlacionar los niveles de cotinina con el tamaño de las ALEOs.

5. METODOLOGÍA.

Diseño del estudio y aspectos éticos.

Analítico de corte transversal.

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con las normas éticas del comité institucional de investigación y ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (informe N°:2016/08) (Anexo 1) y del Servicio de Salud Metropolitano Central (Acta 124/08 N°642/2017) (Anexo 2), de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki. El objetivo, protocolo de investigación, riesgos y beneficios fueron explicados de manera detallada a todos los participantes de este estudio. Cada individuo que aceptó participar firmó un consentimiento informado, en el caso de menores de edad, los participantes firmaron un asentimiento informado y sus tutores legales firmaron el respectivo consentimiento informado. (Anexo 3, 4 y 5).

VARIABLES DE ESTUDIO.**Independientes.**

Hábito tabáquico (dicotómico, fuma; no fuma), niveles de cotinina (concentración).

Dependiente.

Tamaño de la lesión expresada en masa (mg).

Participantes, criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron individuos que acudieron de manera espontánea a la Clínica Odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile y al Hospital de Asistencia Pública (HUAP), Santiago, Chile. Se completó una ficha clínica la cual incluyó el registro de antecedentes sociodemográficos (edad, género, nivel educacional), hábito tabáquico, respuesta positiva o negativa a pruebas de sensibilidad, percusión y presencia de saco periodontal para evaluar si los individuos presentaban enfermedad periodontal (Anexo 6).

Se incluyeron individuos con diagnóstico clínico de PAA como consecuencia de caries dental. Para el diagnóstico clínico de PAA se consideró respuesta negativa a la percusión y pruebas de sensibilidad pulpar (frío probado con Endo-Ice® Hygenic® y calor probado con barra de transpoliisopreno expuesta a calor), y presencia de al menos una lesión radiolúcida mayor o igual a 3 mm (Gutmann y cols., 2009, Garrido y cols., 2019). Los individuos seleccionados además de cumplir con el diagnóstico clínico de PAA, requerían como tratamiento de primera elección la exodoncia del diente afectado.

Se excluyeron pacientes con enfermedades no transmisibles diagnosticadas, tales como hipertensión o diabetes, enfermedades agudas, y/o consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticoides o antibióticos en los últimos 3 meses (Garrido y cols., 2019).

Determinación de hábito tabáquico.

En forma previa a la exodoncia, en la ficha clínica se registró de manera dicotómica si el paciente es fumador o no fumador según auto reporte.

Obtención y almacenamiento de muestras.

Una vez realizada la exodoncia se procedió a recolectar las lesiones apicales adheridas al diente. Para esto, el tejido se lavó 3 veces con jeringa hipodérmica con solución de NaCl 0,9 %, se retiró la lesión apical con bisturí, se secó con gasa estéril y se almacenó en tubos Eppendorf con 100 μ l de RNA safer, se transportó a 4°C, para posteriormente ser almacenados a -80°C hasta el momento de su uso.

Homogeneización del tejido.

Tras descongelar las muestras a temperatura ambiente por 30 minutos, se determinó el tamaño de las lesiones (miligramos). Las lesiones se procesaron mediante homogeneización manual en Tris-HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 0,2 mM , CaCl₂ 5 mM y Tritón X-100 al 0,01 % (Sigma-Aldrich, St Louis, MO). Se agregó cóctel inhibidor de proteinasas (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) en una proporción de 10:1 μ L/mg; centrifugado a 10.000 RPM durante 6 minutos a 4 °C y almacenado a -80 °C.

Determinación de los niveles de cotinina.

Para determinar los niveles de cotinina presentes en las ALEOs, se realizó la detección cuantitativa de cotinina, mediante ensayo de inmunoabsorbancia ligado a enzimas (ELISA) a partir de los homogeneizados tisulares de las ALEOs, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (MybioSource inc, USA). Se obtuvo la absorbancia y se calcularon las concentraciones respectivas a partir de una curva estándar.

Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa STATA 12® (StataCorp LP, TX, USA). Se realizó el análisis descriptivo de las variables edad, sexo y nivel educacional. En el caso de las variables principales, concentración de cotinina (ng/ml) y tamaño de las ALEOs expresado como masa (mg), se analizó la distribución de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para comparar fumadores versus no fumadores. Con relación al tamaño de la lesión, se analizó si existe correlación entre el tamaño de la lesión y los niveles de cotinina (ng/ml) presentes en las lesiones apicales mediante la correlación de Spearman para determinar los coeficientes de correlación (ρ). Se consideró significancia estadística $p < 0,05$.

7. RESULTADOS.

Determinantes demográficos.

Se incluyeron 40 individuos con diagnóstico clínico de PAA (20 fumadores y 20 no fumadores). El promedio de la edad, la frecuencia del sexo y la mediana del nivel educacional se observan en la **tabla 1**. El grupo de individuos fumadores con PAA presentaron un menor promedio de la edad en comparación con los individuos no fumadores con PAA ($p > 0,05$). Ambos grupos no presentaron diferencias en la distribución por sexo ($p > 0,05$). Con relación al nivel educacional, la mediana correspondió a enseñanza media completa.

Tabla 1. Características demográficas de individuos con diagnóstico de PAA fumadores y no fumadores.

Variable	Fuma (n=20)	No fuma (n=20)	P
Edad ($\bar{x} \pm DS$)	36,36 \pm 10,43	37,73 \pm 10,97	0,19
Sexo n(%mujeres), n(% hombres)	8 (40%), 12 (60%)	13 (65%), 7 (35%)	0,11
Nivel educacional (P50, RIC)	Media completa	Media completa	0,27

\bar{x} , Promedio; $\pm DS$, Desviación estándar; n, número de casos; %, porcentaje; P50, Mediana; RIC, Recorrido intercuartílico.

Niveles de cotinina en las ALEOs según hábito tabáquico.

Los niveles de cotinina (ng/ml) de las ALEOs, expresados como mediana (recorrido intercuartílico), fueron menores para los individuos fumadores con PAA [2,03 (0,94)] en relación con los individuos con PAA no fumadores [2,61 (1,03)], $p < 0,05$ (figura 1).

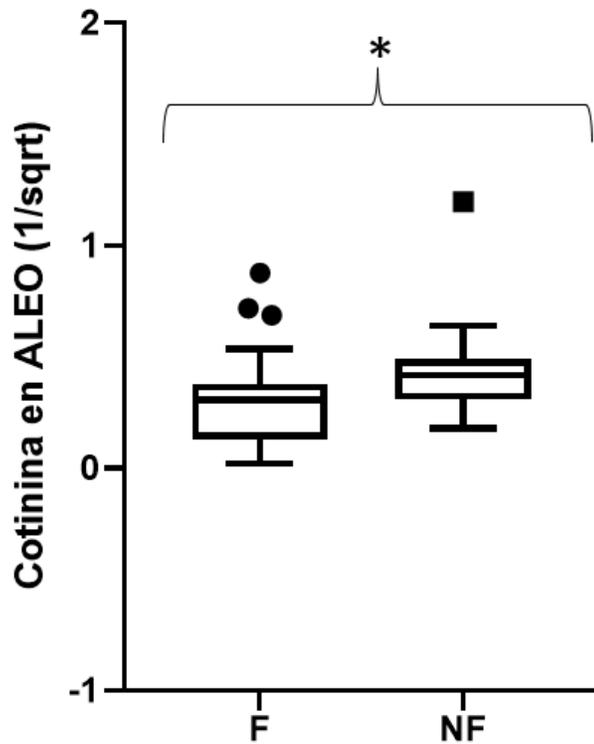


Figura 1. Niveles de cotinina en las ALEOs en PAA según hábito tabáquico. F, fumadores; NF, no fumadores, concentración de cotinina en ng/mL expresados en escala Log_{10} .

Tamaño de las ALEOs según hábito tabáquico.

El tamaño de las ALEOs, expresado como mediana (recorrido intercuartílico), tendió a ser mayor en individuos fumadores con PAA [23,4 (32,9) mg] que para individuos no fumadores con PAA [17,65 (12,1) mg], $p > 0,05$ (figura 2).

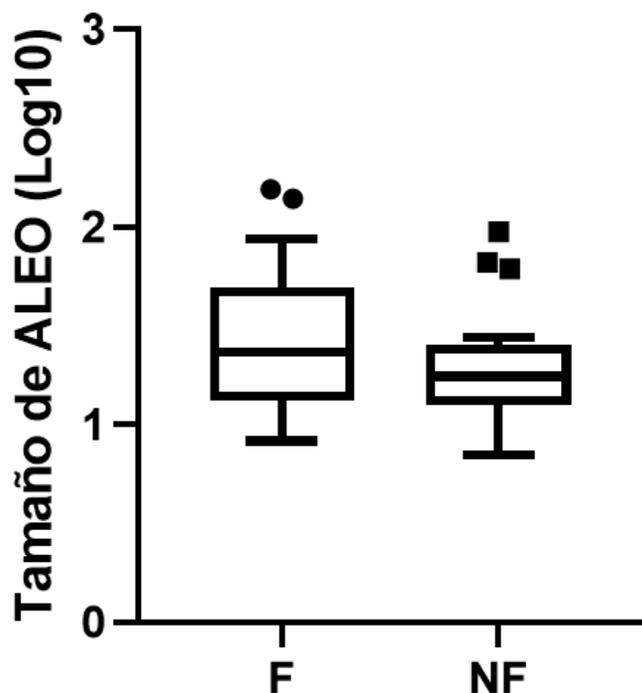


Figura 2. Tamaño de las ALEOs (mg) en individuos con PAA fumadores y no fumadores. F, fumadores; NF, no fumadores. Los valores en el eje Y se muestran en escala Log₁₀.

Correlación entre tamaño de la lesión y niveles de cotinina en la ALEO.

Los niveles de cotinina y el tamaño de la lesión (mg) no se asociaron significativamente en los individuos con PAA fumadores ($\rho = 0,07$) y no fumadores ($\rho = -0,31$); $p > 0,05$.

8. DISCUSIÓN.

La PAA es una enfermedad inmunoinflamatoria caracterizada por la ausencia de sintomatología clínica (Tiburcio Machado cols., 2021) y es la patología apical con mayor prevalencia de tratamiento endodóntico (León y cols., 2011). Una de las posibles variables involucradas en la progresión de la PAA es el hábito de fumar tabaco, el cual se ha descrito como un factor de riesgo para la salud oral y sistémica (OMS, 2021). Recientemente, se ha reportado una asociación positiva del hábito de fumar tabaco con la prevalencia de la PA (Aminoshariae y cols., 2020. Cheng, 2020); sin embargo, se desconoce si el hábito de fumar tabaco podría influir sobre la progresión y tamaño de la PAA. En el presente estudio no encontramos diferencia estadísticamente significativa en la masa de las ALEOs de individuos fumadores, en comparación con los individuos no fumadores con PAA.

En los sujetos con periodontitis crónica, la concentración de la cotinina en sangre y saliva ha sido detectada y considerada un marcador fidedigno de exposición activa y pasiva al humo del tabaco (Raja y cols., 2016, Duque y cols., 2017). Además, se han estudiado las concentraciones de cotinina en otros fluidos periodontales como el fluido gingival crevicular (FGC) (Chen y cols., 2001). Se ha reportado que, en sujetos con periodontitis, las concentraciones de cotinina presentes en el FGC cuadruplican las concentraciones de cotinina salival (Chen y cols., 2001). Además, se han asociado mayores pérdidas de inserción clínica y mayores profundidades del sondaje, en sujetos con periodontitis crónica fumadores con concentraciones elevadas de cotinina versus sujetos con periodontitis crónica no fumadores (González y cols., 1996. Surya y cols., 2018). De acuerdo con la información recabada hasta ahora, el presente estudio corresponde al primero en reportar la presencia de concentraciones de cotinina en las ALEOs de sujetos con PAA. Sin embargo, nuestros resultados reportaron mayores niveles de cotinina en los sujetos con PAA no fumadores en comparación con los sujetos fumadores según auto reporte. Estos resultados contrastan con estudios anteriores, en los cuales, las concentraciones de cotinina en patologías como la periodontitis crónica, han sido mayores en sujetos fumadores versus no fumadores (Tanaka y cols., 2013). En un

metanálisis se reportó que los fumadores presentan el doble de probabilidades de tener PA y/o tratamiento endodóntico en comparación con los sujetos no fumadores (Pinto y cols., 2020). En estos estudios el hábito tabáquico fue determinado a través de cotinina sérica con o sin complemento de auto reporte (Duque y cols., 2017); o bien, a partir de una muestra de saliva (Ebersole y cols., 2014). Estudios en FGC de sujetos con enfermedad periodontal fumadores y no fumadores, detectaron la presencia de cotinina en sujetos no fumadores (Cheng y cols., 2020). El uso exclusivo del auto reporte para determinar el hábito tabáquico podría conducir a una subestimación del registro (Goswami y cols., 2021). Por otro lado, los niveles de cotinina en las ALEOs podrían reflejar que la exposición al humo del tabaco no solo fue de manera activa, sino también pasiva. Nuestros resultados también podrían indicar que el efecto del tabaquismo en los tejidos periapicales es más complejo que solo la correlación cuantitativa entre cotinina y el hábito de fumar. Cabe destacar, que nuestros resultados constituyen un antecedente de relevancia para comenzar el estudio a fondo de las concentraciones de cotinina en las ALEOs y su precisión en la estimación de la exposición al humo del tabaco.

Respecto al tamaño de las ALEOs de sujetos con PAA fumadores y no fumadores, no encontramos una asociación significativa entre el tamaño de las lesiones apicales y el hábito de fumar. Sin embargo, observamos una tendencia al aumento del tamaño de las lesiones apicales en individuos fumadores en comparación con los individuos no fumadores con PAA. Recientemente, se reportó en una población croata, que el hábito de fumar incrementa la severidad de la PA, en donde los sujetos fumadores tienen al menos 1 diente adicional con PA respecto a los sujetos no fumadores (Sopińska y Bołtacz-Rzepkowska., 2020). Además, se ha reportado, que los sujetos con periodontitis crónica fumadores con y sin tratamiento periodontal, tienen mayores niveles de RANKL y menores niveles de OPG séricos en comparación con los sujetos con periodontitis crónica no fumadores, lo que se traduce en un desbalance de la resorción ósea y, en consecuencia, una mayor destrucción ósea periodontal (Lappin y cols., 2007. Budunelli y cols., 2008). Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que el tabaco podría contribuir a aumentar el tamaño de las ALEOs y la destrucción apical. Además, nuestros resultados podrían

explicarse por la etiología multifactorial de la lesión apical. Se ha reportado que variables como el tiempo de desarrollo de la lesión apical, la interacción del sistema inmune con los patógenos presentes en la PA (Gomes y Herrera., 2018) y hábitos como el consumo de alcohol influyen en la etiopatogenia de la lesión apical. Recientemente, nuestro grupo de investigación reportó un aumento del tamaño radiográfico de las ALEOs en pacientes consumidores de alcohol (Montero y cols., 2021). Por lo cual, consideramos necesario incluir el consumo de alcohol en los próximos estudios. Cabe destacar que nuestro estudio es pionero en determinar el tamaño de la ALEO directamente en los tejidos de la lesión apical a través del peso ponderado en miligramos. Hasta ahora, el tamaño de la lesión apical ha sido estudiado principalmente a través de dos métodos imagenológicos. El primero corresponde al índice PAI, que clasifica las lesiones apicales en 5 categorías según la severidad del daño de la estructura apical en una radiografía periapical (Ørstavik y cols., 1986). Si bien este método ha sido ampliamente utilizado, no refleja las características volumétricas de la lesión apical (Maia y cols., 2018). El segundo método corresponde al estudio de lesiones apicales mediante tomografía computarizada de haz cónico, el cual, si bien es más preciso en la detección de las lesiones apicales por su abordaje tridimensional (Tsai y cols., 2012), involucra mayor tiempo clínico y costo económico. Un estudio realizado en la ALEO de sujetos con PA, utilizó la tomografía de haz cónico para evaluar la prevalencia y severidad de la PA entre fumadores y no fumadores, si bien, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, se reportó mayor frecuencia y tamaño de la ALEO en individuos fumadores (Balto y cols., 2019).

En el presente estudio, no se encontró correlación significativa entre los niveles de cotinina y el tamaño de las ALEOs. En un estudio en modelo animal con PA, se reportó un aumento del volumen y área de las lesiones apicales en las ratas suplementadas con nicotina en comparación con las ratas no suplementadas (Pinto y cols., 2020). Respecto a la influencia de los niveles de cotinina en la progresión de la periodontitis se ha reportado un aumento de su prevalencia en relación con niveles elevados de cotinina salival y/o sérica en sujetos fumadores respecto a no fumadores (Yamamoto y cols., 2005). Si bien tanto en PAA como en periodontitis,

existe destrucción inflamatoria de los tejidos periodontales, los tejidos periapicales no se encuentran expuestos directamente a los productos derivados de la combustión del tabaco. Por lo anterior, es posible que los niveles de cotinina presentes en las ALEOs se relacionen con el acúmulo de metabolitos desde la circulación sistémica.

Respecto a las limitaciones, el presente estudio fue realizado con un tamaño de la muestra pequeño, pero suficiente para realizar un estudio exploratorio. Además, el hábito tabáquico fue determinado a través de auto reporte dicotómico, sin una prueba que nos permita objetivar el consumo de cigarrillos, y conocer si existe exposición activa o pasiva al humo del tabaco. Para próximos estudios sugerimos incluir una prueba de concentración de cotinina en sangre adicional a la prueba de cotinina realizada directamente en las ALEOs, la prueba de cotinina en sangre cuenta con parámetros determinados para tipificar a los sujetos como fumadores activos, pasivos y no fumadores (Duque y cols., 2017). Además, esta prueba permite conocer una mayor cantidad de datos sobre el estado fisiológico de los sujetos en estudio.

Finalmente, en este estudio se exploró y demostró la presencia de cotinina en lesiones periapicales; sin embargo, esta no se asoció directamente con el hábito tabáquico auto reportado, ni este último con el tamaño de la ALEO. Hay que considerar que el mejor abordaje para determinar un potencial de asociación entre tabaquismo y la progresión del tamaño de las ALEOs sería mediante un diseño de estudio longitudinal y con un sistema de reporte objetivo de hábito tabáquico. Finalmente, sería interesante determinar en el futuro la asociación entre niveles de cotinina intralesional y séricos y/o salivales.

9. CONCLUSIONES.

No se evidenció una relación entre tamaño de la ALEO (mg) y hábito tabáquico auto reportado. Los niveles de cotinina no se correlacionaron con el tamaño de las ALEOs ni con el hábito tabáquico auto reportado por los pacientes con PAA.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. AAE (2020). Glossary of Endodontic. Journal of Endodontics, Tenth Edition.48.
2. American Cancer Society. (2021). Sustancias químicas nocivas en los productos de tabaco. <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/tabaco-y-cancer/agentes-cancerigenos-en-los-productos-de-tabaco.html>
3. Aminoshariae, A., Kulild, J., & Gutmann, J. (2020). The association between smoking and periapical periodontitis: a systematic review. Clinical oral investigations, 24(2), 533–545. <https://doi-org.uchile.idm.oclc.org/10.1007/s00784-019-03094-6>
4. Balto, H. A., Alabdulaaly, L., Bahammam, S., & Al-Ekrish, A. A. (2019). Comparative analysis of prevalence of apical periodontitis in smokers and non-smokers using cone-beam computed tomography. The Saudi dental journal, 31(1), 52–57. <https://doi-org.uchile.idm.oclc.org/10.1016/j.sdentj.2018.09.006>
5. Bergström J. (2004). Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. Odontology, 92(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s10266-004-0043-4>
6. Bordagaray, M. J., Fernández, A., Garrido, M., Astorga, J., Hoare, A., y cols. (2021). Systemic and Extraradicular Bacterial Translocation in Apical Periodontitis. Frontiers in cellular and infection microbiology, 11, 649925. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.649925>
7. Boyce, B. F., y Xing, L. (2007). La ruta RANKL/RANK/OPG. Informes actuales de osteoporosis, 5(3), 98–104. <https://doi.org/10.1007/s11914-007-0024-y>
8. Buduneli, N., Biyikoğlu, B., Sherrabeh, S., & Lappin, D. F. (2008). Saliva concentrations of RANKL and osteoprotegerin in smoker versus non-smoker chronic periodontitis patients. Journal of clinical periodontology, 35(10), 846–852. <https://doi-org.uchile.idm.oclc.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01310.x>
9. Carrillo, C. Vera, F. Peñarrocha, M., & Martí, E. (2007). The post-endodontic periapical lesion: Histologic and etiopathogenic aspects. Medicina Oral,

- Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet), 12(8), 585-590. Recuperado en 15 de abril de 2021. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462007000800009&lng=es&tlng=en
10. Chen, X., Wolff, L., Aeppli, D., Guo, Z., Luan, W., Baelum, V., & Fejeskov, O. (2001). Cigarette smoking, salivary/gingival crevicular fluid cotinine and periodontal status. A 10-year longitudinal study. *Journal of clinical periodontology*, 28(4), 331–339. <https://doi-org.uchile.idm.oclc.org/10.1034/j.1600-051x.2001.028004331.x>
 11. Cheng L. L. (2020). Smoking May Increase the Risk of Periapical Periodontitis. *The journal of evidence-based dental practice*, 20(4), 101500. <https://doi-org.uchile.idm.oclc.org/10.1016/j.jebdp.2020.101500>
 12. Duque, A., Martínez, P. J., Giraldo, A., Gualtero, D. F., Ardila, C. M., Contreras, A., Duarte, S., & Lafaurie, G. I. (2017). Accuracy of cotinine serum test to detect the smoking habit and its association with periodontal disease in a multicenter study. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 22(4), e425–e431. <https://doi.org/10.4317/medoral.21292>
 13. Ebersole, J. L., Steffen, M. J., Thomas, M. V., & Al-Sabbagh, M. (2014). Smoking-related cotinine levels and host responses in chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*, 49(5), 642–651. <https://doi.org/10.1111/jre.12146>
 14. Fuentes, R., Álvarez, G., Arias, A., Borie-Echevarría, E., & Días, F. (2018). Periodontitis Apical: Caracterización Histológica y Morfométrica de Quistes Radiculares y Granulomas Periapicales. *International Journal of Morphology*, 36(4), 1268-1274. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022018000401268>
 15. García, A., Bujaldón, A.L., & Rodríguez, A. (2015). Lesiones periapicales: diagnóstico y tratamiento. *Avances en Odontoestomatología*, 31(1), 31-42. <https://dx.doi.org/10.4321/S0213-12852015000100005>
 16. Garrido, M., Cárdenas, A. M., Astorga, J., Quinlan, F., Valdés, M. y cols. (2019). Elevated Systemic Inflammatory Burden and Cardiovascular Risk in

- Young Adults with Endodontic Apical Lesions. *Journal of endodontics*, 45(2), 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.11.014>
17. González, Y. M., De Nardin, A., Grossi, S. G., Machtei, E. E., Genco, R. J., y cols. (1996). Serum cotinine levels, smoking, and periodontal attachment loss. *Journal of dental research*, 75(2), 796–802. <https://doi-org.uchile.idm.oclc.org/10.1177/00220345960750021001>
18. Gomes, B., & Herrera, D. R. (2018). Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology. *Brazilian oral research*, 32(suppl 1), e69. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0069>
19. Goswami, S., Ylöstalo, P., Khan, S., Knuuttila, M., Bernabe, E., y cols. (2021). Effect of smoking on periodontal health and validation of self-reported smoking status with serum cotinine levels. *Acta odontológica Scandinavica*, 79(8), 573–581. <https://doi.org/10.1080/00016357.2021.1917655>
20. Gutmann, J. L., Baumgartner, J. C., Gluskin, A. H., Hartwell, G. R., & Walton, R. E. (2009). Identify and define all diagnostic terms for periapical/periradicular health and disease states. *Journal of endodontics*, 35(12), 1658–1674. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.028>
21. Haverstock, B. D., & Mandracchia, V. J. (1998). Cigarette smoking and bone healing: implications in foot and ankle surgery. *The Journal of foot and ankle surgery: official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, 37(1), 69–78. [https://doi.org/10.1016/s1067-2516\(98\)80015-x](https://doi.org/10.1016/s1067-2516(98)80015-x)
22. Javed, F., Bashir Ahmed, H., & Romanos, G. E. (2014). Association between environmental tobacco smoke and periodontal disease: a systematic review. *Environmental research*, 133, 117–122. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.05.008>
23. Kedlaya MN, Ramesh A, Hosmane GB, Bhandary R, Sajna HR, y cols. (2021). Comparative evaluation of serum cotinine levels in chronic periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Indian Soc Periodontology* 2021; 25:405-10.

27. Lappin, D. F., Sherrabeh, S., Jenkins, W. M., & Macpherson, L. M. (2007). Effect of smoking on serum RANKL and OPG in sex, age, and clinically matched supportive-therapy periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*, 34(4), 271–277. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01048.x>
28. León P, Ilabaca MJ, Alcota M, González FE. (2011). Frecuencia de periodontitis apical en tratamientos endodónticos de pregrado. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/piro/v4n3/art09.pdf>.
29. Maia Filho, E. M., Calisto, A. M., De Jesús Tavarez, R. R., de Castro Rizzi, C., Bezerra Segato, R. A., & Bezerra da Silva, L. A. (2018). Correlation between the Periapical Index and Lesion Volume in Cone-beam Computed Tomography Images. *Iranian endodontic journal*, 13(2), 155–158. <https://doi-org.uchile.idm.oclc.org/10.22037/iej.v13i2.15040>
30. Márton, I. J., & Kiss, C. (2000). Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*, 15(3), 139-150. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2000.150301.x>
31. Mosely, L. H., Finseth, F., & Goody, M. (1978). Nicotine and its effect on wound healing. *Plast Reconstr Surg*, 61(4), 570-575. <https://doi.org/10.1097/00006534-197804000-00013>
32. Montero, C. Bordagaray, M. Hernández, M. "Asociación entre consumo de alcohol y tamaño de lesiones apicales de origen endodóntico". Universidad de Chile 2021.
33. Oginni, A. O., Adeleke, A. A., Mejabi, M. O., & Sotunde, O. A. (2015). Risk Factors for Apical Periodontitis Sub-Urban Adult Population. *The Nigerian postgraduate medical journal*, 22(2), 105–109.
34. Ørstavik, D., K. Kerekes and H. M. Eriksen (1986). "The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis." *Endo Dent Traumatology* 2(1): 20-34.
35. Sopińska, K., & Bołtacz-Rzepkowska, E. (2020). The influence of tobacco smoking on dental periapical condition in a sample of an adult population of the Łódź region, Poland. *International journal of occupational medicine and*

- environmental health, 33(1), 45–57. <https://doi-org.uchile.idm.oclc.org/10.13075/ijomeh.1896.01460>
36. Peršić Bukmir, R., Jurčević Grgić, M., Brumini, G., Spalj, S., Pezelij-Ribaric, y cols. (2016). Influence of tobacco smoking on dental periapical condition in a sample of Croatian adults. *Wiener klinische Wochenschrift*, 128(7-8), 260-265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26659908/>.
37. Pinto, K. P., Ferreira, C. M., Maia, L. C., Sassone, L. M., Fidalgo, T., y cols. (2020). Does tobacco smoking predispose to apical periodontitis and endodontic treatment need? A systematic review and meta-analysis. *International endodontic journal*, 53(8), 1068–1083. <https://doi.org/10.1111/iej.13316>
38. Pinto, K. P., Ferreira, C., Guimarães, A., Lima, C. O., Pires, F. R., Sassone, L. M., & Silva, E. (2020). Effects of alcohol and nicotine consumption on the development of apical periodontitis in rats: a correlative micro-computed tomographic, histological and immunohistochemical study. *International endodontic journal*, 53(9), 1238–1252. <https://doi-org.uchile.idm.oclc.org/10.1111/iej.13344>
39. Pozuelos Estrada, J., Martinena Padial, E., Monago Lozano, I., Viejo Durán, I., & Pérez Torralba, T. (2000). *Farmacología de la nicotina*. Elsevier, 35, 409-417. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-farmacologia-nicotina-11678>
40. Raja, M., Garg, A., Yadav, P., Jha, K., & Handa, S. (2016). Diagnostic Methods for Detection of Cotinine Level in Tobacco Users: A Review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(3), ZE04–ZE6. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17360.7423>
41. Salinas, M., Garrido, M., Baeza, M., Huamán, P., García, J. y cols. (2017). Bone resorptive activity in symptomatic and asymptomatic apical lesions of endodontic origin. *Clinical oral investigations*, 21(8), 2613–2618. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2062-x>
42. Segura, J. J., Martín, J., Cabanillas, D., Fouad, A. F., Velasco, E., y cols. (2016). Association between diabetes and the prevalence of radiolucent

- periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 20(6), 1133–1141. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1805-4>
43. Siqueira, J. F., Jr., & Rôças, I. N. (2007). Bacterial pathogenesis and mediators in apical periodontitis. *Braz Dent J*, 18(4), 267-280. <https://doi.org/10.1590/s0103-64402007000400001>
44. Surya, C., Swamy, D. N., Chakrapani, S., & Kumar, S. S. (2012). Chairside quantitative immunochromatographic evaluation of salivary cotinine and its correlation with chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(4), 508–512. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.106888>
45. Tanaka, H., Tanabe, N., Shoji, M., Suzuki, N., Katono, T., y cols. (2006). Nicotine and lipopolysaccharide stimulate the formation of osteoclast-like cells by increasing macrophage colony-stimulating factor and prostaglandin E2 production by osteoblasts. *Life Sciences- Volume 78, Issue 15. Pages 1733-1740, ISSN 0024-3205.* <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.08.017>.
46. Tanaka, K., Matsuse, R., Miyake, Y., Hanioka, T., & Arakawa, M. (2013). Salivary cotinine concentrations and prevalence of periodontal disease in young Japanese women: the Kyushu Okinawa maternal and child health study. *Journal of periodontology*, 84(12), 1724–1729. <https://doi-org.uchile.idm.oclc.org/10.1902/jop.2013.120670>
47. Tiburcio-Machado, C.S., Michelon, C., Zanatta, F.B., Gomes, M.S., Marín, J.A. y cols. (2021). The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*, 00, 1– 24. <https://doi.org/10.1111/iej.13467>
48. Tsai, P., Torabinejad, M., Rice, D., & Azevedo, B. (2012). Accuracy of cone-beam computed tomography and periapical radiography in detecting small periapical lesions. *Journal of endodontics*, 38(7), 965–970. <https://doi-org.uchile.idm.oclc.org/10.1016/j.joen.2012.03.001>
49. Wang, X. J., Liu, Y. F., Wang, Q. Y., Tsuruoka, M., Ohta, K., y cols. (2010). Functional expression of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors in human

- periodontal ligament fibroblasts and rat periodontal tissues. *Cell and tissue research*, 340(2), 347–355. <https://doi.org/10.1007/s00441-010-0949-9>
50. Wiebe, C. B., & Putnins, E. E. (2000). The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology--an update. *Journal (Canadian Dental Association)*, 66(11), 594–597.
51. Xu, L., Loos, B. G., Craandijk, J., Ritsema, E., Huffels, R. A., y cols. (2002). Teeth with periodontal bone loss, cigarette smoking and plasma cotinine levels. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 4(2), 39–43.
52. Yamamoto, Y., Nishida, N., Tanaka, M., Hayashi, N., Matsuse, R., Nakayama, K., Morimoto, K., & Shizukuishi, S. (2005). Association between passive and active smoking evaluated by salivary cotinine and periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 32(10), 1041–1046. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00819.x>

11. ANEXOS.

Anexo 1: Acta comité de ética Facultad de Odontología Universidad de Chile.



Ed-29 junio 2016

Ed-29 junio 2016

Dr. Eduardo Fernández Pidal / Sra. P. Navarrete / Sec/ Dr. M. Cornejo Vice-Pidal / Sr. R. La Rosa / Dr. R. Cabello / Dr. Mauricio Baeza / Dra. Weronika Well / Dr. A. Molina

INFORME N°.2016/08

1. Acta de Aprobación de Proyecto FONDECYT titulado "Perfiles de la respuesta de macrófagos inducidos por patógenos endodónticos y su regulación epigenética como determinantes para la inflamación sistémica y la respuesta al tratamiento en la periodontitis apical crónica" Versión 04/2016.

2. Miembros del Comité Ético-Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile participantes en la aprobación del Proyecto:

Dr. Eduardo Fernández Presidente CEC	Sra. Paulina Navarrete Secretaría CEC	Dr. Marco Cornejo Vice Pidal CEC
Dr. Mauricio Baeza Miembro permanente CEC	Sr. Roberto La Rosa Miembro permanente CEC	Dra. Weronika Well Miembro permanente CEC
Dr. Rodrigo Cabello Miembro permanente CEC	Dr. Alfredo Molina Miembro alterno CEC	

3. Fecha de Aprobación: 29/06/2016

4. Título completo del proyecto: "Perfiles de la respuesta de macrófagos inducidos por patógenos endodónticos y su regulación epigenética como determinantes para la inflamación sistémica y la respuesta al tratamiento en la periodontitis apical crónica" Versión 04/2016".

5. Investigador responsable: Dra. Marcela Hernández Ríos.

6. Institución Patrocinante: Facultad de Odontología - Universidad de Chile

7. Documentación Revisada:

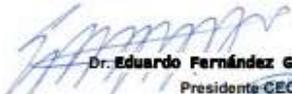
- Consentimiento Informado (CI) (Pacientes) aprobado por el CEC, con timbre y fecha de edición correspondiente, debidamente fechado y firmado por todos los involucrados.
- Certificado del CIB
- Carta del Director de Departamento
- Proyecto de Investigación

B.- Fundamentación de la aprobación

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

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

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


Dr. Eduardo Fernández G.
Presidente CEC DE ODONTOLÓGIA DE CHILE


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

Anexo 2: Acta comité de ética servicio Metropolitano central.



CERTIFICADO

DR. EMILIANO SOTO ROMO, en calidad de Presidente del Comité Ético-Científico (CEC), del Servicio de Salud Metropolitano Central, constituido por resolución exenta N°1303 de fecha 26 de septiembre del 2002 de la Dirección de dicho Servicio y Acreditado por la SEREMI-RM mediante resolución N° 048975 del 30 de Julio del 2015, certifica que en sesión expedida del 07 de Agosto del 2017, El CEC SSMC acusa recibo de carta fechada el 01 de Agosto del 2017 y recibida el 03 de Agosto del 2017, de la **Cirujano Dentista Dra. Emma Marcela Hernández Ríos** de la **Universidad de Chile**, investigadora principal del Proyecto FONDECYT N° 1160741: "**Perfiles de respuesta de macrófagos inducidos por patógenos endodónticos y su regulación Epigenética como determinantes para la inflamación sistémica y la respuesta al tratamiento en la periodontitis apical crónica**", donde el rol de subinvestigador lo ejecutará el Odontólogo **Dr. Rolando Vernal Astudillo** de la Universidad de Chile, a realizarse en dependencias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile y en el Hospital de Urgencia Asistencia Pública (HUAP) y que en esta oportunidad remite para análisis y aprobación, los siguientes documentos con los cambios solicitados por el CEC-SSMC mediante el certificado N° 70 del año 2017.

- Consentimiento informado sin versión, fechado el 28 de Julio del 2017. Documento foliado de 02 páginas.

- CV del investigador local (HUAP) Dr. Daniel Reyes Court.

- Carta de declaración de ausencia de conflicto de interés y apego a las Buenas Prácticas Clínicas del investigador local (HUAP) Dr. Daniel Reyes Court, fechada el 19 de Julio del 2017.

Luego de la presentación y la lectura de los documentos, considerando los criterios relevantes en el análisis de protocolos: utilidad social, validez científicas, investigador idóneo, relación riesgo-beneficio favorable, selección equitativa de las personas, protección a la confidencialidad y la utilización de consentimiento informado, **el CEC-SSMC decide Aprobar:**

- El protocolo del proyecto de investigación FONDECYT N° 1160741: "**Perfiles de respuesta de macrófagos inducidos por patógenos endodónticos y su regulación Epigenética como determinantes para la inflamación sistémica y la respuesta al tratamiento en la periodontitis apical crónica**".

- Consentimiento informado sin versión, fechado el 28 de Julio del 2017. Documento foliado de 02 páginas. Se firma, se fecha y se timbra.

Se recuerda a los investigadores que:

- La validación ética dura un año y que de acuerdo a la actual normativa, el investigador tiene la responsabilidad en comunicar al CEC, todo lo relacionado con el estudio: modificaciones, enmiendas, eventos adversos, desviaciones, suspensión del estudio, **término del estudio**, cierre del sitio, etc.

- **Para los estudios que duren menos de un año**, los investigadores tienen el compromiso de hacer llegar el informe de término de la investigación.

- El CEC-SSMC tiene la facultad de realizar visitas en terreno a los sitios de investigación, como parte del seguimiento de los estudios. De acuerdo a la normativa vigente, dichas visitas se avisarán con al menos 48 horas de antelación.

Para ingresar las nuevas versiones de documentos, se solicita a los investigadores hacer llegar:

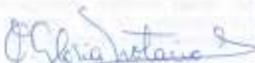
- Carta conductora dirigida al Dr. Emiliano Soto Romo, solicitando la aprobación, (traer en duplicado).

- Fotocopia del presente certificado lo que permitirá facilitar el análisis y acortar los tiempos de respuesta.

- **02 ejemplares** de cada documento a analizar, los cuales se someterán a revisión expedida con la asistencia de un reducido número de miembros. Los documentos deben venir impresos por ambos lados de sus hojas y dejando espacio para la correspondiente validación por parte del CEC-SSMC, donde firma, fecha y timbra cada una de las páginas que lo componen.

Se adjunta fotocopia de la carta enviada por la investigadora, firmada, fechada y timbrada.

La sesión expedida de fecha 07 de Agosto del 2017, contó con la presencia del Dr. Rafael Mendizabal, Sra. Carmen Gloria Notario Sánchez y el Dr. Emiliano Soto Romo.





E.M.C. GLORIA NOTARIO SANCHEZ
 SECRETARIA EJECUTIVA CEC
 08/08/2017
 Servicio de Salud Metropolitano Central
 Avda. Independencia 1001, Santiago, Chile

DR. EMILIANO SOTO ROMO
 PRESIDENTE CEC
 SERVICIO DE SALUD METROPOLITANO CENTRAL

Anexo 3: Consentimiento informado Facultad de Odontología Universidad de Chile.



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

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

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

Título del Proyecto: PERFILES DE RESPUESTA DE MACROFAGOS INDUCIDOS POR PATÓGENOS ENDODONTICOS Y SU REGULACIÓN EPIGENÉTICA COMO DETERMINANTES PARA LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA PERIODONTIS APICAL CRÓNICA.

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

1.- Solicitud de participación

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

2.- Si usted participa usted deberá realizar:

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

3.- Criterios de inclusión.

Sujetos sanos (sin enfermedad actual general ni periodontitis apical) hombres y mujeres mayores de 18 años y menores de 45 años sin enfermedades generales.

4.- Criterios de exclusión.

Individuos en tratamiento antibiótico o antiinflamatorio en los últimos 3 meses previo a la selección odontológica.

3.- Riesgo y efectos adversos que pueden estar asociados a la investigación

Usted puede experimentar ligeros malestos en el sitio de la extracción de la sangre. Algunos pacientes experimentan mareos o sensación de debilidad general tras la extracción de la muestra. En el caso de las muestras de fuido de canal radicular o tejidos asociados a dientes extraídos, no existen riesgos ni molestias propias de la obtención de muestra.

4.- Manejo y difusión de la información

- Los resultados de la investigación son estrictamente con fines científicos y no comerciales. No se entregará información de la investigación a compañías de seguros ni otras personas o instituciones sin su previa autorización.
- Los resultados de la investigación podrán ser usados en presentaciones a congresos científicos o publicados en revistas científicas nacionales o internacionales.
- A su muestra se le asignará un código numérico. Esto prevendrá que la persona que trate con su muestra conozca la identidad del donante.

5.- Beneficios para usted/la sociedad:

- En el caso de realizarse exámenes de sangre, como beneficios obtendrá examen dental clínico y radiográfico, limpieza dental, y exámenes de perfil lipídico, CRP y hemoglobina glicosilada sin costo.

Ed. 2006/16

1

Usted estará haciendo una libre y generosa contribución para la investigación que podrá ser beneficiosa para futuras generaciones. La participación es voluntaria y usted puede renunciar a participar y retirarse de investigación cualquier momento sin ninguna penalidad, en este caso sus leucocitos serán eliminados.

E.- Seguimiento

Para proteger sus derechos, la agencia que suministra los fondos (FONDECYT) para este proyecto podrá en algún momento inspeccionar los registros suministrados por usted para este proyecto por nombre, pero utilizando solamente códigos numéricos). Esto con el fin de asegurarse de que sus derechos han sido protegidos en este proyecto.

F.- Compensaciones

En caso de daños la compensación será un 100% de cargo del investigador responsable, liberado de gastos el sujeto y comprenderá la atención médica u odontológica requerida.

G.- Aclaraciones

Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, o si experimenta cualquier problema, puede dirigirse al investigador responsable Marcela Hernández Ríos teléfono 229781833.



Si Ud. desea consultar sobre sus derechos como sujeto de investigación o piensa que estos han sido vulnerados se puede dirigir al representante del Comité Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile: DR. Eduardo Fernández al teléfono 229781741.

He leído este formulario de aprobación y he tenido la oportunidad de hacer preguntas. Entiendo que me dan copia de este documento. Consentido en participar en esta investigación.

Nombre del Participante: _____

Firma Participante _____ RUT _____ Fecha _____

Firma Investigador Principal _____

Ed. 2006/16

2

Anexo 4: Consentimiento informado Servicio Metropolitano Central.

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

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

Patrocinador: Universidad de Chile, Facultad de Odontología
Investigador Principal: Marcela Hernández Ríos. Email: mherandezr@odontologia.uchile.cl. Fono: 229781833
 Livingslope SA3, Independencia, Santiago.
Investigador asociado: Hospital de Urgencias Asistencia Pública (HUAP) Dr. Daniel Reyes Court.

Título del Proyecto: PERFILES DE RESPUESTA DE MACRÓFAGOS INDUCIDOS POR PATÓGENOS ENDODONTICOS Y SU REGULACIÓN EPIGENÉTICA COMO DETERMINANTES PARA LA INFLAMACIÓN SISTEMICA Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA PERIODONTITIS AGUDA CRÓNICA, 2016-2020.

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

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

2.- Si usted participa usted deberá realizar:

- Una entrevista previa a la toma de muestras por uno de nuestros investigadores asociados, con el objetivo de confirmar el diagnóstico. La información suministrada es confidencial.
- En el caso de tener indicación de extracción de dientes con periodontitis apical o dientes sanos por indicación de endodoncia, se extraerán los tejidos blandos adheridos al diente para análisis de la respuesta inmune local.

3.- Criterios de inclusión.
 Sujetos sanos hombres y mujeres con o sin lesiones perirradiculares.

4.- Criterios de exclusión.
 Individuos en tratamiento antibiótico o antiinflamatorio estricto en los últimos 3 meses previos a la atención odontológica.

5.- Costos, Riesgo y efectos adversos que pueden estar asociados a la investigación
 La participación voluntaria en el estudio no presenta costos adicionales a su atención en el HUAP. La muestra de los tejidos asociados a dientes extraídos ni dientes extraídos no genera reactiva ni molestias propias de este procedimiento.

6.- Garantía de confidencialidad en el manejo y difusión de la información

- Los resultados de la investigación son estrictamente con fines científicos y no comerciales. No se entregará información de la investigación a compañías de seguros ni otras personas o instituciones sin su previa autorización.
- Los resultados de la investigación podrán ser usados en presentaciones a congresos científicos o publicados en revistas científicas nacionales o internacionales.
- A su muestra se le asignará un código numérico. Esto prevendrá que la persona que trabaje con su muestra conozca la identidad del donante.

7.- Beneficios para usted/ustedes:
 Usted no recibirá ningún beneficio directo, económico ni médico, por la participación en este proyecto. Usted estará haciendo una libre y generosa donación para la investigación que podrá ser beneficiosa para futuras generaciones. La participación es voluntaria y usted puede rechazar a participar y retirarse de investigación cualquier momento sin ninguna penalidad, en este caso sus muestras serán eliminadas. Los resultados de este estudio contribuirán a comprender los riesgos para la salud general de las personas que sufren de dientes afectados con lesiones apicales en los pacientes y establecer las medidas de prevención pertinentes.

8.- Seguimiento
 Para proteger sus derechos, la agencia que suministra los fondos (FONDECYT) para este proyecto podrá en algún momento inspeccionar los registros suministrados por usted para este proyecto (no por nombres, sino

14 28/07/17 FECHA DE EMISIÓN

2

utilizando solamente códigos (numéricos). Esto con el fin de asegurarse de que sus derechos han sido protegidos en este proyecto.

T.- Aclaraciones

Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, o si experimenta cualquier problema, puede tener al investigador responsable Marcela Hernández Ríos teléfono 229781833.

Si Ud. desea consultar sobre sus derechos como sujeto de investigación o piensa que estos han sido vulnerados se puede dirigir al representante del Comité Ética SOMAC:

- Nombre Presidente: Dr. Emiliano Soto Romo
- Teléfono del CEC: 226146666- 225745820
- Dirección: VICTORIA SUBERCASEALU # 301 4to piso

He leído este formulario de aprobación y he tenido la oportunidad de hacer preguntas. Entiendo que me darán copia de este documento. Consiento en participar en esta investigación.

Nombre del Participante: _____

Firma Participante	RUT	Fecha
_____	_____	_____

Nombre y Firma Investigador _____
 Nombre y firma Director del Centro o delegado _____



07 AGO 2017



07 AGO 2017

14 28/07/17 FECHA DE EMISIÓN

Anexo 5: Asentimiento informado



ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

(Menores de 18 y mayores de 12 años)

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

Investigador Principal: Dra. Marcela Hernández Ríos
Fono: 229781833; e-mail: mhernandezrios@odontologia.uchile.cl

Nombre del Patrocinante: Facultad de Odontología Universidad de Chile

Proyecto revisado y aprobado por el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Presidente CEC: Dr. Eduardo Fernández

Nombre del Participante: _____

Este Documento de Consentimiento Informado tiene tres partes:

- Información voluntario (proporciona información sobre el estudio para usted)
- Información padres o tutores
- Formulario de Consentimiento (para firmar si está de acuerdo en participar)

Se le dará una copia del Documento completo de Asentimiento Informado

Solicitamos tu colaboración con este estudio. Antes de decidir si colaboras o no, debes conocer y comprender los aspectos que se exponen a continuación. Por favor sienta absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto del cual tengas dudas. Una vez que hayas comprendido y si aún quieres colaborar, entonces te pediremos que firmes este formulario.

Ed 28/06/16

Fecha firma

1

INFORMACIÓN DEL PROYECTO PARA MENORES DE 18 AÑOS

Has sido invitado a participar voluntariamente en un estudio de investigación sobre periodontitis apical. Esta enfermedad corresponde a una infección dental que generalmente se produce como consecuencia de caries y evoluciona con el tiempo hacia la formación de una lesión de los tejidos que rodean a la raíz del diente (lesión periapical). El tratamiento indicado para estas lesiones es la extracción del diente afectado o el tratamiento endodóntico, con el objetivo de eliminar la infección y evitar las complicaciones asociadas. En términos generales, el objetivo del presente estudio es caracterizar la infección y respuesta inflamatoria local y sistémica en individuos afectados en forma previa y posterior al tratamiento endodóntico. Para esto, obtendremos muestras de lesiones periapicales o tejido sano en dientes con indicación de extracción. El participante podrá retirarse del estudio en cualquier momento que lo desee y sus datos serán eliminados a partir de ese momento.

Procedimiento:

Se incluirán pacientes con diagnóstico de Periodontitis Apical Crónica y controles sanos (que no presenten la enfermedad). Tras la extracción dentaria, las lesiones o tejido sano asociados al diente se extirparán y analizarán. La obtención de estas muestras en sí no presenta riesgos ni costos adicionales para el paciente y una vez analizadas serán descartadas.

El total de muestras y datos obtenidos serán registrados e identificados por el investigador responsable mediante códigos para su utilización exclusiva en el desarrollo del presente estudio. Los datos personales e identificación de los sujetos participantes serán confidenciales. En caso de manifestar interés en los resultados de los análisis efectuados, los interesados pueden acceder a esta información solicitándola al investigador responsable. Los participantes pueden retirarse del estudio en cualquier momento que estimen conveniente, sin perjuicio de su tratamiento odontológico. En este caso, sólo se estudiarán las muestras obtenidas con anterioridad al retiro del sujeto.

Aclaraciones

La colaboración con el estudio es completamente voluntaria, y puedes dejar de participar libremente.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable en caso de no aceptar la invitación.

No tendrá que efectuar gasto alguno como consecuencia del estudio.

No recibirá pago por su donación.

Si considera que no existen dudas ni preguntas acerca de la participación de su hijo o pupilo, lo solicitamos firmar el Formulario de Consentimiento Informado anexo al documento.

Si usted desea conocer los resultados o tiene cualquier pregunta puede hacerla ahora o más tarde, contactando a la Dra. Marcela Hernández Ríos, 229781833; e-mail: mhernandezrios@odontologia.uchile.cl





Ed: 28/06/2016

INFORMACIÓN DEL PROYECTO PARA MENORES DE 18 AÑOS

Su hijo o pupilo ha sido invitado a participar voluntariamente en un estudio de investigación sobre periodontitis apical. Esta enfermedad corresponde a una infección dental que generalmente se produce como consecuencia de caries y evoluciona con el tiempo hacia la formación de una lesión de los tejidos que rodean a la raíz del diente (lesión periapical). El tratamiento indicado para estas lesiones es la extracción del diente afectado o el tratamiento endodóntico, con el objetivo de eliminar la infección y evitar las complicaciones asociadas. En términos generales, el objetivo del presente estudio es caracterizar la infección y respuesta inflamatoria local y sistémica en individuos afectados en forma previa y posterior al tratamiento endodóntico. Para esto, obtendremos muestras de lesiones periapicales o tejido sano en dientes con indicación de extracción. El participante podrá retirarse del estudio en cualquier momento que lo desee y sus datos serán eliminados a partir de ese momento.

Procedimiento:

Se incluirán pacientes con diagnóstico de Periodontitis Apical Crónica y controles sanos, que no presenten la enfermedad. Tras la extracción dentaria, las lesiones o tejido sano asociados al diente se extirparán y analizarán. La obtención de estas muestras en sí no presenta riesgos ni costos adicionales para el participante y una vez analizadas serán descartadas.

El total de muestras y datos obtenidos serán registrados e identificados por el investigador responsable mediante códigos para su utilización exclusiva en el desarrollo del presente estudio. Los datos personales e identificación de los sujetos participantes serán confidenciales. En caso de manifestar interés en los resultados de los análisis efectuados, los interesados pueden acceder a esta información solicitándola al investigador responsable. Los participantes pueden retirarse del estudio en cualquier momento que estimen conveniente, sin perjuicio de su tratamiento odontológico. En este caso, sólo se estudiarán las muestras obtenidas con anterioridad al retiro del sujeto.

Aclaraciones

La colaboración con el estudio es completamente voluntaria, y puedes dejar de participar libremente.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable en caso de no aceptar la invitación.

No tendrá que efectuar gasto alguno como consecuencia del estudio.

No recibirá pago por su donación.

Si considera que no existen dudas ni preguntas acerca de la participación de su hijo o pupilo, le solicitamos firmar el Formulario de Consentimiento Informado anexo al documento.

Si usted desea conocer los resultados o tiene cualquier pregunta puede hacerla ahora o más tarde, contactando a la Dra. Marcela Hernández Ríos, 229781833; o mail: mhernandezrios@odontologia.uchile.cl



Ed 28/06/16

Fecha firma

/ 1 /



Ed: 28/06/2016

FORMULARIO DE ASENTIMIENTO

He sido invitado a colaborar con la investigación PERFILES DE RESPUESTA DE MACRÓFAGOS INDUCIDOS POR PATÓGENOS ENDODÓNTICOS Y SU REGULACIÓN EPIGENÉTICA COMO DETERMINANTES PARA LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA PERIODONTITIS APICAL CRÓNICA. Entiendo que colaboraré donando muestras de tejidos asociados a dientes extraídos. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado y su dirección de correo electrónico.

He leído la información proporcionada. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente colaborar en esta investigación donando mis dientes extraídos.

Nombre del Participante _____

Firma _____

Nombre del Tutor _____

Firma _____



Santiago, ____/____/____

Sección a llenar por el Investigador o su representante:

He explicado a..... la naturaleza de la investigación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento

Nombre y Firma del Investigador que toma el CI _____ Fecha _____

Nombre y Firma del Investigador Principal _____ Fecha _____

Ed 28/06/16

Fecha firma

/ 4 /

Anexo 6: Ficha clínica.

Nombre:		ID:	
Fecha ingreso:		Diente	
Género: Femenino <input type="checkbox"/>		Masculino <input type="checkbox"/>	Edad:
Nivel educacional: básica incompleta <input type="checkbox"/> básica completa <input type="checkbox"/> media completa <input type="checkbox"/> superior completa <input type="checkbox"/>			
ANAMNESIS			
Enfermedad sistémica actual		No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/>	Especificar:
Tratamiento médico los últimos 3 meses		No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/>	Especificar:
EXAMEN CLÍNICO			
Periodontitis crónica		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Gingivitis <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Fuma actualmente		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
DIAGNÓSTICO			
Diente:		PAA <input type="checkbox"/> PAS <input type="checkbox"/> Fístula <input type="checkbox"/> Absceso <input type="checkbox"/>	Sano <input type="checkbox"/>
Diámetro basal de la lesión radiográfica (mm)		Vertical	Horizontal
Test de sensibilidad (frío/calor)		Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>	Percusión Positiva <input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/>

