



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

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ALCOHOL Y NIVELES DE
PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD EN SUERO DE
INDIVIDUOS CON PERIODONTITIS APICAL”**

Diego Alfredo Morales Espinoza

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

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Marcela Hernández Ríos

TUTORES ASOCIADOS

Dra. María José Bordagaray San Martín

Adscrito a Proyecto FONDECYT 1160741 y 1200098
Santiago - Chile
2021



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

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ALCOHOL Y NIVELES DE
PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD EN SUERO DE
INDIVIDUOS CON PERIODONTITIS APICAL”**

Diego Alfredo Morales Espinoza

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

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Marcela Hernández Ríos

TUTORES ASOCIADOS

Dra. María José Bordagaray San Martín

Adscrito a Proyecto FONDECYT 1160741 y 1200098
Santiago - Chile
2021

DEDICATORIA

Dedicado a mis padres Paulina y Alfredo.

AGRADECIMIENTOS

A Paulina, mi madre, quién desde siempre ha sido mi modelo a seguir. Una mujer fuerte, resiliente y que ha logrado todo con muy poco. Quién me ha incentivado a ser cada día una mejor persona, un mejor ser humano y quién me ha apoyado incondicionalmente en todos mis proyectos. Gracias mamá por estar siempre presente en todos los aspectos de mi vida, por motivarme desde pequeño a estudiar y por acompañarme en esta linda etapa.

A Alfredo, mi padre, por ser de mis pilares más importantes, por acompañarme en momentos difíciles, por estar siempre disponible y dispuesto para ofrecerme una mano, por llenarme de ánimos a lo largo de esta carrera. Gracias papá por todos tus sabios consejos de vida, los llevo siempre conmigo. No sería quién soy sin ti.

A mis hermanos, Daniela y Pablo, por soportarme en mis momentos de mayor estrés, ni se imaginan cuánto los amo.

A mis amigas Ignacia, Catalina, Macarena, Florencia, Antonia y Paloma; por su continuo amor, cariño y preocupación. Por acompañarme en este proceso universitario desde el principio, en las buenas y en las malas. Son de lo mejor que me entregó la Universidad, las amo para siempre.

A mis tutoras Dra. Hernández y Dra. Bordagaray, y al Dr. Mauricio Garrido, por su gran apoyo y ayuda en esta investigación, además de todas las enseñanzas y conocimientos que me entregaron.

A la Universidad de Chile y todas las personas que aportaron a mi formación. Sin dudas que ha sido una experiencia enriquecedora.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
RESUMEN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	16
MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
ANEXOS	
ANEXO 1: FICHA CLÍNICA.....	42
ANEXO 2: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	43
ANEXO 3: CUESTIONARIO AUDIT-C.....	47

1. RESUMEN

Introducción: Las lesiones apicales de origen endodóntico (ALEO) se producen como consecuencia de la necrosis séptica del sistema de canales radiculares (SCR) del diente y se han asociado con inflamación sistémica de bajo grado y riesgo cardiovascular, a través del incremento de los niveles séricos de proteína C reactiva (hsCRP). El consumo de alcohol es un hábito nocivo cuyas consecuencias se observan en diversas patologías orales. Este estudio busca dilucidar si existe asociación entre el hábito de consumo de alcohol y los niveles de hsCRP en pacientes con ALEO.

Materiales y métodos: Se incluyeron 20 individuos sistémicamente sanos con diagnóstico de Periodontitis Apical (PA) asociada a un área radiolúcida $\geq 3\text{mm}$. Se obtuvieron muestras de sangre periférica para la medición de la hsCRP sérica mediante el método turbidimétrico. A todos los participantes se les realizó la encuesta de consumo de alcohol AUDIT-C vía telefónica. Los datos se analizaron con el paquete estadístico Stata V12.

Resultados: No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de hsCRP de individuos con consumo de alcohol versus sin consumo de alcohol en individuos con PA ($p>0.05$).

Conclusiones: No se evidenció asociación entre el consumo de alcohol y los niveles de hsCRP en individuos con PA.

2. MARCO TEÓRICO

Patología periapical

Las lesiones periapicales son una de las patologías más frecuentes que afectan al hueso alveolar (García-Rubio et al., 2015). Estas lesiones se producen como resultado de la interacción de las bacterias y sus bioproductos con los tejidos periapicales (Nair, 2004).

Las bacterias presentes en la cavidad oral, son capaces de invadir el sistema de canales radiculares (SCR), infectando la pulpa dental a través de tejidos duros (caries, iatrogenia operatoria y periodontal, trauma o exposición dentinaria), enfermedad periodontal o vía anacorética (Martin et al., 2002; Narayanan & Vaishnavi, 2010).

El SCR se encuentra en comunicación abierta con los tejidos periapicales (ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar) a través del foramen apical (Love & Jenkinson, 2002). Metabolitos bacterianos y productos tóxicos presentes en el canal radicular pueden difundir al periápice y generar un proceso inflamatorio, conocido como periodontitis apical (PA) (Love & Jenkinson, 2002; Narayanan & Vaishnavi, 2010).

En normalidad, el tejido periapical se caracteriza por la indemnidad del hueso alveolar perirradicular, espacio del ligamento periodontal uniforme y respuestas normales a las pruebas de palpación y percusión (AAE, 2009; Peñaloza & Guerrero, 2015). Mientras que la PA corresponde a un conjunto de enfermedades inflamatorias que se caracteriza por la destrucción de los tejidos perirradiculares (cemento radicular, ligamento periodontal y hueso alveolar) causada por la invasión bacteriana del SCR (Nair, 1997, 2004).

Una vez establecida la infección bacteriana intracanal, la PA evoluciona hacia la cronicidad, etapa en que característicamente se asocia a un área radiolúcida

periapical y cuya sintomatología clínica puede ser desde severa a inexistente (AAE, 2009; León et al., 2011). Según la Asociación Americana de Endodoncia, la PA puede ser subdividida en: periodontitis apical sintomática (PAS), periodontitis apical asintomática (PAA), absceso apical agudo (AAA), absceso apical crónico (AAC) y osteítis condensante (OC) (AAE, 2009)

La PAS corresponde a inflamación del periodonto apical, que conlleva la aparición de sintomatología clínica aguda con respuesta dolorosa a la percusión y palpación del diente. En cuanto a las características imagenológicas, se ha determinado que dicha patología puede estar asociada o no a un área radiolúcida periapical (AAE, 2009).

La PAA se define como la inflamación y destrucción del periodonto apical, de origen pulpar que se observa radiográficamente como un área radiolúcida periapical y no presenta síntomas clínicos (AAE, 2009).

Etiopatogenia de PA y respuesta inmuno-inflamatoria

La infección del SCR ocurre debido a la proliferación de microorganismos en el medioambiente endodóntico una vez producida la necrosis pulpar (Gutiérrez Pérez et al., 2004). Los microorganismos predominantes son principalmente bacterias Gram-negativo anaeróbicas (Botta et al., 1994). Estos agentes patógenos y/o sus bioproductos son capaces de traspasar hacia los tejidos circundantes al ápice, accionando el sistema inmune innato del hospedero (Ruiz et al., 2004).

La respuesta inmuno-inflamatoria se inicia con la respuesta innata, produciendo a nivel vascular una rápida vasoconstricción seguida inmediatamente de vasodilatación, lo que conlleva a la extravasación de plasma y leucocitos infiltrantes (García et al., 2007). Generalmente, al efectuarse la respuesta inmune innata, se logra eliminar el antígeno, resolviéndose así el proceso inflamatorio. Sin embargo, si la agresión persiste, se instaura un proceso inflamatorio crónico (Matsuzaki, 2016; Ruiz et al., 2004).

La inflamación crónica se caracteriza por la participación del sistema inmune adaptativo, en el que se puede observar principalmente la acción de linfocitos y células plasmáticas (Matsuzaki, 2016; Ruiz et al., 2004). De esta forma, el fenómeno inmune inflamatorio periapical permite limitar la infección a expensas de la destrucción de los tejidos periapicales (cemento radicular, ligamento periodontal y hueso alveolar) (Huamán-Chipana et al., 2015; León et al., 2011), con la consecuente formación de una lesión apical de origen endodóntico (ALEO) (Garrido et al., 2019). El resultado de esta interacción microorganismos-hospedero determina las características clínicas, radiográficas e histológicas en la PA (Huamán-Chipana et al., 2015; León et al., 2011). Sin embargo, se acepta que la destrucción de los tejidos periapicales ocurre principalmente producto del desarrollo de la respuesta inmune (Matsuzaki, 2016).

La respuesta inmune periapical se caracteriza por la liberación de citoquinas, que son moléculas mediadoras de la inmunidad, inflamación y hematopoyesis (Matsuzaki, 2016; Stashenko, 1990). Entre éstas se incluye interleuquina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) α , IL-6 e IL-8, que elevan la producción de prostaglandinas y proteasas en los sitios de inflamación (Matsuzaki, 2016; Stashenko, 1990). Estas citoquinas se asocian a efectos locales, como la resorción ósea, y sistémicos, como la inducción de la respuesta de fase aguda (Baumann & Gauldie, 1994; Manolagas, 1995). Esta última consiste en una reacción frente a la alteración de la homeostasis causada por infección, daño tisular, trauma o cirugía, neoplasias o desórdenes inmunológicos, e incluye eventos locales y sistémicos, siendo estos últimos fiebre, alteraciones metabólicas y la producción hepática de proteínas de fase aguda como es la Proteína C Reactiva (PCR) (Gruys et al., 2005; Ramadori & Christ, 1999; Richardson & Emery, 1996).

Proteína C Reactiva

La PCR pertenece a la familia de proteínas séricas llamadas pentraxinas (Pepys & Hirschfield, 2003). Es sintetizada en los hepatocitos y en algunos tejidos extrahepáticos, tales como músculo liso vascular, placas ateroscleróticas y tejido intracardíaco (Adukauskiene et al., 2016). Su síntesis está regulada predominantemente por el control transcripcional de IL-6, y en menor grado por IL-1 y TNF- α (Bojalil et al., 2007; Pepys & Hirschfield, 2003). Esta proteína ha sido ampliamente estudiada y se ha establecido que los niveles séricos de PCR tienen valor predictivo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos, eventos vasculares cerebrales, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca, así como también se ha demostrado, en la mayoría de los casos, independencia de la edad, tabaquismo, niveles de colesterol, presión arterial y diabetes, los cuales son los mayores factores de riesgo tradicionales evaluados en la práctica clínica (Ridker, 2003a). La mediana de la concentración sérica de esta proteína en individuos sanos es 0,8 mg/L, y usualmente no excede los 10 mg/L (Adukauskiene et al., 2016; Pepys & Hirschfield, 2003).

En el año 1967, Boucher et. al. detectó la presencia de PCR en suero de individuos con algunas formas de enfermedades orales inflamatorias (Boucher et al., 1967). Evidencia más reciente concluye que la periodontitis marginal crónica resulta en una elevación de los niveles sistémicos de PCR (Bansal et al., 2014). Recientemente se ha detectado la síntesis de dicha proteína en ligamento periodontal sano y en lesiones periapicales, teniendo en estas últimas una concentración significativamente mayor en comparación al ligamento periodontal sano (Bordagaray San Martín, 2013; Garrido et al., 2015; Hernández-Caldera et al., 2018).

El 2015, el estudio de Garrido et. al. demostró que la PCR se encuentra íntegramente expresada en el ligamento periodontal de dientes con ALEO y es directamente regulada por IL-6, esto producto de la infección endodóntica y/o inflamación periapical (Garrido et al., 2015). La reacción inmunoinflamatoria no se

encuentra restringida estrictamente al periápice; de modo que mediadores inflamatorios y productos bacterianos podrían translocar a la circulación general desde el periápice, causando posibles respuestas inflamatorias a nivel sistémico (Minczykowski et al., 2001).

La PA también ha sido asociada en los últimos años con inflamación vascular de bajo grado, cuyas consecuencias en el sistema cardiovascular pueden ser aterogénesis e infarto al miocardio (Costa et al., 2014; Garrido et al., 2019). Así también, la Asociación Americana del Corazón determinó que niveles séricos de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad (hsCRP, por sus siglas en inglés) >3 mg/L indica que los pacientes tienen alto riesgo de sufrir un ataque cardiaco (Ridker, 2003b).

Consumo de Alcohol

El consumo de alcohol es de los mayores factores de riesgo para carga de enfermedad y daño social tanto en países en vías de desarrollo como en desarrollados (Murray & Lopez, 1997; Benjamin Vicente et al., 2004). Éste, por habitante mayor a 15 años a nivel mundial, ha variado entre 5,5 litros de alcohol puro en 2005, a 6,4 litros en 2010, manteniéndose en el año 2016. El consumo medio mundial es de 32,8 gramos de alcohol puro al día (OPS, 2018).

En el año 1989, la Organización Mundial de la Salud (OMS) confeccionó el Test de Identificación de los Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT, por sus siglas en inglés) para la evaluación e identificación del consumo de bajo riesgo, consumo de riesgo y consumo perjudicial de alcohol. Este cuestionario evalúa tres dominios: consumo de riesgo, síntomas de dependencia y consumo perjudicial de alcohol. El dominio de consumo de riesgo contiene 3 preguntas. Éstas se relacionan con la frecuencia del consumo, la cantidad típica y la frecuencia de consumo elevado. La aplicación de este primer dominio por separado corresponde a AUDIT-C (OMS, 2001a). Esta encuesta se encuentra validada para la población chilena (Alvarado et al., 2009).

En Chile, el consumo de alcohol es un problema de salud pública debido a la influencia que tiene en ámbitos sociales y en la carga de enfermedades, además de su elevada prevalencia (Murray & Lopez, 1997). En la versión de 2016-2017 de la Encuesta Nacional de Salud se evidenció que el consumo de alcohol de riesgo (individuos clasificados según AUDIT-C como consumidores de riesgo y de alto riesgo) está presente en 11,7% del total del país, en un 20,5% del total de los hombres y en un 3,3% del total de mujeres (MINSAL, 2017a). Una de cada diez personas consume alcohol de manera riesgosa y cerca de 260.000 personas padecerían algún trastorno por consumo de alcohol en los 12 meses previos a la Encuesta Nacional de Salud (MINSAL, 2017b). Este tipo de consumo se asocia con morbilidad y mortalidad de enfermedades crónicas como enfermedad coronaria, enfermedad hepática alcohólica, diabetes mellitus tipo 2 y otras causas como accidentes vehiculares (Dawson, 2011).

Existen diversas formas de definir el consumo de riesgo de alcohol a nivel internacional. Para poder estimar este consumo se definió medir la cantidad de alcohol puro de cada bebida con la proporción entre la graduación alcohólica y el volumen para obtener así los gramos de alcohol puro contenidos (SENDA-MINSAL, 2016). Para esto se utiliza el concepto de Unidad de Bebida Estándar (UBE), en el que cada país define cuántos gramos de alcohol puro contiene 1 trago estándar (Valencia Martín et al., 2014). La OMS define la UBE como 10 gramos por trago (Stockwell et al., 2000). Para Chile se definió que la UBE equivale al consumo de 14 gramos puros de alcohol, que coincide también con la definición de UBE de Estados Unidos (Arab et al., 2019; MINSAL, 2011).

De esta manera, la OMS categoriza el Consumo de Bajo Riesgo como la ingesta de hasta 20 gramos de alcohol al día, sin repetirse por más de 5 días a la semana. El Consumo de Riesgo se define como el consumo que aumenta la probabilidad de consecuencias para la salud si el hábito se mantiene, y se describe como la ingesta regular de alcohol de 20 a 40 g/día en mujeres y de 40 a 60 g/día en hombres. El Consumo Perjudicial se refiere al que conlleva consecuencias tanto

para la salud física como para la salud mental de la persona y se describe como el consumo regular promedio de más de 40 g/día en mujeres y de más de 60 g/día en hombres (Babor et al., 2011; SENDA-MINSAL, 2016).

Los resultados de los estudios respecto a hsCRP sérica y niveles de consumo de alcohol son variados. En general se evidencia una relación positiva no lineal en forma de U entre estos parámetros (Averina et al., 2006; Imhof et al., 2001; Raum et al., 2007). En un estudio de Albert et. al. se determinó que la ingesta de alcohol moderada (de 5 a 7 tragos semanales) se asocia a niveles de hsCRP sérica menores que en grupos de no bebedores o bebedores ocasionales (Albert et al., 2003a). En otro estudio de Volpato et al. se determinó que el consumo ligero de alcohol pudiese tener propiedades anti-inflamatorias mediante un efecto directo del etanol sobre el metabolismo de IL-6 (Volpato et al., 2004). Diversos investigadores han determinado que el consumo de alcohol moderado podría actuar como factor protector en enfermedades cardiovasculares (Bell et al., 2017; Sierksma et al., 2002). Por otra parte, evidencia demuestra que no existe diferencia significativa entre los niveles de hsCRP en suero de individuos con consumo moderado y pesado de alcohol (Averina et al., 2006). Sin embargo, en un estudio de Oliveira et. al. se asoció niveles de hsCRP con el consumo de alcohol según sexo e índice de masa corporal y los resultados mostraron que la asociación entre estos parámetros es positiva y lineal para hombres y no lineal, en forma de J para mujeres (Oliveira et al., 2010). A pesar de esto, se ha establecido que un consumo pesado de alcohol se asocia a un elevado riesgo cardiovascular (Mostofsky et al., 2016) y a una elevación de los niveles de PCR (Alho et al., 2004).

Consumo de alcohol y salud oral

Se ha establecido una asociación entre consumo de alcohol y salud oral, de modo que individuos con elevado consumo tienen significativamente mayor cantidad de superficies dentales cariadas, además de asociarse con mayor cantidad de lesiones apicales (Jansson, 2008). También se ha demostrado *in vitro* que el consumo de alcohol está relacionado con una disminución de la actividad

osteoblástica y su diferenciación (Cheung et al., 1995). Estudios recientes en ratas demostraron que el consumo crónico de alcohol potencia la osteoclastogénesis y el reclutamiento y actividad de osteoclastos, además de incrementar la respuesta local inflamatoria. Como consecuencia, el consumo de alcohol aumenta la severidad de la PA (Dal-Fabbro, Marques-de-Almeida, Cosme-Silva, Ervolino, et al., 2019) y disminuye la densidad ósea periapical (Dal-Fabbro, Marques-de-Almeida, Cosme-Silva, Neto, et al., 2019).

Si bien se han establecido asociaciones independientes, tanto para el incremento de la PCR producto de PA, como también producto del consumo pesado de alcohol, no existe evidencia de la relación que pudiesen tener estos parámetros en conjunto. El objetivo del presente estudio es determinar la asociación entre el consumo de alcohol y los niveles de hsCRP en suero de individuos con PA.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

Pregunta:

¿Existe asociación entre el consumo de alcohol e inflamación sistémica de bajo grado en individuos con PA?

Hipótesis:

El consumo de alcohol se asocia con la respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado a través de la elevación de los niveles de hsCRP en suero de individuos con PA.

3.2. OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre el consumo de alcohol y los niveles de hsCRP en suero en individuos con PA.

3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.3.1. Determinar el consumo de alcohol en individuos con PA.

3.3.2. Determinar los niveles séricos de hsCRP y categorías de riesgo cardiovascular.

3.3.3. Asociar los niveles de consumo de alcohol y hsCRP sérica en individuos con PA.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional analítico, de casos y controles.

VARIABLES

- Independiente: Consumo de alcohol.
- Dependiente: Niveles de hsCRP en suero.

4.2. SELECCIÓN DE INDIVIDUOS DE ESTUDIO

El presente estudio se realizó en base a la selección de 20 individuos con diagnóstico de PAS y PAA entre 18-40 años, los cuales corresponden a pacientes ingresados en los proyectos FONDECYT 1160741 y 1200098, entre los años 2012 y 2017; en las clínicas de diagnóstico y endodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, Santiago de Chile.

Se incluyeron individuos con diagnóstico clínico de PA asociada a lesión periapical (Gutmann et al., 2009), sin tratamiento endodóntico previo y sin antecedentes de otra enfermedad actual (Garrido et al., 2019). Se definió ALEO como la presencia de al menos una lesión radiolúcida (≥ 3 mm) producto de caries dental extensa en dientes sin respuesta a las pruebas de sensibilidad pulpar (Garrido et al., 2019).

Se excluyeron del presente estudio a:

- Individuos con patología sistémica crónica o aguda.
- Individuos con enfermedad periodontal marginal severa (pérdida de inserción clínica ≥ 6 mm).
- Individuos con tratamiento con antibiótico o anti-inflamatorio en los últimos 3 meses.
- Embarazadas y mujeres en periodo de lactancia.
- Individuos con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m².

Se realizó una evaluación general que incluyó anamnesis, examen físico y oral, y examen de laboratorio clínico. Los antecedentes demográficos, IMC, hábito tabáquico e indicadores de salud oral (índice COPD, diagnóstico periodontal, nivel de inserción clínica (NIC), profundidad al sondaje (PS); Anexo 1). El índice COPD individual resulta de la sumatoria de dientes permanentes cariados, perdidos y obturados, éste fue realizado por el mismo evaluador.

Todos los protocolos y los procedimientos fueron aprobados por las directrices del Comité de Ética de la Facultad de Odontología, Universidad de Chile y de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki. Todos los voluntarios del estudio firmaron un consentimiento informado en forma previa al ingreso al estudio (Anexo 2).

4.3. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS DE SANGRE Y ANÁLISIS DE LABORATORIO

Se obtuvieron muestras de sangre periférica a través de la punción de la vena ántero-cubital por personal capacitado antes del tratamiento endodóntico en aquellos individuos diagnosticados con PA. Las muestras de sangre fueron enviadas al Laboratorio Clínico del Hospital de la Universidad de Chile para la determinación de hsCRP (Rango, 0,1-15 mg/L). Los resultados de hsCRP son expresados en mg/L.

4.4. DETERMINACIÓN DEL CONSUMO DE ALCOHOL

Se realizó la encuesta AUDIT-C (Anexo 3) vía telefónica a los pacientes ingresados a los proyectos FONDECYT 1160741 y 1200098. Ésta consiste en un cuestionario desarrollado por la Organización Mundial de la Salud para detectar el consumo de riesgo, perjudicial o intenso de alcohol (OMS, 2001a). Los participantes relataron su consumo de alcohol al momento de haber sido atendidos y se requirió, en la pregunta N°2 de la encuesta, que especificaran el número de tragos de acuerdo con las indicaciones de la encuesta. Con los datos proporcionados, se

calculó el promedio de consumo de alcohol en gramos/día sobre la base del consumo total mensual. Para esto, se utilizó el concepto de UBE, el que corresponde a una estandarización de la cantidad de gramos de alcohol contenidos en un trago, el que se define como la medida que comúnmente beben las personas, cuya cantidad determinada de gramos puros de alcohol para Chile son 14 gramos por trago (MINSAL, 2011).

4.5. TAMAÑO DE LA LESIÓN

Para determinar el tamaño de la ALEO se calculó el diámetro promedio de ésta, como se describe a continuación:

Diámetro promedio de la ALEO: La radiolucidez observable en las radiografías periapicales se midió con una regla milimetrada y en negatoscopio por dos observadores independientes. Cada observador determinó el diámetro mayor del tamaño de la lesión y trazó una perpendicular a este diámetro para posteriormente definir el promedio entre ambas dimensiones en milímetros. El valor final de cada ALEO se expresó en milímetros como el promedio de los datos obtenidos por cada observador independiente.

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el software Stata V12 para el análisis de datos. Los niveles de consumo de alcohol también se categorizaron dicotómicamente como individuos con consumo de alcohol (> 0 g/día) e individuos sin consumo de alcohol (0 g/día). La variable hsCRP se categorizó como hsCRP < 1 mg/L (sin riesgo cardiovascular) y ≥ 1 mg/L (riesgo cardiovascular moderado a alto, según American Heart Association). La evaluación de la normalidad de los datos para variables cuantitativas (niveles de hsCRP en mg/L y alcohol en g/día) se realizó mediante el test de Shapiro-Wilk. Para evaluar las diferencias en los niveles de hsCRP entre los grupos con y sin consumo de alcohol se realizó test de Mann-Whitney de acuerdo con la distribución no normal de los datos. Para evaluar asociación entre las variables dicotomizadas, se realizó Test exacto de Fisher. Para correlacionar los niveles de hsCRP y alcohol (g/día), se realizó la prueba de correlación de

Spearman. Finalmente, para evaluar el potencial efecto confundente de variables desbalanceadas, como el hábito tabáquico sobre los niveles de PCR, se realizaron modelos de regresión lineal para las variables usando como variables independientes el tabaco y alcohol (g/día). Se consideró significancia estadística con un valor $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. Variables demográficas en los pacientes ALEO

El grupo de estudio presentó una (n=17) a dos ALEO (n=3), con un tamaño promedio de 11 mm. Las características demográficas de los individuos de estudio se presentan en la **Tabla 1**. 6 individuos no presentaron consumo de alcohol (0 g/día) y 14 individuos presentaron consumo de alcohol (>0 g/día). En el grupo sin consumo, 66,6% fueron mujeres, mientras que éstas correspondieron a 71,4% del grupo con consumo de alcohol. Con respecto al hábito tabáquico, en el grupo sin consumo de alcohol éste se presentó el hábito en un 16,6%, y en el grupo con consumo de alcohol en un 71,4% (p=0,50).

La distribución de las variables no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos sin consumo de alcohol y con consumo de alcohol, exceptuando el hábito tabáquico, en el que los fumadores fueron significativamente mayores en el grupo con consumo de alcohol.

Tabla 1. Variables demográficas de los individuos con consumo de alcohol y sin consumo de alcohol con ALEO

Variables	Sin consumo de alcohol (n= 6)	Con consumo de alcohol (n=14)	Valor p
Edad (años, $\bar{X} \pm DS$)	24,5 \pm 8,3	28 \pm 7,5	0,348
Sexo (nº Mujeres)	4	10	0,376
IMC ($\bar{X} \pm DS$)	25,3 \pm 2,5	24,4 \pm 2,3	0,484
Fumadores (n)	1 (16,6%)	10 (71,4%)	0,050
COPD ($\bar{X} \pm DS$)	14,8 \pm 10,6	10,7 \pm 6,9	0,313
Diagnóstico de periodontitis:			
· Sin periodontitis (n)	2	7	0,818
· Periodontitis leve o moderada (n)	4	7	0,818
NIC (mm, $\bar{X} \pm DS$)	1,5 \pm 0,8	0,9 \pm 0,8	0,208
PS (mm, $\bar{X} \pm DS$)	2,2 \pm 0,2	1,9 \pm 0,4	0,149

\bar{x} : media aritmética; **DS**: desviación estándar. **IMC**: Índice de masa corporal; **COPD**: índice de dientes cariados, perdidos y obturados. **NIC**: nivel de inserción clínica **PS**: profundidad al sondaje. **mm**: milímetros.

5.2. Consumo de alcohol y niveles séricos de hsCRP en individuos con ALEO

5.2.1. Asociación entre el consumo de alcohol y niveles de hsCRP

Se evaluó la asociación entre el consumo de alcohol y los niveles de hsCRP categorizados en grupos de consumidores y no consumidores de alcohol (Figura 1), sin registrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,836$). La mediana (recorrido intercuartílico) de hsCRP expresada en mg/L fue de 1,51 (4,24) para el grupo sin consumo de alcohol y de 1,69 (4,4) para el grupo con consumo.

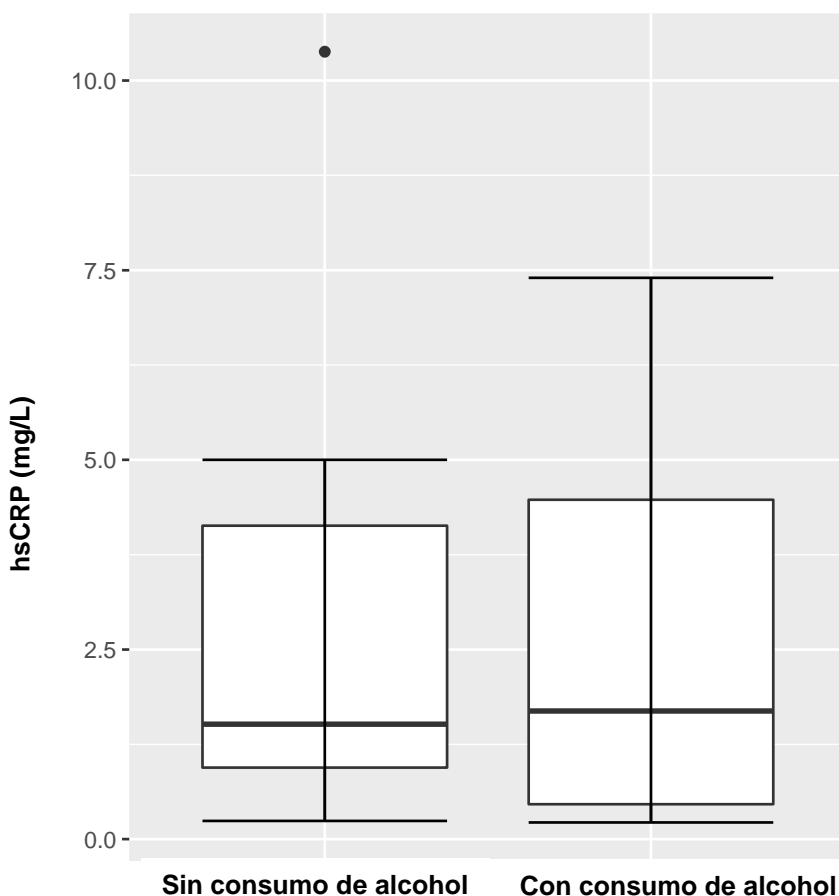


Figura 1. Asociación entre el consumo de alcohol y niveles séricos de hsCRP en individuos con ALEO. Valor $p = 0,836$; Niveles de hsCRP expresados en mg/L.

5.2.2. Asociación entre consumo de alcohol y niveles de hsCRP según riesgo cardiovascular

Finalmente, se evaluó la asociación entre las categorías de consumo de alcohol y de hsCRP según riesgo cardiovascular que se presentan en la **tabla 2**. Sin embargo no se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0,545$).

Tabla 2. Asociación de variables en individuos con ALEO según riesgo cardiovascular

	Sin consumo de alcohol (n=6)	Con consumo de alcohol (n=14)
hsCRP < 1 mg/L	2	6
hsCRP ≥ 1 mg/L	4	8

5.2.3. Correlación entre niveles hsCRP y gramos de alcohol diarios

El coeficiente de correlación (Spearman) entre los gramos de consumo de alcohol diario y los niveles séricos de hsCRP fue $\rho = -0,0130$, sin ser estadísticamente significativo ($p = 0,96$). Estos resultados determinan que las variables hsCRP y los gramos de alcohol diarios no se correlacionaron entre sí en los individuos con ALEO.

5.2.4. Modelos de regresión para la asociación hsCRP y alcohol (g/día)

El análisis de la asociación cruda entre alcohol (g/día) y niveles de hsCRP confirmó la falta de asociación entre estas variables ($p > 0,05$; **Tabla 3**). Se evaluó además la relación entre el hábito tabáquico y hsCRP como potencial variable confundente, debido a que se encontraba desbalanceada entre los grupos expuestos y no expuestos a consumo de alcohol, a través del modelo crudo y multivariado; Sin embargo, no se encontró asociación entre estas variables ($p > 0,05$, **Tabla 3**).

Tabla 3. Asociación entre hsCRP y alcohol ajustada por hábito tabáquico.

Exposición	Coef. ± SE	Valor p
Alcohol (g/día)	0,4 ± 0,3	0,185
Hábito tabáquico	0,5 ± 0,4	0,239
Alcohol (g/día), ajustado por hábito tabáquico	0,5 ± 0,4	0,233

Coef.: Coeficiente de regresión. **SE:** Error estándar. Valores de hsCRP normalizados por logaritmo.

6. DISCUSIÓN

La PA es una patología caracterizada por la inflamación del periodonto apical producto de estímulos bacterianos, la que conduce a la destrucción del tejido circundante al periápice generando una ALEO (Garrido et al., 2019; Nair, 2004). Las ALEO se asocian como factor independiente con el aumento de los niveles locales y sistémicos de hsCRP (Bordagaray San Martín, 2013; Garrido et al., 2015, 2019). Por otra parte, se ha asociado el consumo moderado de alcohol a menores niveles séricos de hsCRP (Flores et al., 2007) y el consumo pesado de alcohol con aumento en el riesgo cardiovascular y de los niveles séricos de hsCRP (Alho et al., 2004; Mostofsky et al., 2016). Además, el consumo crónico de alcohol incrementa la respuesta local inflamatoria de la PA (Dal-Fabbro, Marques-de-Almeida, Cosme-Silva, Neto, et al., 2019). Este trabajo de investigación es el primero que evaluó la asociación entre el consumo de alcohol y los niveles séricos de hsCRP en individuos con PA.

En el presente estudio, el consumo de alcohol en individuos con PA no mostró asociación estadísticamente significativa con los niveles de hsCRP, así como tampoco se encontró correlación entre las variables niveles de hsCRP y consumo de alcohol (gramos). Los niveles de hsCRP tanto en consumidores como en no consumidores de alcohol se encuentran en línea con los resultados obtenidos previamente para individuos con ALEO (Garrido et al., 2019). Sin embargo, estos resultados son contrarios a la evidencia disponible en relación con su asociación con el consumo de alcohol. Si bien la evidencia y los estudios anteriores sobre la relación entre consumo de alcohol y niveles de hsCRP son variados, la tendencia en general muestra una asociación no lineal positiva o en forma de U para estos parámetros (Albert et al., 2003b; Imhof et al., 2001; Pai et al., 2006), y esto nos llevaría a esperar que en individuos con PA y consumo de alcohol estos valores estuviesen elevados respecto de los no consumidores con una relación sinérgica.

Este trabajo de investigación corresponde a un estudio piloto, el cual tuvo un número reducido de participantes y sólo se dicotomizó entre individuos con

consumo de alcohol y sin consumo de alcohol, debido a que en el grupo de consumo de alcohol no se obtuvo un espectro más amplio de gramos de alcohol que nos permitiera categorizar en consumo leve, moderado y pesado; la mayoría de los individuos presentaron consumo leve o moderado. De esta manera, existiría la posibilidad de que el consumo de alcohol, al ser en su mayoría leve o moderado, esté teniendo un efecto neutro, o incluso negativo sobre los niveles de hsCRP, por una parte, sobre la base del efecto protector que puede tener este patrón de consumo con respecto a los niveles de hsCRP (Albert et al., 2003b; Bell et al., 2017; Imhof et al., 2001; Levitan et al., 2005).

En nuestro estudio fueron excluidos individuos con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, enfermedades crónicas sistémicas, embarazadas, lactancia y enfermedad periodontal severa. El hábito tabáquico no fue un criterio de exclusión y además se encontró distribuido con una frecuencia mayor en el grupo de individuos con consumo de alcohol ($p=0,05$); Sin embargo, no se identificó un efecto confundente en nuestra muestra, sobre la base de los modelos de regresión crudos y ajustados. Según algunos reportes, el tabaquismo podría estar asociado con mayores niveles séricos de PCR (Fröhlich et al., 2003) y contribuir a contrarrestar el rol protector que tendría el consumo moderado de alcohol (Bell et al., 2017; Sierksma et al., 2002). El resto de los parámetros demográficos, antropológicos y clínicos presentaron una distribución balanceada entre los pacientes expuestos y no expuestos al consumo de alcohol.

Se ha reportado en la literatura que la actividad física se asocia inversamente con los niveles séricos de hsCRP al reducir el tejido adiposo (Loprinzi et al., 2013; Pitanga & Lessa, 2009; Plaisance & Grandjean, 2006). Sin embargo, un estudio reciente que distinguió según tipo de actividad física, asoció directamente los niveles de hsCRP con la actividad física del tipo ocupacional (Lee et al., 2021). Estos factores no fueron determinados en los individuos de nuestro estudio, y pudiesen estar actuando como confundentes. Otros factores que pueden también estar influenciando estos resultados son la depresión y el estrés psicológico. Ambas patologías han sido ampliamente asociadas con el aumento en los niveles séricos

de PCR (Elovainio et al., 2006; Mishra et al., 2018; Mohamed et al., 2020; Puustinen et al., 2011; Wium-Andersen et al., 2013). Si bien en nuestra investigación se excluyeron individuos con patología sistémica aguda o crónica, no se indagó sobre patologías de salud mental. Además, en Chile existe una amplia brecha en cuanto a acceso a salud mental, pudiendo esto generar que estas patologías no sean diagnosticadas y/o los individuos no estén al tanto de ellas (Benjamín Vicente et al., 2016). Chile es de los países con más carga de morbilidad para enfermedades psiquiátricas en el mundo (OMS, 2001b).

El consumo de alcohol tiene efectos sobre varios órganos, incluyendo el sistema inmune (Szabo & Saha, 2015). Sus consecuencias afectan casi todos los componentes del sistema inmune innato, pero su efecto específico sobre la respuesta de células de la inflamación depende del patrón de exposición al alcohol, es decir, si éste es agudo, conocido como “binge drinking” en inglés, que refiere a un tipo de consumo en el que se ingieren grandes cantidades de alcohol en un corto periodo de tiempo (Wechsler & Nelson, 2001); o si es crónico (Crews et al., 2006; Szabo & Saha, 2015). En Chile, el patrón principal de consumo de alcohol corresponde a binge drinking (Villalón C. & Cuellar, 2013). El consumo prolongado de alcohol tiene efectos proinflamatorios y podría ocurrir debido a que el etanol modula la liberación de citoquinas desde el tejido adiposo, el cual es una fuente importante de la producción basal de IL-6 y TNF- α (Yudkin et al., 1999), citoquinas que regulan el control transcripcional de la PCR (Bojalil et al., 2007; Pepys & Hirschfield, 2003). Por otra parte, diversos estudios han demostrado que el consumo agudo tiene efectos anti-inflamatorios e inhibe la producción de IL-6 por macrófagos (Goral et al., 2004; Nelson et al., 1989; Szabo et al., 1996; Verma et al., 1993). Esto podría explicar también los resultados de nuestro estudio, pues no conocemos el patrón de exposición que tuvieron los individuos al alcohol.

Al analizar la variable consumo de alcohol según riesgo cardiovascular (hsCRP ≥ 1 mg/L) no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los grupos de estudio. La evidencia con respecto a esto señala que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular al elevar los niveles de PCR (Alho

et al., 2004; Larsson et al., 2020; Latha & Chandrakala Shenoy, 2008). Sin embargo, otros estudios señalan que podría tener un efecto protector, principalmente en su patrón moderado de consumo, como el que observamos en nuestra población de estudio (Albert et al., 2003b; Bell et al., 2017; Hines & Rimm, 2001; Sierksma et al., 2002).

Dentro de las limitaciones que presentó este estudio, está el uso de una encuesta aplicada retrospectivamente (AUDIT-C) para la obtención de datos sobre el consumo de alcohol de los individuos que podrían estar influidos por sesgo de memoria (Choi et al., 2010), sesgo que es inherente a este tipo de diseño de estudio. Por otra parte, al ser este un cuestionario sobre hábitos nocivos, existe también la posibilidad de que la baja aceptabilidad social del consumo pesado de alcohol lleve a un subreporte de dichos datos (Theobald et al., 1999). Se sugiere realizar estudios a futuro que ajusten los sesgos y confundentes mencionados para obtener una asociación más robusta.

Este estudio provee una aproximación exploratoria respecto de la relación entre el alcohol y las consecuencias sistémicas de la patología de origen endodóntico, particularmente inflamación sistémica de bajo grado y riesgo cardiovascular subrogado por hsCRP. De acuerdo con los resultados, no se encontró asociación entre el consumo de alcohol y los niveles séricos de PCR en individuos con PA, por tanto no sería un factor confundente en la asociación entre ALEO e inflamación sistémica. Sin embargo, el alcohol se asoció al consumo de tabaco, el cual sí representa un factor de riesgo cardiovascular, y estudios recientes sostienen una relación con la prevalencia y severidad de las ALEO (Aminoshariae et al., 2020; López-López et al., 2012; Pinto et al., 2020). En conjunto, ambos hábitos presentan una alta prevalencia en Chile, representan un problema de salud pública y se relacionan con enfermedades crónicas no transmisibles (Bustos M et al., 2003).

7. CONCLUSIONES

De acuerdo a lo expuesto en este trabajo, es posible concluir que no se evidenció asociación entre el consumo de alcohol y los niveles de hsCRP en pacientes con PA.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAE. (2009). AAE Consensus Conference Recommended Diagnostic Terminology. *Journal of Endodontics*, 35(12), 1634–1634.
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.035>
- Adukauskiene, D., Čiginskiene, A., Adukauskaite, A., Pentiokiniene, D., Šlapikas, R., et al. (2016). Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. *Medicina (Lithuania)*, 52(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1016/j.medic.2015.12.001>
- Albert, M. A., Glynn, R. J., & Ridker, P. M. (2003a). Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000045669.16499.EC>
- Albert, M. A., Glynn, R. J., & Ridker, P. M. (2003b). Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*, 107(3), 443–447.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000045669.16499.EC>
- Alho, H., Sillanaukee, P., Kalela, A., Jaakkola, O., Laine, S., et al. (2004). Alcohol misuse increases serum antibodies to oxidized LDL and C-reactive protein. *Alcohol and Alcoholism*. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agh059>
- Alvarado, M. E., Garmendia, M. L., Acuña, G., Santis, R., & Arteaga, O. (2009). Validez y confiabilidad de la versión chilena del alcohol use disorders identification test (AUDIT). *Revista Medica de Chile*, 137(11), 1463–1468.
<https://doi.org/10.4067/s0034-98872009001100008>
- Aminoshariae, A., Kulild, J., & Gutmann, J. (2020). The association between smoking and periapical periodontitis: a systematic review. In *Clinical Oral Investigations* (Vol. 24, Issue 2, pp. 533–545). Springer.
<https://doi.org/10.1007/s00784-019-03094-6>
- Arab, J. P., Roblero, J. P., Altamirano, J., Bessone, F., Chaves Araujo, R., et al. (2019). Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). In *Annals of Hepatology* (Vol. 18, Issue 3, pp. 518–535). Elsevier Espana S.L.
<https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.04.005>
- Averina, M., Nilssen, O., Arkhipovsky, V. L., Kalinin, A. G., & Brox, J. (2006). C-

- reactive protein and alcohol consumption: Is there a U-shaped association? Results from a population-based study in Russia. The Arkhangelsk study. *Atherosclerosis*, 188(2), 309–315.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.007>
- Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., De, C., & Social, B. (2011). INTERVENCIÓN BREVE Para el Consumo de Riesgo y Perjudicial de Alcohol Un manual para la utilización en Atención Primaria. *Organización Mundial de La Salud*, 52.
http://www.who.int/substance_abuse/activities/en/BImanualSpanish.pdf
- Bansal, T., Pandey, A., D, D., & Asthana, A. K. (2014). C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, 8(7), ZE21.
</pmc/articles/PMC4149169/?report=abstract>
- Baumann, H., & Gauldie, J. (1994). The acute phase response. *Immunology Today*, 15(2), 74–80. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90137-6](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90137-6)
- Bell, S., Mehta, G., Moore, K., & Britton, A. (2017). Ten-year alcohol consumption typologies and trajectories of C-reactive protein, interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist over the following 12 years: a prospective cohort study. *Journal of Internal Medicine*, 281(1), 75–85. <https://doi.org/10.1111/joim.12544>
- Bojalil, R., Jefe, P., Amezcua-Guerra, L. M., Springall Del Villar, R., & Parra, R. B. (2007). *Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda* (Vol. 77). www.archcardiolmex.org.mx
- Bordagaray San Martín, M. (2013). *Proteína C reactiva en lesiones apicales de origen endodóntico* [Universidad de Chile].
<http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/117404>
- Botta, G. A., Arzese, A., Minisini, R., & Trani, G. (1994). Role of structural and extracellular virulence factors in gram-negative anaerobic bacteria. *Clinical Infectious Diseases*, 18, S260–S264.
https://doi.org/10.1093/clinids/18.Supplement_4.S260
- Boucher, N. E., Hanrahan, J. J., & Kihara, F. Y. (1967). Occurrence of C-Reactive Protein in Oral Disease. *Journal of Dental Research*, 46(3), 624.
<https://doi.org/10.1177/00220345670460033001>
- Bustos M, P., Amigo C, H., Arteaga LI, A., Acosta B, A. M., & Rona, R. J. (2003).

- Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos jóvenes. *Revista Medica de Chile*, 131(9), 973–980. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872003000900002>
- Cheung, R. C. Y., Gray, C., Boyde, A., & Jones, S. J. (1995). Effects of ethanol on bone cells in vitro resulting in increased resorption. *Bone*, 16(1), 143–147. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)80025-L](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)80025-L)
- Choi, B., Granero, R., & Pak, A. (2010). Catálogo de sesgos o errores en cuestionarios sobre salud. *Rev Costarr Salud Pública*, 19(2), 106–118. www.amnet.info
- Costa, T. H. R., Neto, J. A. D. F., De Oliveira, A. E. F., Maia, M. D. F. L. E., & De Almeida, A. L. (2014). Association between chronic apical periodontitis and coronary artery disease. *Journal of Endodontics*, 40(2), 164–167. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.10.026>
- Crews, F. T., Bechara, R., Brown, L. A., Guidot, D. M., Mandrekar, P., et al. (2006). Cytokines and alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(4), 720–730. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00084.x>
- Dal-Fabbro, R., Marques-de-Almeida, M., Cosme-Silva, L., Ervolino, E., Cintra, L. T. A., et al. (2019). Chronic alcohol consumption increases inflammation and osteoclastogenesis in apical periodontitis. *International Endodontic Journal*, 52(3), 329–336. <https://doi.org/10.1111/iej.13014>
- Dal-Fabbro, R., Marques-de-Almeida, M., Cosme-Silva, L., Neto, A. H. C., Salzedas, L. M. P., et al. (2019). Chronic alcohol consumption changes blood marker profile and bone density in rats with apical periodontitis. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. <https://doi.org/10.1111/jicd.12418>
- Dawson, D. A. (2011). Defining risk drinking. *Alcohol Research and Health*, 34(2), 144–156. [/pmc/articles/PMC3860565/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21481414/)
- Elovainio, M., Keltikangas-Järvinen, L., Pulkki-Råback, L., Kivimäki, M., Puttonen, S., et al. (2006). Depressive symptoms and C-reactive protein: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychological Medicine*, 36(6), 797–805. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007574>
- Flores, M., Barquera, S., Carrión, C., Rojas, R., Villalpando, S., et al. (2007). Concentraciones de proteína C reactiva en adultos mexicanos: Alta

- prevalencia de un factor de riesgo cardiovascular. *Salud Publica de Mexico*, 49(SUPPL. 3). <https://doi.org/10.1590/s0036-36342007000900006>
- Fröhlich, M., Sund, M., Löwel, H., Imhof, A., Hoffmeister, A., et al. (2003). Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men: Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg survey 1994/95). *European Heart Journal*, 24(14), 1365–1372. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00260-4](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00260-4)
- García-Rubio, A., Bujaldón-Daza, A. L., & Rodríguez-Archilla, A. (2015). Lesiones periapicales. Diagnóstico y tratamiento. *Avances En Odontoestomatología*, 31(1), 31–42. <https://doi.org/10.4321/S0213-12852015000100005>
- García, C. C., Sempere, F. V., Diago, M. P., & Bowen, E. M. (2007). The post-endodontic periapical lesion: histologic and etiopathogenic aspects. In *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* (Vol. 12, Issue 8).
- Garrido, M., Cárdenas, A. M., Astorga, J., Quinlan, F., Valdés, M., et al. (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>
- Garrido, M., Dezerega, A., Bordagaray, M. J., Reyes, M., Vernal, R., et al. (2015). C-reactive protein expression is up-regulated in apical lesions of endodontic origin in association with interleukin-6. *Journal of Endodontics*, 41(4), 464–469. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.12.021>
- Goral, J., Choudhry, M. A., & Kovacs, E. J. (2004). Acute ethanol exposure inhibits macrophage IL-6 production: role of p38 and ERK1/2 MAPK. *Journal of Leukocyte Biology*, 75(3), 553–559. <https://doi.org/10.1189/jlb.0703350>
- Gruys, E., Toussaint, M. J. M., Niewold, T. A., & Koopmans, S. J. (2005). Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University: Science*, 6 B(11), 1045–1056. <https://doi.org/10.1631/jzus.2005.B1045>
- Gutiérrez Pérez, J. L., Perea Pérez, J., Romero, M., Ruiz, R., Girón González, J., et al. (2004). *Medicina y Patología Oral / Oral Medicine and Pathology Infecciones orofaciales / Orofacial infections Infecciones orofaciales de origen odontogénico*.
- 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>
- Hernández-Caldera, A., Vernal, R., Paredes, R., Veloso-Matta, P., Astorga, J., et al. (2018). Human periodontal ligament fibroblasts synthesize C-reactive protein and Th-related cytokines in response to interleukin (IL)-6 trans-signalling. *International Endodontic Journal*. <https://doi.org/10.1111/iej.12872>
- Hines, L. M., & Rimm, E. B. (2001). Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. *Postgraduate Medical Journal*, 77(914), 747–752. <https://doi.org/10.1136/pgmj.77.914.747>
- Huamán-Chipana, P., Cortés-Sylvester, M. F., & Hernández, M. (2015). Evaluación de lesiones periapicales de origen endodóntico mediante tomografía computada Cone Beam. *Ciencias Clínicas*, 16(1), 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.cc.2016.01.002>
- Imhof, A., Froehlich, M., Brenner, H., Boeing, H., Pepys, M. B., et al. (2001). Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04170-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04170-2)
- Jansson, L. (2008). Association between alcohol consumption and dental health. *Journal of Clinical Periodontology*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01210.x>
- Larsson, S. C., Burgess, S., Mason, A. M., & Michaëlsson, K. (2020). Alcohol Consumption and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, 13, 2814. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002814>
- Latha, R., & Chandrakala Shenoy, K. (2008). Relationship between hs-CRP and cardiac efficiency in chronic alcoholics. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 23(3), 283–285. <https://doi.org/10.1007/s12291-008-0063-x>
- Lee, J., Kim, H. R., Jang, T. W., Lee, D. W., Lee, Y. M., et al. (2021). Occupational physical activity, not leisure-time physical activity, is associated with increased high-sensitivity C reactive protein levels. *Occupational and Environmental Medicine*, 78(2), 86–91. <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106753>
- León, P., Ilabaca, M., Alcota, M., & González, F. (2011). Frecuencia de

- periodontitis apical en tratamientos endodónticos de pregrado. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 4(3), 126–129.
<https://doi.org/10.4067/s0719-01072011000300009>
- Levitan, E. B., Ridker, P. M., Manson, J. A. E., Stampfer, M. J., Buring, J. E., et al. (2005). Association between consumption of beer, wine, and liquor and plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in women aged 39 to 89 years. *American Journal of Cardiology*, 96(1), 83–88.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.03.031>
- López-López, J., Jané-Salas, E., Martín-González, J., Castellanos-Cosano, L., Llamas-Carreras, J. M., et al. (2012). Tobacco smoking and radiographic periapical status: A retrospective case-control study. *Journal of Endodontics*, 38(5), 584–588. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.02.011>
- Loprinzi, P., Cardinal, B., Crespo, C., Brodowicz, G., Andersen, R., et al. (2013). Objectively measured physical activity and C-reactive protein: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 23(2), 164–170.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01356.x>
- Love, R. M., & Jenkinson, H. F. (2002). Invasion of dentinal tubules by oral bacteria. In *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* (Vol. 13, Issue 2, pp. 171–183). <https://doi.org/10.1177/154411130201300207>
- Manolagas, S. C. (1995). Role of cytokines in bone resorption. *Bone*, 17(2 SUPPL. 1), S63–S67. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00180-L](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00180-L)
- Martin, F. E., Nadkarni, M. A., Jacques, N. A., & Hunter, N. (2002). Quantitative microbiological study of human carious dentine by culture and real-time PCR: Association of anaerobes with histopathological changes in chronic pulpitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(5), 1698–1704.
<https://doi.org/10.1128/JCM.40.5.1698-1704.2002>
- Matsuzaki, E. (2016). *Immunopathology of Apical Periodontitis and Refractory Cases*. <https://doi.org/10.4172/2157-7552.1000184>
- Minczykowski, A., Woszczyk, M., Szczepanik, A., Lewandowski, L., & Wysocki, H. (2001). Hydrogen peroxide and superoxide anion production by polymorphonuclear neutrophils in patients with chronic periapical granuloma,

- before and after surgical treatment. *Clinical Oral Investigations*, 5(1), 6–10.
<https://doi.org/10.1007/s007840000095>
- MINSAL. (2011). *Intervenciones breves para reducir el consumo de alcohol de riesgo*. https://www.enfermeriaaps.com/portal/?wpfb_dl=3822
- MINSAL. (2017a). *Encuesta Nacional de Salud 2016-2017*. Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública. http://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
- MINSAL. (2017b). *Prevalencia del consumo de alcohol en Chile*.
https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/12/2019.12.27_Prevalencia-de-trastornos-por-consumo-de-alcohol.pdf
- Mishra, D., Sardesai, U., & Razdan, R. (2018). C-reactive protein level in late-onset depression: A case-control study. *Indian Journal of Psychiatry*, 60(4), 467–471. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_127_17
- Mohamed, A. E., El-Latif, R. R. A., Youssef, A. M., & Ibrahim, A. S. (2020). C-reactive protein and clinical subtypes of major depressive disorder at Zagazig University Hospitals. *Middle East Current Psychiatry*, 27(1), 1–7.
<https://doi.org/10.1186/s43045-020-00038-9>
- Mostofsky, E., Chahal, H. S., Mukamal, K. J., Rimm, E. B., & Mittleman, M. A. (2016). Alcohol and immediate risk of cardiovascular events. *Circulation*, 133(10), 979–987. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019743>
- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet*, 349(9063), 1436–1442. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07495-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07495-8)
- Nair, P. N. R. (1997). Apical periodontitis: A dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontology 2000*, 13(1), 121–148.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00098.x>
- Nair, P. N. R. (2004). Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. In *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* (Vol. 15, Issue 6, pp. 348–381). <https://doi.org/10.1177/154411130401500604>
- Narayanan, L. I., & Vaishnavi, C. (2010). Endodontic microbiology. *Journal of*

- Conservative Dentistry*, 13(4), 233. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.73386>
- Nelson, S., Bagby, G. J., Bainton, B. G., & Summer, W. R. (1989). The effects of acute and chronic alcoholism on tumor necrosis factor and the inflammatory response. *Journal of Infectious Diseases*, 160(3), 422–429.
<https://doi.org/10.1093/infdis/160.3.422>
- Oliveira, A., Rodríguez-Artalejo, F., & Lopes, C. (2010). Alcohol intake and systemic markers of inflammation-Shape of the association according to sex and body mass index. *Alcohol and Alcoholism*.
<https://doi.org/10.1093/alcalc/agp092>
- OMS. (2001a). *Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol: Pautas para su utilización en Atención Primaria*.
- OMS. (2001b). *The World Health Report 2001: Mental Health : New Understanding, New Hope* .
https://books.google.cl/books?hl=es&lr=&id=GQEdA-VFSIgc&oi=fnd&pg=PP11&ots=d2RzTJglvz&sig=_hHBFVBC5fmLA-Mlhnypc6XfCA8&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- OPS. (2018). *Informe sobre la situación mundial del alcohol y la salud 2018*.
https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
- Pai, J. K., Hankinson, S. E., Thadhani, R., Rifai, N., Pischon, T., et al. (2006). Moderate alcohol consumption and lower levels of inflammatory markers in US men and women. *Atherosclerosis*, 186(1), 113–120.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.037>
- Peñaloza, T. Y. M., & Guerrero, C. C. G. (2015). *GUÍA DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO PARA PATOLOGÍAS PULPARES Y PERIAPICALES. VERSIÓN ADAPTADA Y ACTUALIZADA DEL “CONSENSUS CONFERENCE RECOMMENDED DIAGNOSTIC TERMINOLOGY”* (Vol. 26, Issue 2).
- Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805–1812.
<https://doi.org/10.1172/jci18921>
- Pinto, K. P., Ferreira, C. M., Maia, L. C., Sassone, L. M., Fidalgo, T. K. S., et al. (2020). Does tobacco smoking predispose to apical periodontitis and endodontic treatment need? A systematic review and meta-analysis. In

- International Endodontic Journal* (Vol. 53, Issue 8, pp. 1068–1083). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/iej.13316>
- Pitanga, F., & Lessa, I. (2009). Association between leisure-time physical activity and C-reactive protein levels in adults, in the City of Salvador, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 92(4), 285–288. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000400009>
- Plaisance, E. P., & Grandjean, P. W. (2006). Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. In *Sports Medicine* (Vol. 36, Issue 5, pp. 443–458). Sports Med. <https://doi.org/10.2165/00007256-200636050-00006>
- Puustinen, P. J., Koponen, H., Kautiainen, H., Mäntyselkä, P., & Vanhala, M. (2011). Psychological distress and C-reactive protein: Do health behaviours and pathophysiological factors modify the association? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(4), 277–284. <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0134-x>
- Ramadori, G., & Christ, B. (1999). Cytokines and the hepatic acute-phase response. In *Seminars in Liver Disease* (Vol. 19, Issue 2, pp. 141–156). Thieme Medical Publishers, Inc. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007106>
- Raum, E., Gebhardt, K., Buchner, M., Schiltenswolf, M., & Brenner, H. (2007). Long-term and short-term alcohol consumption and levels of C-reactive protein. *International Journal of Cardiology*, 121(2), 224–226. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.08.104>
- Richardson, C., & Emery, P. (1996). Laboratory markers of disease activity. *The Journal of Rheumatology. Supplement*, 44, 23–30.
- Ridker, P. M. (2003a). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. In *Circulation* (Vol. 107, Issue 3, pp. 363–369). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000053730.47739.3C>
- Ridker, P. M. (2003b). C-Reactive Protein. *Circulation*, 108(12), 1–6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000093381.57779.67>
- Ruiz, P. Á., Fernandes Batista De Amorim, R., Antonio Gordón-Núñez, M., Batista De Souza, L., & Andrade De Carvalho, R. (2004). *Mecanismos inmunológicos involucrados en la patogénesis de los quistes periapicales: Una revisión de los aspectos actuales: Vol. LXI* (Issue 2). www.patologiaoral.com.br

- SENDA-MINSAL. (2016). *El consumo de alcohol en Chile: Situación Epidemiológica*. Gobierno De Chile. https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/media/estudios/otrosSENDA/2016_Consumo_Alcohol_Chile.pdf
- Sierksma, A., van der Gaag, M. S., Klufft, C., & Hendriks, H. F. J. (2002). Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *European Journal of Clinical Nutrition*, *56*(11), 1130–1136. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601459>
- Stashenko, P. (1990). The role of immune cytokines in the pathogenesis of periapical lesions. *Dental Traumatology*, *6*(3), 89–96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1990.tb00400.x>
- Stockwell, T., Chikritzhs, T., Holder, H., Single, E., Elena, M., et al. (2000). International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Harm. *World Health Organization*, 1–193. https://doi.org/10.1007/SpringerReference_301104
- Szabo, G., Mandrekar, P., Girouard, L., & Catalane, D. (1996). Regulation of human monocyte functions by acute ethanol treatment: Decreased tumor necrosis factor α , interleukin-1 β and elevated interleukin- 10, and transforming growth factor- β production. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *20*(5), 900–907. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb05269.x>
- Szabo, G., & Saha, B. (2015). Alcohol's effect on host defense. In *Alcohol Research: Current Reviews* (Vol. 37, Issue 2, p. 159). National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). [/pmc/articles/PMC4590613/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264590613/)
- Theobald, H., Engfeldt, P., Olov Bygren, L., & Carstensen, J. (1999). Validity of two questions on alcohol use in a health survey questionnaire. *Scandinavian Journal of Public Health*, *27*(1), 73–77. <https://doi.org/10.1177/14034948990270010501>
- Valencia Martín, J. L., José González, M., & Galán, I. (2014). ASPECTOS METODOLÓGICOS EN LA MEDICIÓN DEL CONSUMO DE ALCOHOL: LA IMPORTANCIA DE LOS PATRONES DE CONSUMO . In *Rev Esp Salud Pública* (Vol. 88). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social.
- Verma, B. K., Fogarasi, M., & Szabo, G. (1993). Down-regulation of tumor necrosis

factor α activity by acute ethanol treatment in human peripheral blood monocytes. *Journal of Clinical Immunology*, 13(1), 8–22.

<https://doi.org/10.1007/BF00920631>

Vicente, Benjamin, Kohn, R., Rioseco, P., Saldivia, S., Baker, C., et al. (2004).

Population prevalence of psychiatric disorders in Chile: 6-Month and 1-month rates. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 184, Issue APR., pp. 299–305). Br J Psychiatry. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.4.299>

Vicente, Benjamín, Saldivia, S., & Pihán, R. (2016). Prevalencias y brechas hoy; salud mental mañana. *Acta Bioethica*, 22(1), 51–61.

<https://doi.org/10.4067/S1726-569X2016000100006>

Villalón C., M., & Cuellar, C. (2013). Adolescentes y consumo nocivo de alcohol.

Chile 2009: Mirando a las políticas públicas. *Revista Medica de Chile*, 141(5), 644–651. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872013000500013>

Volpato, S., Pahor, M., Ferrucci, L., Simonsick, E. M., Guralnik, J. M., et al. (2004).

Relationship of Alcohol Intake With Inflammatory Markers and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Well-Functioning Older Adults The Health, Aging, and Body Composition Study. *Circulation*, 109, 607–612.

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109503.13955.00>

Wechsler, H., & Nelson, T. F. (2001). Binge drinking and the american college

student: What's five Drinks? In *Psychology of Addictive Behaviors* (Vol. 15, Issue 4, pp. 287–291). <https://doi.org/10.1037/0893-164X.15.4.287>

Wium-Andersen, M. K., Ørsted, D. D., Nielsen, S. F., & Nordestgaard, B. G.

(2013). Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73131 individuals. *JAMA Psychiatry*, 70(2), 176–184.

<https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.102>

Yudkin, J. S., Stehouwer, C. D. A., Emeis, J. J., & Coppack, S. W. (1999). C-

reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(4), 972–978. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.19.4.972>

9. ANEXOS

Anexo 1. Ficha clínica

ANEXO 1. FICHA CLÍNICA

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



29-07-2020

Anexo 2. Formulario de consentimiento informado

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO: **Voluntarios donantes de sangre grupo PA (casos)**

TÍTULO DEL PROYECTO

Nombre del Investigador: Emma Marcela Hernández Ríos.
Institución: Facultad de Odontología Universidad de Chile
Teléfono(s): +569 63424263; 29781808
Servicio o Departamento: Patología y Medicina Orla
Información del patrocinador Universidad de Chile, Flavio Salazar.

Invitación a participar: Le estamos invitando a participar en el proyecto de investigación "Detección de la translocación del ADN bacteriano oral por monocitos circulantes como impulsores de la inflamación sistémica de bajo grado en la periodontitis apical", debido a que usted cumple con los criterios de elegibilidad.

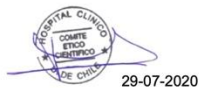
Antes de tomar la decisión de participar lea atentamente este documento.

Introducción: La periodontitis apical es una enfermedad que se produce por infección dentaria y solo puede ser resuelta mediante el tratamiento de canal o la extracción del diente afectado. Además, la presencia de esta infección podría afectar la salud general. En este estudio evaluaremos el perfil de bacterias que causan la enfermedad y la respuesta inflamatoria en la lesión dentaria y en la circulación general. Para esto, el estudio incluirá la participación de voluntarios con esta infección dental y sin ella (sanos), haremos una evaluación clínica y radiográfica por especialistas, tomaremos muestras del diente infectado y de sangre, y realizaremos el tratamiento de canal indicado. El estudio no involucra intervención alguna más allá de realizar el tratamiento dental indicado, por lo tanto no implica riesgo para los participantes.

Objetivos: Caracterizar el perfil de las bacterias y la respuesta inflamatoria en los dientes y en la sangre de los pacientes con periodontitis apical y voluntarios sanos o controles. El estudio incluirá a un número total de 62 sujetos en la Clínica Odontológica de la Facultad de Odontología Universidad de Chile, donde serán atendidos.

Procedimientos: Si Ud. acepta participar, será sometido (a) a los siguientes procedimientos durante la primera visita:

Entrevista, examen clínico y radiográfico, limpieza dental, muestra de placa bacteriana y extracción de sangre de su brazo en ayuna (50 ml). Posteriormente, y **solo si tiene infección dentaria** (periodontitis apical) se le realizará el tratamiento de canal indicado, se le tomará una muestra del canal y se le citará a dos controles posteriores, 1 mes y a los 6 meses, en los que se le evaluará clínica y radiográficamente, y se obtendrá una nueva muestra de sangre (una por cada control). Sus muestras serán utilizadas para determinar la presencia de bacterias y



respuesta inflamatoria, incluido el examen de laboratorio clínico niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad en sangre.

Riesgos: La toma de muestras no conllevará riesgos para Ud. Además se le realizará el tratamiento indicado para su infección dentaria. Durante la extracción de sangre, usted podría experimentar ligeras molestias, tales como dolor leve, mareos o sensación de debilidad general. En el caso de las muestras de placa bacteriana y canal radicular, no existen riesgos ni molestias propias de la obtención de muestra. El tratamiento de canal puede ocasionar inicialmente sensibilidad en el diente tratado. Cualquier otro efecto que Ud. considera que puede derivarse de la toma de muestras o del tratamiento de canal, deberá comunicarlo a la Dra. Marcela Hernández Ríos en el teléfono +569 63424263.

Costos: Los exámenes clínico-radiográficos, insumos y tratamiento de canal serán aportados por los investigadores (Proyecto FONDECYT 1200098) sin costo alguno para Ud. durante el desarrollo de este proyecto. Todos los exámenes o prestaciones que sean necesarios para el estudio o tratamiento habitual de su enfermedad serán financiados por el estudio. Su participación no le representará gastos adicionales.

Beneficios: Además del beneficio que este estudio significará para el progreso del conocimiento y el mejor tratamiento de futuros pacientes, su participación en este estudio le traerá los siguientes beneficios: Diagnóstico clínico y radiográfico dental, limpieza dentaria y tratamiento de infección dental sin costo. Adicionalmente podrá conocer los resultados del análisis de sus niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad sin costo.

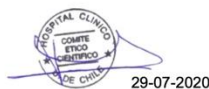
Alternativas: Si Ud. decide no participar en esta investigación recibirá la evaluación y tratamiento que se aplica habitualmente en forma particular y con los costos normalmente asociados.

Compensación: Ud. no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio. Sin embargo, debido al requerimiento de ayuna, se le otorgará una colación inmediatamente después de haber donado sangre y en cada ocasión que lo haga.

Confidencialidad: Toda la información derivada de su participación en este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, lo que incluye el acceso de los investigadores o agencias supervisoras de la investigación. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima.

Información adicional: Ud. o su médico tratante serán informados si durante el desarrollo de este estudio surgen nuevos conocimientos o complicaciones que puedan afectar su voluntad de continuar participando en la investigación.

Voluntariedad y Revocación: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y se puede retirar en cualquier momento comunicándolo al investigador (mediante un formulario de revocación del consentimiento opcional) y a su médico tratante, sin que ello signifique



sanciones o pérdida de beneficios en nuestra institución o modificaciones en el tratamiento habitual de su enfermedad. De igual manera su médico tratante o el investigador podrán determinar su retiro del estudio si consideran que esa decisión va en su beneficio.

Complicaciones: En el improbable caso de que Ud. presente complicaciones directamente dependientes de la toma de muestras o el tratamiento de canal, que incluyen dolor, reagudización del cuadro y falta de respuesta positiva al tratamiento. En caso de ocurrir, Ud. recibirá el tratamiento odontológico completo de dicha complicación, financiado por el equipo de investigación, y sin costo alguno para Ud. o su sistema previsional. Esto no incluye las complicaciones propias de su enfermedad y de su curso natural.

Derechos del participante: Usted recibirá una copia de este documento firmado. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con:

Investigador: Marcela Hernández Ríos. Teléfonos: Dra M. Hernández.(+569 63424263). Sra. Bernarda Parada (+569 99699428)

Otros Derechos del participante

En caso de duda sobre sus derechos comunicarse con el Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico Universidad de Chile, Teléfono: 229789008, Email: comiteetica@hcuch.cl, ubicado en Santos Dumont N° 999, 4 Piso Sector D, Comuna de Independencia, Santiago.

Conclusión:

Después de haber leído y comprendido la información de este documento, de haber podido aclarar todas mis dudas, entiendo que me puedo retirar cuando lo desee. Otorgo mi consentimiento libre, informado y voluntario para participar en el proyecto "FONDECYT 1200098"

Nombre del sujeto
Run.

Firma

Fecha y Hora

Nombre del Investigador
Run.

Firma

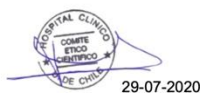
Fecha y Hora

Nombre del Director o Delegado
Run.

Firma

Fecha y Hora

Si se trata de un sujeto iletrado, no vidente u otra situación, registrar nombre del sujeto y de su apoderado (Testigo).



Nombre del Testigo
Run.

Firma

Fecha y Hora



Anexo 3. Cuestionario AUDIT-C

Preguntas	0	1	2	3	4
1. ¿Con cuanta frecuencia toma una bebida que contiene alcohol?	Nunca	Una vez al mes o menos	2 - 4 veces al mes	2 - 3 veces a la semana	4 o más veces por semana
2. ¿Cuántas bebidas con alcohol toma en un día típico en que bebe?	1 ó 2	3 ó 4	5 ó 6	7 ó 9	10 o más
3. ¿Con cuánta frecuencia toma seis o más bebidas en una sola ocasión?	Nunca	Menos de una vez al mes	Una vez al mes	Una vez por semana	A diario o casi diario