



NIVELES DE BIOMARCADORES
PROINFLAMATORIOS Y
OSTEODESTRUCTIVOS EN EL FLUIDO
CREVICULAR GINGIVAL DE
PACIENTES PERIODONTALMENTE
COMPROMETIDOS DURANTE EL
TRATAMIENTO DE ORTODONCIA

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN ESTOMATOLOGÍA

SILVIA TORREJON PONTE

LIMA-PERÚ

2021

ASESOR:

Mg. Esp. Carlos Yuri Liñan Duran.

CO ASESORES:

Dr. Rolando Marcelo Vernal Astudillo.

Dr. Emilio Alfredo Cafferata Chea.

Dr. Cristian Navarrete Contreras.

JURADO DE TESIS

MG. ORLANDO TUESTA DA CRUZ

PRESIDENTE

MG. LILIAN TERESA MALAGA FIGUEROA

VOCAL

MG. CARLOS VLADIMIR ESPINOZA MONTES

SECRETARIO

DEDICATORIA

Con amor, a mi familia por ser la fuerza e inspiración en mi vida. Gracias por su cariño, apoyo incondicional y darme las herramientas para seguir avanzando en esta linda carrera.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por guiarme y acompañarme en este reto especial en mi vida.

A mi asesor, Mg. Carlos Liñan por el cariño y apoyo en todo el proceso de esta investigación, y seguir compartiendo sus conocimientos basados siempre en evidencia en la residencia en Ortodoncia.

A mis co asesores: Dr. Rolando Vernal Astudillo, Dr. Emilio Cafferata Chea y Dr. Cristian Navarrete Contreras por su valiosa ayuda, confianza y apoyo incondicional en la ejecución de esta investigación.

NIVELES DE BIOMARCADORES PROINFLAMATORIOS Y OSTEODESTRUCTIVOS EN EL FLUIDO CREVICULAR GINGIVAL DE PACIENTES PERIODONTALMENTE COMPROMETIDOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE ORTODONCIA

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.uchile.cl Fuente de Internet	3%
2	www.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	3%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
4	doku.pub Fuente de Internet	1%
5	eprints.ucm.es Fuente de Internet	1%
6	www.spch.cl Fuente de Internet	1%
7	pt.scribd.com Fuente de Internet	1%
8	tesis.luz.edu.ve Fuente de Internet	1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

I.INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	4
II.1 Objetivo general	4
II.2 Objetivos específicos	4
III.MATERIALES Y MÉTODOS	6
III.1 Diseño del estudio	6
III.2 Muestra	6
III.3 Criterios de selección	7
III.4 Definición operacional de variables	8
III.5 Técnicas y procedimientos	9
IV. ASPÉCTOS ÉTICOS	13
V. PLAN DE ANÁLISIS	14
VI. RESULTADOS	14
VII. DISCUSIÓN	18
VIII. CONCLUSIONES	25
FIGURAS	27
TABLAS	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

RESUMEN

ANTECEDENTES: Los pacientes con periodontitis que sufren de migración patológica de los dientes, necesitan un tratamiento que controle la periodontitis y devuelva una posición adecuada de los dientes. El análisis de biomarcadores relacionados al desarrollo de la periodontitis puede reflejar molecularmente los cambios estructurales que ocurren en los dientes con soporte periodontal reducido bajo fuerzas ortodóncicas. El objetivo del presente estudio fue cuantificar los niveles de IL-6, IL-17A, MMP-8, RANKL y OPG en el fluido gingival crevicular (FCG) de pacientes periodontalmente comprometidos, sometidos a tratamiento de ortodoncia.

METODOLOGÍA: Se analizaron muestras de FCG de pacientes con periodontitis severa controlada, sometidos a un tratamiento de ortodoncia. Las muestras se tomaron: Antes del tratamiento de periodontitis, antes del tratamiento de ortodoncia, y entre 1 semana y 24 meses de haber iniciado el tratamiento. Luego, se cuantificaron los niveles de IL-6, IL-17A, MMP-8, RANKL y OPG presentes en el FGC mediante ELISA.

RESULTADOS: Los niveles de IL-6, IL-17A, MMP-8, RANKL y OPG detectados no variaron entre los diferentes tiempos de evaluación del tratamiento de ortodoncia. Durante el tratamiento ortodóncico, la relación RANKL: OPG y los niveles de MMP-8 fueron menores en todos los tiempos analizados en comparación con los previos al tratamiento periodontal. Por el contrario, los niveles de OPG fueron más altos durante el tratamiento de ortodoncia que la periodontitis.

CONCLUSIÓN: Los niveles de los biomarcadores no variaron durante el tratamiento de ortodoncia y estos fueron menores que los detectados durante la periodontitis. El tratamiento de ortodoncia no conlleva a cambios clínicos que afecten negativamente sobre el periodonto.

PALABRAS CLAVES: Periodontitis; Movimientos Ortodóncicos; RANKL; OPG; IL-6; IL-17A; MMP-8.

ABSTRACT

BACKGROUND: Patients affected by periodontitis with pathologic migration of teeth need a treatment that controls periodontitis and returns teeth to an ideal position. The analysis of biomarkers related to the development of periodontitis can molecularly reflect the structural changes that occur teeth with reduced periodontium under orthodontic forces. The objective of the present study was to quantify the levels of IL-6, IL-17A, MMP-8, RANKL and OPG in the gingival crevicular fluid (GCF) of periodontitis-affected patients under orthodontic treatment.

METHODS: GCF samples from periodontitis-affected patients under orthodontic treatment were analyzed. The samples were taken: Before periodontitis treatment, before orthodontic treatment, and between 1 week and 24 months after having started the orthodontic treatment. Then, the levels of IL-6, IL-17A, MMP-8, RANKL and OPG in the GCF were analyzed by ELISA.

RESULTS: The detected levels of IL-6, IL-17A, MMP-8, RANKL and OPG did not significantly vary along the different evaluation time points. During orthodontic treatment, the RANKL:OPG relation and the MMP-8 levels were lower in all the time points, when compared with the ones analyzed before the periodontitis treatment. On the contrary, OPG levels were higher during the orthodontic treatment in comparison with before periodontitis treatment.

CONCLUSION: The biomarkers' levels did not vary during orthodontic treatment and these were lower than the levels detected during periodontitis. The orthodontic treatment did not lead to deleterious changes within the periodontium.

KEYWORDS: Periodontitis; orthodontics; RANKL; OPG;
IL-6; IL-17A; MMP-8.

I.INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales y la caries dental son las enfermedades orales más prevalentes a nivel mundial, y también son las principales causas de pérdida de dientes. La periodontitis, se caracteriza por la inflamación crónica y la destrucción progresiva de los tejidos periodontales y, en los casos más severos, a la pérdida de los dientes.¹⁻³ Ésta disminución de soporte periodontal puede provocar el desplazamiento patológico de los dientes, pudiendo producir alteraciones oclusales, diastemas y rotaciones, inclinaciones o extrusiones de uno o más dientes.^{4,5} La migración dental patológica es una complicación común de la periodontitis severa, se define como un cambio en la posición del diente, que ocurre cuando hay una alteración de las fuerzas que mantienen los dientes en una relación normal y, a menudo, es una motivación frecuente para la búsqueda de tratamiento odontológico;⁶ no obstante, el tratamiento integral de los pacientes periodontalmente comprometidos requieren un manejo periodontal y ortodóncico coordinado.^{6,7}

El tratamiento de ortodoncia busca corregir la maloclusión y mejorar la función masticatoria y estética dentofacial del paciente a través del movimiento de los dientes dentro del complejo dentoalveolar, mediante el uso de fuerzas leves continuas por periodos de tiempo determinados.⁸ Sin embargo, el éxito de dicho tratamiento en pacientes con soporte periodontal disminuido se ve comprometido a una mayor susceptibilidad al desarrollo de efectos deletéreos sobre el periodonto, como la pérdida de inserción clínica y la formación de defectos óseos.^{9,10} A pesar de ello, distintos estudios han reportado tratamientos ortodóncicos exitosos en

pacientes con periodontitis severa, evidenciando mejoras en el nivel de inserción clínica y sin reincidencia,^{4,11} siendo beneficioso para los tejidos periodontales, la función masticatoria y estética del paciente.^{9,12,13}

Actualmente, el análisis de los diversos componentes moleculares del fluido crevicular gingival (FCG) se ha convertido en una herramienta útil para la evaluación no invasiva de la respuesta del hospedero y; por lo tanto, se ha empleado para la evaluación periodontal durante el tratamiento de ortodoncia.¹⁴⁻¹⁶ En efecto, la medición de biomarcadores, que es rápida y fácil de realizar, podría ser una herramienta de utilidad clínica para la evaluación molecular específica del sitio de la terapia de ortodoncia, pudiendo ver reflejados los cambios en el periodonto en el FCG de los dientes en movimiento; de tal manera, las consecuencias potencialmente perjudiciales en los tejidos periodontales causadas por los movimientos de ortodoncia podrían predecirse antes de su manifestación clínica.

Un biomarcador ideal debe ser específico y sensible a las condiciones biológicas y cambios en los tejidos periodontales y su relación en respuesta a la magnitud y duración de las fuerzas ortodóncicas.¹⁷⁻¹⁹ En este contexto, se han detectado niveles aumentados de interleuquina (IL)-1 e IL-8; así como, de los glicosaminoglicanos, hialuronano y sulfato de condroitina, en el FCG tomado de la superficie del diente hacia la zona que se dirigió el movimiento de ortodoncia, en consecuencia a la inflamación alrededor de los dientes tratados.^{20,21} Del mismo modo, se detectó un aumento en los niveles del ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL), asociado a la osteoclastogénesis y a la consecuente resorción ósea;²² así

como, una disminución en los niveles de osteoprotegerina (OPG), asociada a la inhibición de la resorción ósea, en los sitios periodontales de compresión durante los movimientos de ortodoncia, pudiendo reflejar la remodelación activa del hueso alveolar.¹⁵ Por otro lado, no se detectaron cambios significativos en FCG en los niveles de diversas metaloproteinasas de matriz (MMP) cuando se aplicaron fuerzas de ortodoncia de baja intensidad en dientes con soporte periodontal reducido, lo que puede sugerir la ausencia de cambios perjudiciales en el periodonto durante el tratamiento de ortodoncia, al menos en los tejidos blandos.¹⁴ Sin embargo, el análisis por separado de los biomarcadores relacionados a la inflamación (interleuquinas), destrucción de los tejidos blandos (MMPs) y la resorción ósea (RANKL y OPG), limitan la comprensión en conjunto de los cambios biológicos que ocurren durante el tratamiento de ortodoncia en dientes con soporte periodontal reducido.

Por lo tanto, con el propósito de analizar los cambios biológicos que ocurren en el periodonto de los dientes con soporte periodontal reducido sometidos a tratamiento de ortodoncia, se cuantificaron los niveles de biomarcadores asociados a inflamación periodontal y resorción ósea alveolar en conjunto, pudiendo ser de utilidad clínica para la planificación adecuada de la carga mecánica, la predicción de cambios estructurales en el periodonto y la prevención de la pérdida de inserción de los tejidos periodontales.

II. OBJETIVOS

II.1 Objetivo general

Cuantificar los niveles de los biomarcadores IL-6, IL-17A, MMP-8, RANKL y OPG en las muestras tomadas previamente de fluido crevicular gingival de pacientes periodontalmente comprometidos sometidos a tratamiento de ortodoncia.

II.2 Objetivos específicos

1. Cuantificar los niveles de IL-6 e IL-17A asociados a inflamación periodontal en las muestras tomadas previamente de fluido crevicular gingival de pacientes con periodonto reducido y migración patológica de los dientes del grupo II antes, durante y después del tratamiento ortodóncico.
2. Cuantificar los niveles de MMP-8 asociados a degradación de tejido blando periodontal, en las muestras tomadas previamente de fluido crevicular gingival de pacientes con periodonto reducido y migración patológica de los dientes del grupo II antes, durante y después del tratamiento ortodóncico.
3. Cuantificar los niveles de RANKL y OPG asociados a resorción ósea alveolar en las muestras tomadas previamente de fluido crevicular gingival de pacientes con periodonto reducido y migración de los dientes del grupo II antes, durante y después del tratamiento ortodóncico.

4. Asociar los niveles de los biomarcadores presentes en las muestras tomadas previamente de fluido crevicular gingival con los niveles de inserción clínica, profundidad al sondaje, sangrado al sondaje y presencia de placa bacteriana de los pacientes periodontalmente comprometidos antes, durante y después del tratamiento ortodóncico.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

III.1 Diseño del estudio

Analítico y retrospectivo.

III.2 Muestra

El presente estudio evaluó 153 muestras provenientes de 17 pacientes, previamente recolectadas de FCG, las cuales se encuentran almacenadas en el Laboratorio de Biología Periodontal de la Universidad de Chile, en un medio de conservación de proteínas a -80°C. Las muestras provienen de pacientes adultos que fueron tratados por periodontitis severa generalizada, los cuales recibieron terapia periodontal de apoyo completa, y estuvieron en fase de mantenimiento periodontal durante 6 meses, con al menos 2 reevaluaciones periodontales, con intervalos de 3 meses respectivamente. Luego, los mismos pacientes recibieron tratamiento de ortodoncia durante al menos 2 años, debido a la migración patológica de los dientes anteriores. La recolección previa de dichas muestras estuvo a cargo de la Clínica de Ortodoncia-Periodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Humana de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, y se realizó conforme con la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2000. (Anexo 1) El protocolo de investigación se explicó claramente a todos los pacientes, quienes aceptaron

participar en el estudio firmando un consentimiento informado aprobado por el IRB. (Anexo 2)

El tamaño de la muestra se determinó utilizando el software G * Power 3.1 (Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Alemania), con un nivel de significancia del 5%, un poder estadístico del 90% y calculando un abandono del 25%, según estudios previos. Éste se calculó para cada uno de los biomarcadores que serán analizados, estimando sus variaciones significativas. El tamaño de muestra más alto se estableció para RANKL,²³ con un valor de 12 muestras de FGC diferentes, que se utilizó para el estudio. Para compensar el abandono estimado, se consideró un tamaño de muestra final de 17.

III.3 Criterios de selección

Los criterios para la selección de las muestras previamente recolectadas de pacientes fueron los siguientes: Los pacientes debieron presentar un mínimo de 14 dientes naturales, excluyendo los terceros molares e incluyendo al menos 6 dientes posteriores, sin terapia periodontal previa, ausencia de enfermedades sistémicas relevantes y sin consumo de antibióticos o antiinflamatorios no esteroideos en los 6 meses anteriores. Todos los pacientes seleccionados se sometieron a un examen clínico periodontal por un único examinador calibrado, que registró la profundidad al sondaje (PS), pérdida del nivel de inserción clínica (NIC), presencia o ausencia de placa bacteriana supragingival y sangrado al sondaje (SS) en seis sitios periodontales en todos los dientes, excluyendo los terceros molares. El diagnóstico

de periodontitis se estableció cuando éstos presentaron al menos cinco dientes con PS ≥ 6 mm y NIC ≥ 5 mm, junto con pérdida ósea radiográfica generalizada ($>30\%$ de los sitios periodontales). Los pacientes presentaron además estabilidad oclusal y dientes anteriores periodontalmente comprometidos, con pérdida ósea marginal $> 50\%$ evaluada radiográficamente. No se seleccionaron mujeres embarazadas o en periodo de lactancia ni individuos que sean portadores de prótesis removibles.

III.4 Definición operacional de variables

- Interleuquina (IL)-6: Citoquina proinflamatoria inductora principal de la respuesta inmune de linfocitos colaboradores tipo 17 (Th17), tanto de manera fisiológica durante la masticación, como osteo-destructiva durante la periodontitis. Ésta se cuantificó usando un kit de ELISA específico.

- Interleuquina (IL)-17A: Citoquina proinflamatoria producida por los linfocitos Th17, que promueve la respuesta de neutrófilos y la producción del ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL), principal activador de la actividad osteoresortiva de los osteoclastos, en el periodonto. Ésta se cuantificó usando un kit de ELISA específico.

- Metaloproteínasa de matriz (MMP)-8: Enzima proteasa capaz de degradar el colágeno presente en los tejidos periodontales y asociada a la degradación de los tejidos blandos. Ésta se cuantificó usando un kit de ELISA específico.

- Ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL): Principal inductor de la diferenciación y activación de los osteoclastos. Éste se cuantificó usando un kit de ELISA específico.
- Osteoprotegerina (OPG): Receptor soluble de RANKL, el cual impide su unión a su receptor RANK y; en consecuencia, inhibe la diferenciación y activación de osteoclastos. Ésta se cuantificó usando un kit de ELISA específico.

III.5 Técnicas y procedimientos

Los niveles secretados de IL-6, IL-17A, MMP-8, RANKL y OPG se determinaron utilizando kits ELISA específicos (Quantikine[®] o DuoSet[®] ELISA Kits, R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, EE. UU.), siguiendo las instrucciones del fabricante, y los datos de las placas se obtuvieron utilizando un espectrofotómetro automatizado (Synergy[™] HT, Bio-Tek Instrument Inc., Winooski, VT, EE. UU.).

Las muestras obtenidas de FCG fueron previamente recolectadas por parte del proyecto FIOUCH 2013, del cual la autora tiene la autorización para utilizar dichas muestras. Asimismo, es importante esclarecer que los siguientes datos adicionales, que se describen a continuación son parte de los procedimientos que utilizaron durante la recolección de muestras:

Tratamiento periodontal y terapia periodontal de soporte

El tratamiento periodontal no quirúrgico de los pacientes a los que se les tomó las muestras de FCG, se realizó bajo anestesia local, programado dentro de dos semanas. Durante el tratamiento periodontal, los pacientes se enjuagaron dos veces al día con 15 mL de solución de gluconato de clorhexidina al 0,12% durante 30 segundos. Se realizaron instrucciones de higiene oral durante todo el tratamiento y se realizó una terapia periodontal de soporte con reevaluaciones de mantenimiento periodontal a los 3 y 6 meses. Cuando se aseguró un control efectivo de la placa de boca completa, con una PS $\leq 10\%$ y una NIC $\leq 10\%$, los pacientes fueron sometidos al tratamiento de ortodoncia.

Tratamiento de ortodoncia

El tratamiento de ortodoncia de los pacientes a los que se les tomó las muestras de FCG, fue realizado por un único ortodoncista y los pacientes fueron enviados a controles cada cuatro semanas. Primero, se colocaron brackets MBT pre-ajustados de 0,022 x 0,028 pulgadas (Balance GAC[®], Milford, DE, EEUU-) Y tubos (Ovation GAC[®], Milford, DE, EEUU-) en las primeras y segundas molares superiores e inferiores.

Se utilizó una estrategia específica para el paciente durante la cementación de brackets, que consistió en colocarlos en las superficies vestibulares de las coronas dentales de acuerdo con el nivel óseo restante de cada diente, en lugar del centro de las coronas clínicas de acuerdo a la tabla de prescripción MBT. El primer arco de

alambre instalado fue un alambre trenzado de tres hilos de 0,0155 pulgadas de acero inoxidable, compensando en cada diente según las alturas definidas por la cementación de brackets. Aproximadamente entre cuatro a seis meses después, una vez que se corrigieron las rotaciones, se colocó un arco de alambre de acero inoxidable de 0,014 pulgadas, con el cual se inició la fase de intrusión activa usando curvas de intrusión de no más de 1 mm en cada uno de los dientes extruidos. Cuando se completó la nivelación y la alineación de los arcos maxilar y mandibular, se instalaron retenedores linguales fijos de 0,0175 pulgadas de alambre de acero inoxidable trenzado de tres hilos para su retención en los incisivos maxilares y mandibulares. Luego, se instalaron arcos de acero inoxidable de 0,016 pulgadas con para cerrar espacios dispersos. Después de 18 meses de tratamiento, se instalaron arcos de acero inoxidable de arco superior de 0,016 pulgadas y arco inferior de 0,014 pulgadas, para comenzar la fase de acabado del tratamiento.

Evaluación clínica

Los pacientes a los que se les tomó las muestras de FCG, fueron evaluados clínicamente durante dos años por un solo periodoncista. Se realizaron mediciones clínicas estandarizadas en todos los puntos temporales de los sitios periodontales alrededor de cada diente. La reproducibilidad intra-examinador se determinó antes del comienzo del estudio.

Diez pacientes afectados de periodontitis, similares a los pacientes incluidos en este estudio, pero no considerados para este trabajo, se inscribieron para este propósito. Los parámetros PS (profundidad al sondaje), NIC (nivel de inserción clínica), SS (sangrado al sondaje) y se registraron en toda la boca con un intervalo de 7 días. Se

calculó la reproducibilidad intra-examinador para el NIC. El examen se consideró reproducible después de alcanzar un registro de coincidencia de ~ 1 mm en > 90% de las mediciones repetidas.

Tiempos de evaluación clínica y muestreo del FCG

Los siguientes puntos de tiempo se establecieron como referencia para la toma de muestras de FCG:

- Pre-Periodontal: 1 semana antes del tratamiento periodontal.
- Pre-ortodoncia: 6 meses de terapia periodontal de apoyo.
- Tratamiento ortodóncico:
 - 1 semana de iniciado el tratamiento de ortodoncia.
 - 1 mes de iniciado el tratamiento de ortodoncia.
 - 2 meses de iniciado el tratamiento de ortodoncia.
 - 6 meses de iniciado el tratamiento de ortodoncia.
 - 12 meses de iniciado el tratamiento de ortodoncia.
 - 18 meses de iniciado el tratamiento de ortodoncia.
 - 24 meses de iniciado el tratamiento de ortodoncia.

Muestreo de FCG

Para la toma de muestras de FCG, se examinaron cuatro sitios periodontales por diente afectado: Mesiovestibular, vestibular, distovestibular y palatino. Los dientes se aislaron de manera relativa utilizando rollos de algodón y la placa bacteriana

supragingival se retiró con una cureta 3/4 (Hu Friedy, Gracey, IL, EE. UU.), sin tocar la encía marginal. El sitio periodontal se secó suavemente con una jeringa de aire y el FCG se recogió con tiras de papel (ProFlow, Amityville, NY, EE. UU.), siguiendo las instrucciones del fabricante. Las tiras de papel se colocaron suavemente en el surco gingival hasta alcanzar una resistencia mínima y se mantuvieron en su lugar durante 30s. Se excluyeron las tiras contaminadas con saliva o sangre. Después de la recolección de FCG, las tiras se colocaron en tubos Eppendorf que contenían 100 µL de Tween-20 al 0,05% en una solución buffer fosfato y se centrifugaron durante 10 minutos a 10000 g a 4°C. El procedimiento de elución se repitió dos veces y las muestras se almacenaron a -80°C hasta su análisis.

IV. ASPÉCTOS ÉTICOS

El presente trabajo fue evaluado por el Comité Institucional de Ética para Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Además, se tramitaron las autorizaciones y permisos correspondientes, para el uso de las muestras y acceso a los datos del proyecto de investigación; así como, a las dependencias de la ejecución del estudio como los servicios de ortodoncia y periodoncia de la Clínica Odontológica de la Universidad de Chile y el Laboratorio de Biología Periodontal de la Universidad de Chile. El protocolo revisado y aprobado fue ejecutado de acuerdo a la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en el 2000 (Anexo 3).

V. PLAN DE ANÁLISIS

Los resultados de ELISA obtenidos a partir del análisis de las muestras de FCG, fueron calculados utilizando una ecuación logística de 4 parámetros y estos fueron expresados como promedio \pm desviación estándar de pg/mL. Se utilizó el software de análisis estadístico SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). La normalidad de los datos se determinó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre los grupos se analizaron con las pruebas ANOVA y post-hoc de Bonferroni. Las diferencias significativas se determinaron cuando $p < 0,05$.

VI. RESULTADOS

Características clínicas de los pacientes

Se evaluaron un total de 153 muestras de FCG provenientes de 17 pacientes sometidos a terapia periodontal de mantenimiento a los 3 y 6 meses de haber finalizado el tratamiento periodontal, para luego iniciar el tratamiento de ortodoncia, en los tiempos pre-establecidos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros de PS, NIC, SS y placa bacteriana supragingival, durante los dos años de tratamiento ortodóncico. Las características clínicas de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Niveles de IL-6

Durante el tratamiento de ortodoncia, los niveles de IL-6 detectados en el FCG no variaron significativamente entre los tiempos de evaluación (Figura 1).

Niveles de IL-17A

De manera similar, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de IL-17A detectados en el FCG entre los tiempos de evaluación del tratamiento de ortodoncia (Figura 2).

Niveles de MMP-8

Durante el examen pre-ortodóncico (T 1), los niveles totales de MMP-8 (1912,19 pg/mL) disminuyeron significativamente en comparación con los niveles de MMP-8 detectados en el examen pre-periodontal (T -1) (2272,08 pg/mL, $p=0,001$). No se

detectaron variaciones estadísticamente significativas entre los niveles de MMP-8 durante el tratamiento de ortodoncia y en el examen previo a la ortodoncia. No obstante, los niveles de MMP-8 detectados en todos los tiempos de evaluación fueron más bajos en comparación con los niveles de MMP-8 detectados en el examen pre-periodontal: 1 semana (1979,41 pg/mL, $p = 0,011$), 1 mes (2013,12 pg/mL, $p < 0,040$), 3 meses (1996,23 pg/mL, $p = 0,045$), 6 meses (1951,11 pg/mL, $p = 0,042$), 12 meses (1887,88 pg/mL, $p = 0,047$), 18 meses (1828,26 pg/ mL, $p = 0,001$) y 24 meses (1675,3 pg/mL, $p < 0,001$) (Figura 3).

Niveles de RANKL

Los niveles de RANKL detectados en el FCG en los dientes con compromiso periodontal no variaron de manera estadísticamente significativa entre los diferentes tiempos de evaluación del tratamiento de ortodoncia (Figura 4).

Niveles de OPG

En el examen pre-ortodóncico, los niveles de OPG aumentaron (82,66 pg/mL) en comparación con los niveles de OPG detectados en el examen pre-periodontal (47,49 pg/mL, $p = 0,005$) (Figura 2). Durante el tratamiento de ortodoncia, no hubo variaciones estadísticamente significativas entre los niveles de OPG en comparación con los niveles detectados en el examen pre-ortodóncico. Sin embargo, estos niveles de OPG fueron más altos en todos los tiempos de evaluación analizados, en comparación con los niveles de OPG detectados en el examen pre-periodontal: 1 semana (88,60 pg/mL, $p = 0,001$), 1 mes (91,32 pg/mL, $p < 0,001$), 3 meses (93,35 pg/mL, $p < 0,001$), 6 meses (104,02 pg/mL, $p = 0,004$), 12 meses (98,29 pg/mL, $p =$

0,008), 18 meses (95,91 pg/mL, $p = 0,002$) y 24 meses (94,81 pg/mL, $p = 0,008$) (Figura 5).

Relación RANKL:OPG

La relación RANKL:OPG disminuyó significativamente en el examen pre-ortodóncico (2,65) en comparación con la relación RANKL:OPG detectada en el examen pre-periodontal (6,67, $p < 0,001$) (Figura 3). Durante el tratamiento de ortodoncia, la relación RANKL: OPG no varió de manera estadísticamente significativa en comparación con el examen pre-ortodóncico. Sin embargo, estas relaciones RANKL:OPG fueron menores en todos los tiempos de evaluación analizados, en comparación con la relación RANKL:OPG detectada en el examen pre-periodontal: 1 semana (3,14, $p < 0,001$), 1 mes (3,06, $p < 0,001$), 3 meses (3,20, $p < 0,001$), 6 meses (2,44, $p = 0,004$), 12 meses (2,15, $p = 0,001$), 18 meses (2,53, $p < 0,001$) y 24 meses (2,34, $p = 0,001$) (Figura 6).

Análisis de asociación entre los biomarcadores y los parámetros clínicos NIC, PS y placa bacteriana supragingival

La Tabla 2 muestra el análisis de correlación entre los biomarcadores IL-6, IL-17A, MMP-8, RANKL y OPG frente a los parámetros clínicos NIC, PS y placa bacteriana supragingival. IL-17A mostró una correlación positiva con el NIC (r -Pearson = 0,708; $p = 0,03$) y una correlación negativa tanto con la PS (r -Pearson = -0,892; $p = 0,005$), como con la presencia de placa bacteriana supragingival (r -Pearson = -0,708; $p = 0,030$). Por el contrario, se encontró una correlación positiva

entre MMP-8 y PS (r -Pearson = 0,738; p = 0,024). Por otro lado, los niveles de OPG correlacionaron positivamente con el NIC (r -Pearson = 0,690; p = 0,035) y negativamente con la placa bacteriana supragingival (r -Pearson = -0,690; p = 0,035). Finalmente, la relación RANKL:OPG presentó una correlación positiva con la placa bacteriana supragingival (r -Pearson = 0,791, p = 0,015) y una correlación negativa con el NIC (r -Pearson = -0,791; p = 0,015). Lo cual demuestra que los niveles de biomarcadores presentes en el FCG podrían estar asociados con los cambios clínicos de los pacientes periodontalmente comprometidos durante el tratamiento de ortodoncia. los biomarcadores IL-6 y RANKL no mostraron correlación con ninguno de los parámetros clínicos.

VII. DISCUSIÓN

La aplicación de fuerzas ortodóncicas sobre los dientes provoca una respuesta inflamatoria en los tejidos periodontales. Durante esta respuesta inmunológica, las células residentes del periodonto y las células inmunes infiltrantes producen mediadores proinflamatorios y osteodestructivos, que conducen a cambios en el remodelado óseo y, finalmente, determinan el movimiento de los dientes.¹² Por lo cual, los biomarcadores son mediadores clave del daño tisular y juegan un papel importante en el movimiento de los dientes. Y se han convertido en una herramienta de diagnóstico ideal, ya que, no sólo detectaría la presencia y la gravedad de la enfermedad, sino que también predeciría el curso clínico posterior de la inflamación. En el presente estudio, se cuantificaron los niveles de los mediadores proinflamatorios y osteodestructivos, RANKL, OPG, IL-6, IL-17A y MMP-8, comunes durante los movimientos ortodóncicos y la periodontitis, los que no

variaron de manera significativa durante los 2 años de tratamiento ortodóncico. Por otro lado, la relación RANKL:OPG y los niveles de MMP-8 detectados fueron aún más bajos en los distintos tiempos de evaluación del tratamiento de ortodoncia, en comparación con los detectados durante la periodontitis. Estos resultados nos permiten sugerir que el método de tratamiento de ortodoncia utilizado asegura los movimientos dentales sin afectar negativamente a los tejidos periodontales y; por lo tanto, no conllevaría a una pérdida adicional de inserción periodontal en los dientes tratados.

La relación entre los niveles de RANKL y OPG (RANKL:OPG) se mantuvo estable durante los 2 años de tratamiento ortodóncico, lo que refleja la estabilidad del remodelado óseo en los pacientes tratados y afectados por la periodontitis. De manera interesante, estos niveles fueron menores en todos los tiempos analizados del tratamiento de ortodoncia, en comparación con los detectados durante la periodontitis. La resorción ósea alveolar se encuentra determinada por la interacción entre RANKL y su receptor específico RANK, la que induce tanto la diferenciación como la activación de los osteoclastos.²⁴ Por el contrario, OPG compite con RANK para unirse a RANKL y, por tanto, regula la actividad de RANK y la de los osteoclastos.²⁵ El aumento de la relación RANKL:OPG se asocia con el aumento de resorción ósea durante la periodontitis y el avance de su estadio, lo cual puede deberse a un aumento en los niveles de RANKL, una disminución en los niveles de OPG, o ambos simultáneamente.²⁶ De manera similar, también se ha descrito un aumento en la relación RANKL:OPG durante el inicio de los

movimientos de ortodoncia; ya que, los niveles de RANKL aumentan en el lado de compresión, como consecuencia de la aplicación de la fuerza ortodónica.¹⁵

Por otro lado, los niveles de MMP-8 en los pacientes afectados por periodontitis disminuyeron gradualmente durante los dos años de tratamiento de ortodoncia, siendo inferiores en todos los momentos analizados. Las MMP juegan un papel clave durante la remodelación homeostática y la degradación patológica de la matriz extracelular de los tejidos periodontales. Mientras que, la actividad de la mayoría de las MMP es baja en un periodonto sano, su actividad aumenta significativamente durante la periodontitis.²⁷ Durante los movimientos de ortodoncia, los niveles de las diferentes MMP detectados en el FCG alcanzan su máxima concentración en un promedio de 1 a 2 días después de la aplicación de las fuerzas ortodónicas, y vuelven a sus valores iniciales aproximadamente 1 semana después del tratamiento.²⁸ Del mismo modo, también varían dependiendo de las magnitudes de fuerza aplicada, alcanzando su punto máximo a las 4 horas luego de aplicar 100 g de fuerza para la retracción de caninos.²⁹ Por el contrario, no se observan cambios significativos en los niveles de MMP en dientes donde no se aplican fuerzas de ortodoncia.²⁸ Esto puede verse reflejado en la diferencia de las funciones de las distintas MMP durante el remodelado óseo modulado por fuerzas ortodónicas.³⁰ Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos en este estudio, donde se observaron mayores niveles de MMP-8 durante la etapa pre-periodontal. No obstante, las fuerzas ortodónicas de baja intensidad utilizadas podrían haber contribuido a las diferencias encontradas entre el presente estudio. Además, y de manera particular, se analizaron muestras del FCG de pacientes con tratamiento de

ortodoncia luego de haber sido tratados de su periodontitis y en terapia periodontal de mantenimiento, mientras que la mayoría de estudios evalúan pacientes inicialmente sanos, sin enfermedad periodontal. En este contexto, los niveles de MMP-8 aumentan en el FCG durante la periodontitis y disminuyen, del mismo modo, después de una terapia periodontal no quirúrgica exitosa.^{31,32} Estos resultados, claramente sustentan el análisis de las MMP como mediadores claves de la remodelación ósea y tejidos de soporte periodontal durante los movimientos ortodóncicos.

Durante los 2 años de tratamiento ortodóncico, los niveles detectados de IL-6 e IL-17A fueron menores que los detectados durante la periodontitis en el presente estudio. Estos cambios en la respuesta inmune periodontal pueden explicarse, al menos en parte, por los cambios inflamatorios que el tratamiento ortodóncico conlleva.^{33,34} Las citoquinas del tipo Th17, IL-6 e IL-17A, han sido implicadas en diversas afecciones y enfermedades osteoresortivas.³⁵ En efecto, las fuerzas ortodóncicas inducen la activación de los linfocitos T colaboradores (Th) periodontales y, en particular, los linfocitos Th17 provocan de manera directa e indirecta la producción de RANKL y la resorción ósea.^{15,34} En este contexto, IL-6 y IL-17A inducen la expresión de RANKL en osteoblastos y linfocitos Th17 y, en consecuencia, la osteoclastogénesis.^{36,37} Asimismo, IL-17A promueve la inflamación de los tejidos periodontales al inducir el reclutamiento y la actividad de monocitos y macrófagos, lo que conduce a la producción local de otras citoquinas proinflamatorias, como IL-1 β y factor de necrosis tumoral (TNF)- α , que a su vez inducen también el aumento de la expresión de RANKL en osteoblastos y

linfocitos Th17.^{38,39} Del mismo modo, la actividad de los linfocitos Th17 podría estar asociada a la producción de IL-6 e IL-17A detectada durante los movimientos de ortodoncia, debido a que los niveles detectados de estas citoquinas dependen de la magnitud y duración de la fuerza. Dentro de las 24 horas posteriores a la aplicación de la fuerza, los niveles de IL-6 e IL-17A aumentan, tanto en los sitios de presión como de tensión y, finalmente, se mantienen estables a lo largo del tratamiento ortodóncico.²⁰

En todos los momentos analizados, la relación RANKL:OPG y los niveles de MMP-8 que están directamente asociados con la resorción ósea y la degradación de tejidos blandos, respectivamente, se mantuvieron por debajo de los niveles detectados durante la periodontitis. El uso de fuerzas ortodóncicas controladas de baja intensidad, como las aplicadas durante el presente estudio, se han asociado previamente con la estabilidad clínica periodontal y con la ausencia de progresión de la periodontitis,⁴⁰ así como también, en pacientes sometidos a tratamientos de regeneración periodontal.⁶ De esta manera, nuestros resultados coinciden con los hallazgos clínicos, y los sustentan a nivel molecular, presentando niveles disminuidos de biomarcadores involucrados en la inflamación, degradación de tejidos blandos y resorción ósea alveolar durante la periodontitis detectados en el FCG.^{36,41} Asimismo, los valores de biomarcadores en el FCG también han sido capaces de reflejar mecanismos moleculares asociados a los movimientos ortodóncicos,⁴² como los resultados mostrados en el presente estudio. Por lo tanto, el análisis de biomarcadores en el FCG es una herramienta prometedora y conveniente; con una toma de muestra simple, sensible, fácil de repetir e inocua

mediante el uso de tiras de papel absorbente para evaluar biomarcadores de distintas afecciones bucales, así como también evaluar el control de pacientes sometidos a tratamiento de ortodoncia y con periodonto disminuido.^{42,43}

Los parámetros clínicos analizados en los pacientes participantes del presente estudio reflejaron mejorías en general durante el tratamiento de ortodoncia, presentando menor acumulación de placa bacteriana supragingival, principalmente en dientes anteriores, en comparación con los estadios previos. De igual manera, los dientes anteriores que fueron sometidos a fuerzas ortodóncicas mantuvieron niveles mínimos de sangrado al sondaje, sin señales de inflamación gingival. Además, los valores de profundidad de sondaje y el nivel de inserción clínica, disminuyeron a lo largo del tratamiento ortodóncico, lo que sugiere si los dientes se encuentran en una posición adecuada puede contribuir sustancialmente al control de la higiene oral y; en consecuencia, a mejoras en la inserción periodontal. No obstante, recientemente tres revisiones sistemáticas reportaron que los tratamientos de ortodoncia convencionales pueden afectar el estado periodontal; en particular, afectando los parámetros clínicos periodontales durante el tratamiento de ortodoncia, alterando la composición y acumulación de la microbiota subgingival, y generando un aumento de la inflamación gingival y sangrado al sondaje.^{12,13,40} Por lo tanto, otros factores como el control periodontal, la instrucción de higiene oral, y la motivación del paciente, podrían también contribuir a la mantención saludable de los tejidos periodontales. El análisis de asociación entre los biomarcadores y parámetros clínicos es un hallazgo interesante en el presente estudio, pudiendo considerar que los niveles de biomarcadores reflejan las

condiciones clínicas periodontales de los pacientes. Por ejemplo, el aumento de IL-17 y la disminución de OPG en estos pacientes podría considerarse como un riesgo de pérdida de NIC, debido a su asociación. De manera similar, los niveles aumentados de MMP-8 estarían asociados a mayor riesgo de aumento de profundidad de sondaje, demostrando el rol de la proteasa en la degradación de los tejidos blandos periodontales. Y finalmente, un aumento de la relación entre RANKL:OPG podría significar un mayor riesgo de acúmulo de placa bacteriana supragingival durante el tratamiento de ortodoncia. Nuestros resultados, con respecto a los parámetros clínicos, concuerdan con otros estudios en los que también, desde los registros pre-ortodóncicos hasta los post-ortodóncicos, el índice de sangrado al sondaje muestra una reducción adicional; así como, la profundidad de sondaje y la placa bacteriana, que se mantuvieron sin cambios a lo largo del tratamiento ortodóncico.¹¹

Hasta la fecha, este es el primer estudio que analiza biomarcadores proinflamatorios y osteodestructivos representativos de la enfermedad periodontal y su asociación con parámetros clínicos a lo largo de 24 meses en pacientes que presentaban migración patológica anterior, y que pasaron por una terapia periodontal previa para luego pasar a un tratamiento ortodóncico. No obstante, la adición de un grupo control sin tratamiento de ortodoncia podría haber destacado el rol del tratamiento ortodóncico en los parámetros moleculares y clínicos evaluados, así como también, considerar un grupo control de pacientes sanos con tratamiento de ortodoncia. Además, para investigaciones futuras podemos sugerir también el uso de técnicas que permitan analizar una mayor cantidad de metabolitos al mismo tiempo, tales

como Multiplex, ARRAY y otras técnicas ómicas, las que podrían permitir reflejar mejor la complejidad del metabolismo osteoinmunológico responsable de los movimientos ortodóncicos. Los resultados observados en el presente estudio son importantes para apreciar la posibilidad de realizar un tratamiento de ortodoncia de forma segura en pacientes afectados por periodontitis, con migración patológica de dientes anteriores como consecuencia de la reducción de soporte periodontal y colapso anterior asociado a la pérdida de dientes por periodontitis. Más aún, se confirma que los niveles de biomarcadores IL-6, IL-17A, MMP-8, OPG, y la relación RANKL:OPG, son capaces de reflejar las condiciones clínicas de los pacientes sometidos a tratamiento de ortodoncia y periodontalmente comprometidos. Finalmente, estos datos refuerzan la importancia de un protocolo clínico en ortodoncia asociado a un programa de mantenimiento periodontal, usando fuerzas de baja intensidad de forma adecuada en estos pacientes y el uso alternativo del análisis de biomarcadores para su control molecular.

VII. CONCLUSIONES

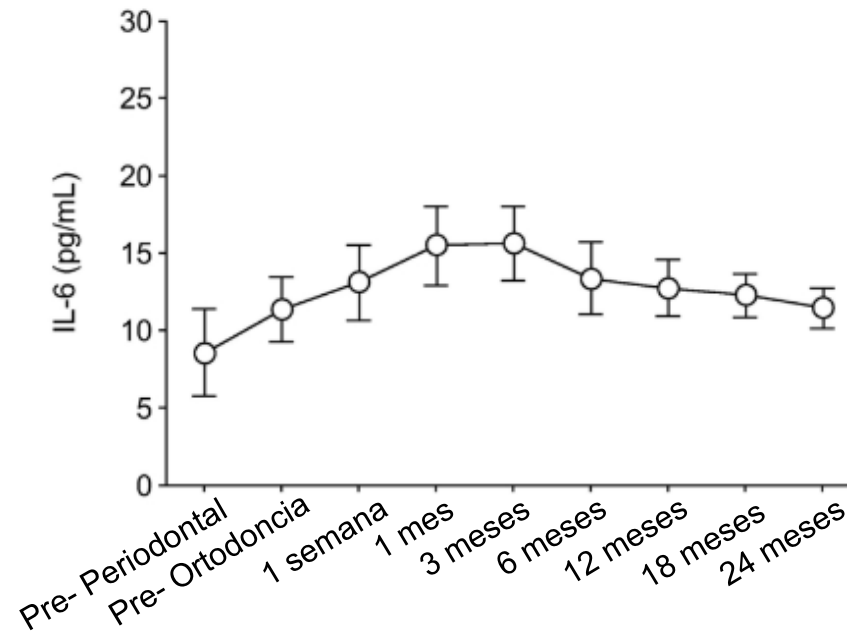
1. Los niveles de IL-6 e IL-17A aumentaron durante el movimiento inicial de ortodoncia y luego se mantuvieron estables durante los 2 años de seguimiento.
2. Los niveles de MMP-8 detectados durante el tratamiento ortodóncico fueron más bajos en comparación con los niveles de MMP-8 detectados en el examen pre-periodontal.

3. Los niveles de RANKL disminuyeron luego del examen pre-periodontal; sin embargo, aumentan durante los 3 primeros meses de tratamiento ortodónico, y luego tienden a disminuir en los tiempos restantes de evaluación. Por otro lado, los niveles de OPG aumentaron de manera significativa en todos los tiempos de evaluación, en comparación con los niveles detectados en el examen pre-periodontal.

4. El análisis de asociación entre los biomarcadores presentes en las muestras de FCG y los parámetros clínicos mostraron una asociación positiva entre el NIC e IL-17 y OPG. Mientras que en PS se observó una asociación negativa con IL-17A y positiva con MMP-8. Por otro lado, los niveles de placa bacteriana supragingival se asociaron negativamente con IL-17A y OPG.

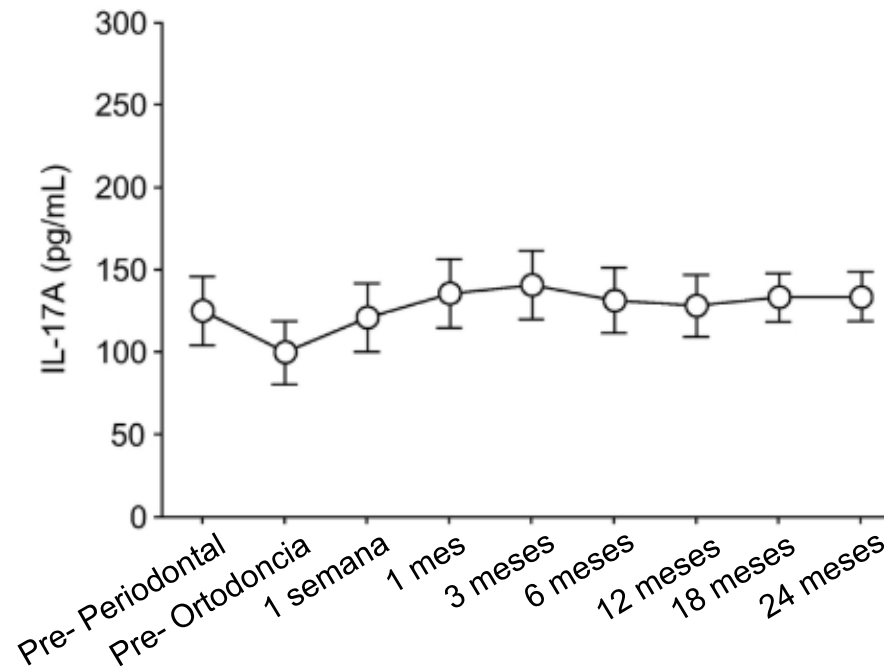
FIGURAS

Figura 1: Niveles de IL-6



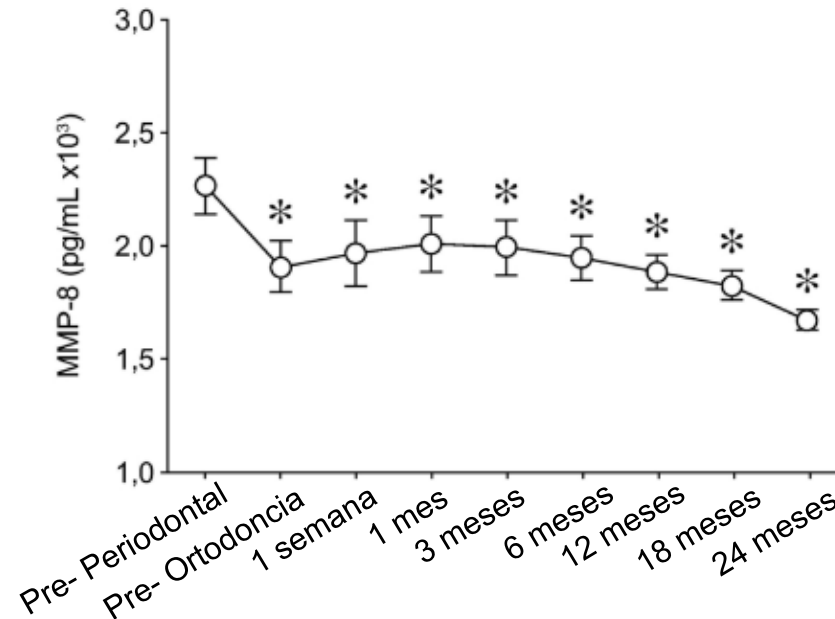
Niveles de IL-6 detectados en las muestras de FCG de dientes periodontalmente comprometidos antes del tratamiento periodontal (pre-periodontal), después del tratamiento periodontal y antes del tratamiento de ortodoncia (pre-ortodoncia), y durante 2 años de tratamiento ortodóncico (1 semana a 24 meses) con fuerzas ortodóncicas intermitentes de baja intensidad. Los datos son representados como pg/mL y se muestran como promedio \pm DE.

Figura 2: Niveles de IL-17A



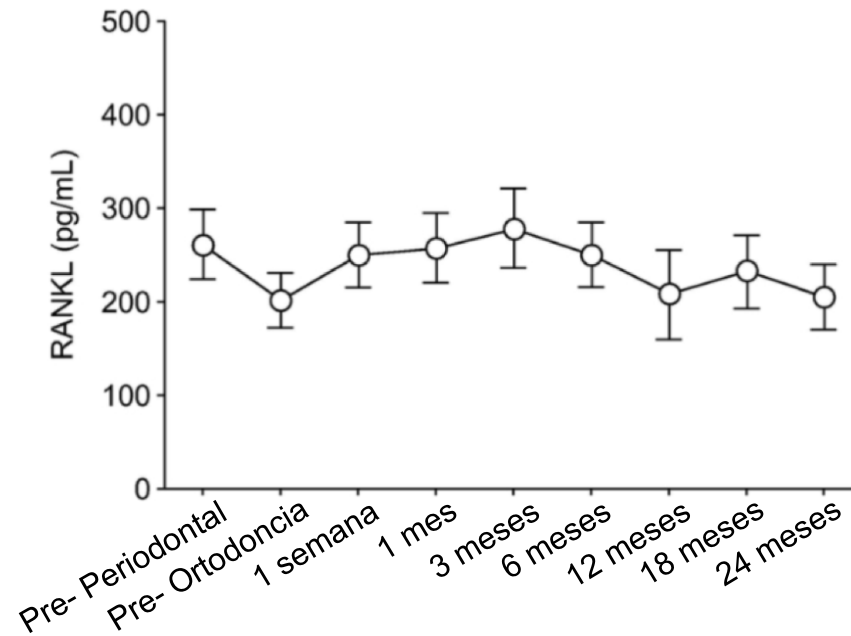
Niveles de IL-17A detectados en las muestras de FCG de dientes periodontalmente comprometidos antes del tratamiento periodontal (pre-periodontal), después del tratamiento periodontal y antes del tratamiento de ortodoncia (pre-ortodoncia), y durante 2 años de tratamiento ortodóncico (1 semana a 24 meses) con fuerzas ortodóncicas intermitentes de baja intensidad. Los datos son representados como pg/mL y se muestran como promedio \pm DE.

Figura 3: Niveles MMP-8



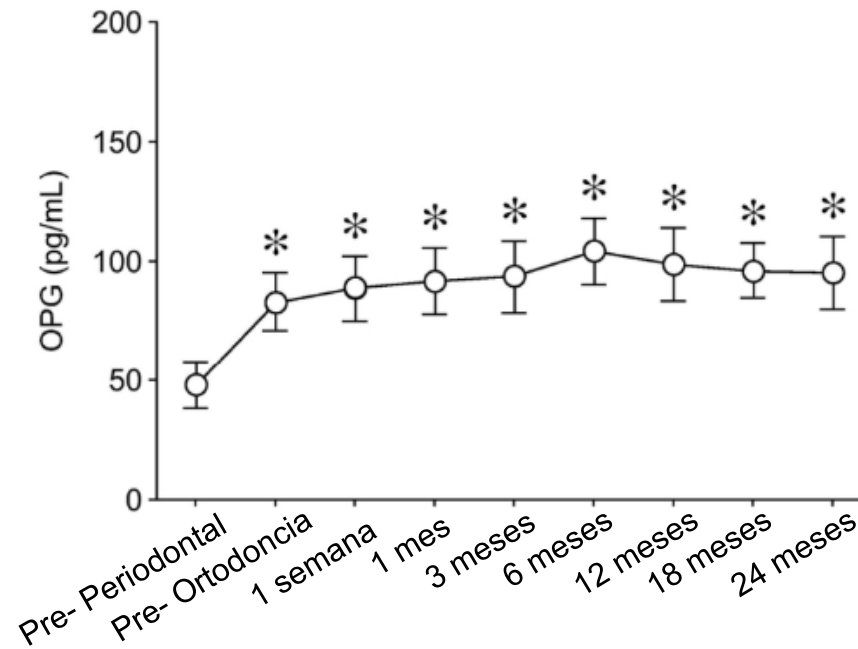
Niveles de MMP-8 detectados en las muestras de FCG de dientes periodontalmente comprometidos antes del tratamiento periodontal (pre-periodontal), después del tratamiento periodontal y antes del tratamiento de ortodoncia (pre-ortodoncia), y durante 2 años de tratamiento ortodónico (1 semana a 24 meses) con fuerzas ortodónicas intermitentes de baja intensidad. Los datos son representados como pg/mL y se muestran como promedio \pm DE. * $p < 0,005$ en la evaluación pre-periodontal, en comparación con todos los demás tiempos de evaluación.

Figura 4: Niveles de RANKL



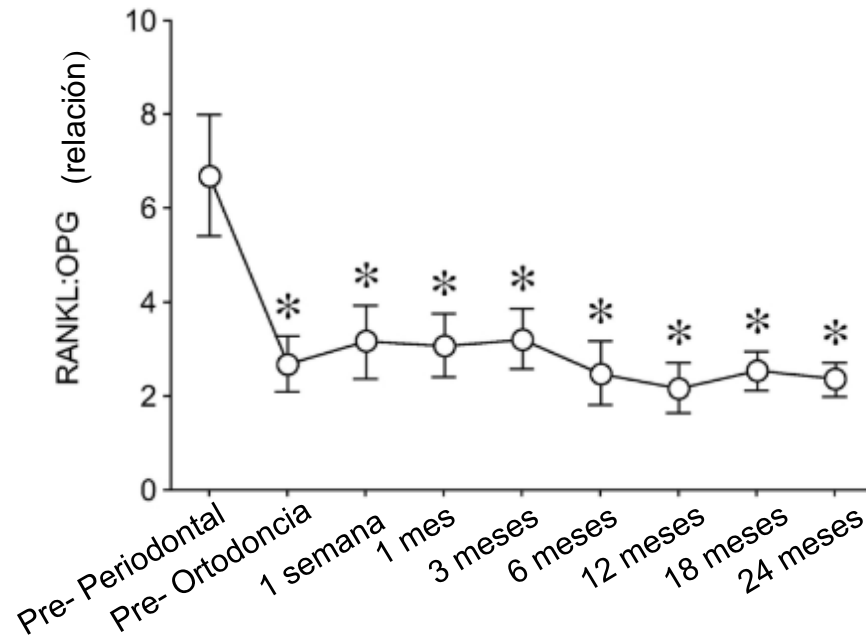
Niveles de RANKL detectados en las muestras de FCG de dientes periodontalmente comprometidos, antes del tratamiento periodontal (pre-periodontal), después del tratamiento periodontal y antes del tratamiento de ortodoncia (pre-ortodoncia), y durante 2 años de tratamiento ortodóncico (1 semana a 24 meses) con fuerzas ortodóncicas intermitentes de baja intensidad. Los datos son representados como pg/mL y se muestran como promedio \pm DE.

Figura 5: Niveles de OPG



Niveles de OPG detectados en las muestras de FCG de dientes periodontalmente comprometidos antes del tratamiento periodontal (pre-periodontal), después del tratamiento periodontal y antes del tratamiento de ortodoncia (pre-ortodoncia), y durante 2 años de tratamiento ortodóncico (1 semana a 24 meses) con fuerzas ortodóncicas intermitentes de baja intensidad. Los datos son representados como pg/mL y se muestran como promedio \pm DE. * $p < 0,005$ en la evaluación pre-periodontal, en comparación con todos los demás tiempos de evaluación.

Figura 6: Relación RANKL:OPG



Relación RANKL: OPG en las muestras de FCG de dientes periodontalmente comprometidos antes del tratamiento periodontal (pre-periodontal), después del tratamiento periodontal y antes del tratamiento de ortodoncia (pre-ortodoncia), y durante 2 años de tratamiento de ortodoncia (1 semana a 24 meses) con fuerzas ortodóncicas intermitentes de baja intensidad. Los datos son representados como pg /mL y se muestran como promedio \pm DE. * $p < 0,005$ en la evaluación pre-periodontal, en comparación con todos los demás tiempos de evaluación.

TABLAS

Tabla 1: Características del paciente y cambios en los parámetros clínicos

Características de los pacientes	Evaluación Pre-ortodóncica	Tratamiento ortodóncico	
		12 meses	24 meses
Edad (años; promedio y rango)	42 (25-55)		
Mujeres (%)	14 (82)		
Hombres (%)	3 (18)		
Sujetos fumadores (número de sujetos)	2		
Sujetos no fumadores (número de sujetos)	15		
Nivel de inserción clínica en boca completa (mm; promedio±DE)	5,13 ± 1,06	5,25 ± 1,21	5,29 ± 1,18
Nivel de inserción clínica en sector anterior (mm; promedio±DE)	5,89 ± 1,37	5,93 ± 1,40	5,91 ± 1,18
Profundidad de sondaje en boca completa (mm; promedio±DE)	2,26 ± 0,42	2,25 ± 0,40	2,21 ± 0,39
Profundidad de sondaje en sector anterior (mm; promedio±DE)	2,83 ± 0,47	2,77 ± 0,52	2,75 ± 0,50
Placa bacteriana supragingival en boca completa (%)	6	5	5
Placa bacteriana supragingival en dientes anteriores (%)	4	2	3
Sangrado al sondaje en boca completa (%)	4	4	4
Sangrado al sondaje en dientes anteriores (%)	0	0	0

Tabla 2: Análisis de asociación entre los biomarcadores y parámetros clínicos.

	IL-6	IL-17	MMP-8	RANKL	OPG	RANKL:OPG	
Nivel de Inserción Clínica	0.393	0.708*	-0.111	0.376	0.690*	-0.791*	<i>r</i> -Pearson
	> 0.05	= 0.03	> 0.05	> 0.05	= 0.035	= 0.015	<i>p</i> -value
Profundidad al Sondaje	0.086	-0.892*	0.738*	-0.174	-0.472	0.594	<i>r</i> -Pearson
	> 0.05	= 0.005	= 0.024	> 0.05	> 0.05	> 0.05	<i>p</i> -value
Placa Bacteriana Supragingival	-0.393	-0.708*	0.111	-0.376	-0.690*	0.791*	<i>r</i> -Pearson
	> 0.05	= 0.030	> 0.05	> 0.05	= 0.035	= 0.015	<i>p</i> -value

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32(SUPPL. 6):87–107.
2. Jepsen S, Blanco J, Buchalla W, Carvalho JC, Dietrich T, Dörfer C, et al. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 2017;44:S85–93.
3. Meuric V, Le Gall-David S, Boyer E, Acuña-Amador L, Martin B, Fong SB, et al. Signature of microbial dysbiosis in periodontitis. *Appl Environ Microbiol.* 2017;83(14):1–13.
4. Brunsvold MA. Pathologic Tooth Migration. *J Periodontol.* 2005;76(6):859–66.
5. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive Periodontal Disease in Adults 30 Years of Age and Older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol.* 2005;70(1):13–29.
6. Rocuzzo M, Marchese S, Dalmasso P, Rocuzzo A. Periodontal Regeneration and Orthodontic Treatment of Severely Periodontally Compromised Teeth: 10-Year Results of a Prospective Study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2018;38(6):801–9.
7. Martinez-Canut P. A study on factors associated with pathologic tooth migration. *J Clin Periodontol.* 1997;24(7):492–7.
8. Li Y, Jacox LA, Little SH, Ko CC. Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018;34(4):207–14.
9. Alfuriji S, Alhazmi N, Alhamlan N, Al-Ehaideb A, Alruwaithi M, Alkatheeri N,

- et al. The effect of orthodontic therapy on periodontal health: A review of the literature. *Int J Dent*. 2014;2014.
10. Brown IS. The Effect of Orthodontic Therapy on Certain Types of Periodontal Defects I—Clinical Findings. *J Periodontol*. 1973;44(12):742–56.
 11. Eliasson L-Å, Hugoson A, Kurol J, Siwe H. The effects of orthodontic treatment on periodontal tissues in patients with reduced periodontal support. *Eur J Orthod*. 1982;4(1):1–9.
 12. Verrusio C, Blasi A, Leuci S, Adamo D, Nicolò M, Iorio-Siciliano V. The effect of orthodontic treatment on periodontal tissue inflammation: A systematic review. *Quintessence Int (Berl)*. 2018;49(1):69–77.
 13. Cerroni S, Pasquantonio G, Condò R, Cerroni L. Orthodontic Fixed Appliance and Periodontal Status: An Updated Systematic Review. *Open Dent J*. 2018;12(1):614–22.
 14. Almeida RC, Capelli J, Teles RP. Levels of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinases in periodontally compromised teeth under orthodontic forces. *Angle Orthod*. 2015;85(6):1009–14.
 15. Barbieri G, Solano P, Alarcón JA, Vernal R, Rios-Lugo J, Sanz M, et al. Biochemical markers of bone metabolism in gingival crevicular fluid during early orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*. 2013;83(1):63–9.
 16. Gupta S, Chhina S, Arora SA. A systematic review of biomarkers of gingival crevicular fluid: Their predictive role in diagnosis of periodontal disease status. *J Oral Biol Craniofacial Res [Internet]*. 2018;8(2):98–104.
 17. Shelke AR, Roscoe JA, Morrow GR, Colman LK, Banerjee TK, Kirshner JJ. NIH Public Access. *Bone*. 2008;23(1):1–7.

18. Dudic A, Kiliaridis S, Mombelli A, Giannopoulou C. Composition changes in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: Comparisons between tension and compression sides. *Eur J Oral Sci.* 2006;114(5):416–22.
19. Grant M, Wilson J, Rock P, Chapple I. Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod.* 2013;35(5):644–51.
20. Afacan B, Öztürk VÖ, Geçgelen Cesur M, Köse T, Bostanci N. Effect of orthodontic force magnitude on cytokine networks in gingival crevicular fluid: A longitudinal randomized split-mouth study. *Eur J Orthod.* 2019;41(2):214–22.
21. Walsh MC, Kim N, Kadono Y, Rho J, Lee SY, Lorenzo J, et al. OSTEOIMMUNOLOGY: Interplay Between the Immune System and Bone Metabolism. *Annu Rev Immunol.* 2006;24(1):33–63.
22. Yamaguchi M, Aihara N, Kojima T, Kasai K. RANKL increase in compressed periodontal ligament cells from root resorption. *J Dent Res.* 2006;85(8):751–6.
23. Vernal R, Chaparro A, Graumann R, Puente J, Valenzuela MA, Gamonal J. Levels of Cytokine Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand in Gingival Crevicular Fluid in Untreated Chronic Periodontitis Patients. *J Periodontol.* 2004;75(12):1586–91.
24. Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet.* 2003;4(8):638–49.
25. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997;89(2):309–19.
26. Behfarnia P, Saied-Moallemi Z, Javanmard S, Naseri R. Serum, saliva, and GCF

- concentration of RANKL and osteoprotegerin in smokers versus nonsmokers with chronic periodontitis. *Adv Biomed Res.* 2016;5(1):80.
27. Franco C, Patricia HR, Timo S, Claudia B, Marcela H. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):1–12.
 28. Canavarro C, Teles RP, Capelli Júnior J. Matrix metalloproteinases-1,-2,-3,-7,-8,-12, and-13 in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: A longitudinal randomized split-mouth study. *Eur J Orthod.* 2013;35(5):652–8.
 29. Grant M, Wilson J, Rock P, Chapple I. Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod.* 2013;35(5):644–51.
 30. Apajalahti S, Sorsa T, Railavo S, Ingman T. The in vivo levels of matrix metalloproteinase-1 and -8 in gingival crevicular fluid. *J Dent Res.* 2003;82(12):1018–22.
 31. Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai J V., et al. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol.* 2014;41(2):113–20.
 32. Skurska A, Dolinska E, Pietruska M, Pietruski JK, Dymicka V, Kemonia H, et al. Effect of nonsurgical periodontal treatment in conjunction with either systemic administration of amoxicillin and metronidazole or additional photodynamic therapy on the concentration of matrix metalloproteinases 8 and 9 in gingival crevicular fluid in pa. *BMC Oral Health.* 2015;15(1):1–5.
 33. Başaran G, Özer T, Kaya FA, Hamamci O. Interleukins 2, 6, and 8 levels in human gingival sulcus during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2006;130(1):7.e1-7.e6.

34. Campbell L, Millhouse E, Malcolm J, Culshaw S. T cells, teeth and tissue destruction – what do T cells do in periodontal disease? *Mol Oral Microbiol.* 2016;31(6):445–56.
35. Vernal R, Garcia-Sanz J. Th17 and Treg Cells, Two New Lymphocyte Subpopulations with a Key Role in the Immune Response Against Infection. *Infect Disord - Drug Targets.* 2008;8(4):207–20.
36. Saito A, Horie M, Ejiri K, Aoki A, Katagiri S, Maekawa S, et al. MicroRNA profiling in gingival crevicular fluid of periodontitis—a pilot study. *FEBS Open Bio.* 2017;7(7):981–94.
37. Wu Q, Zhou X, Huang D, Ji Y, Kang F. IL-6 enhances osteocyte-mediated osteoclastogenesis by promoting JAK2 and RANKL activity in vitro. *Cell Physiol Biochem.* 2017;41(4):1360–9.
38. X. Nri0406-Dong.Indd. 2006;6(April):1–5. Available from: <papers://91eab4a8-db2b-440e-8b23-89a059f56555/Paper/p1620>
39. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: An Effector CD4 T Cell Lineage with Regulatory T Cell Ties. *Immunity.* 2006;24(6):677–88.
40. Zasciurinskiene E, Lindsten R, Slotte C, Bjerklin K. Orthodontic treatment in periodontitis-susceptible subjects: a systematic literature review. *Clin Exp Dent Res.* 2016;2(2):162–73.
41. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 2003;31(11):32–42.
42. Kapoor P, Kharbanda OP, Monga N, Miglani R, Kapila S. Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid: A systematic

review. *Prog Orthod.* 2014;15(1):1–21.

43. Champagne CME, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2003;31:167–80.

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DE COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE



Ed 4/11/2013

ACTA DE APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Dra. MA.Torres Pde./ Dra. C.Lefimil Secr/ Dr. E.Rodriguez/ Srta. K. Lagos/ Dra. X.Lee / Dra. B.Urzúa

ACTA N°: 2013/21

1. Acta De Aprobación De Protocolo De Estudio N° 2013/17
2. Miembros del Comité Ético-Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile participantes en la aprobación del Proyecto:

Prof. Dra. M^a Angélica Torres V
Presidente CEC

Dr. Eduardo Rodríguez Y.
Miembro permanente del CEC

Dra. Blanca Urzúa
Miembro permanente del CEC

Srta. Karin Lagos
Miembro permanente del CEC

3. **Fecha de Aprobación:** 30/10/2013
4. **Título completo del proyecto:** "Tratamiento ortodóncico en pacientes adultos con periodonto disminuido y migración patológica. Evidencia clínica, imagenológica y molecular de estabilidad periodontal".
5. **Investigador responsable:** **Dr. Cristian Marcelo Navarrete Contreras.** Académico del Departamento del Niño y Ortopedia Dentomaxilar de la Facultad de Odontología, U de Chile.
6. **Institución:** Facultad de Odontología U. de Chile- FIOUCh
7. **Documentación Revisada y Aprobada:**
 - Proyecto "Tratamiento ortodóncico en pacientes adultos con periodonto disminuido y migración patológica. Evidencia clínica, imagenológica y molecular de estabilidad periodontal". **Versión del 30 de Octubre del 2013.** Concurso Proyectos FIOUCh.
 - Consentimiento Informado (CI) **versión 2 de Noviembre del 2013** del proyecto "Tratamiento ortodóncico en pacientes adultos con periodonto disminuido y migración patológica. Evidencia clínica, imagenológica y molecular de estabilidad periodontal". Versión del 30 de Octubre del 2013.

- Currículo del investigador responsable Dr. Cristian Marcelo Navarrete Contreras
- Nómina de los coinvestigadores y colaboradores directos de la investigación : Karl Hans Von Mühlenbrock (IA), Ada Pango Madariaga (Col), Rolando Vernal Astudillo (Col).
- Material que se entregará a los participantes explicándoles el costo que deberán asumir al participar en esta investigación entre otros.
- Carta de aceptación de las autoridades administrativas a saber: Carta del Decano Prof. Dr. Jorge Gamonal Aravena, Carta del Jefe del Laboratorio de Biología Periodontal Prof. **Dr. Jorge Gamonal Aravena**, Directora del Departamento del Niño y Ortopedia Dentomaxilar **Dra. Gisela Zillmann**, Director de la Clínica Odontológica **Sr. Rodrigo Caravantes F.**, Director Centro Imagenológico Especializado Cimex **Dr. Rodrigo Villanueva C.**

7.- Carácter de la población:

Se trata de un estudio clínico no controlado de seguimiento (Antes-Después) en el que se reclutarán 17 pacientes adultos, entre 45 y 60 años de edad, tratados periodontalmente y en fase de Terapia de Soporte Periodontal (TPS) durante al menos 3 meses.

8.- Fundamentación de la aprobación

Considerando que existe un incremento en la demanda de atención ortodóncica entre los pacientes adultos y que en estos son altamente prevalentes el diagnóstico de periodontitis y la detección de sus secuelas. Dado que no existe un protocolo probado científicamente de tratamiento ortodóncico en pacientes adultos con periodonto disminuido y migración patológica, el cual puede constituir un gran beneficio para una sociedad que envejece.

Este proyecto pretende analizar desde el punto de vista clínico, radiográfico y molecular el estado periodontal de pacientes sanos post-tratamiento periodontal y con periodonto disminuido asociado a migración dentaria patológica durante el tratamiento con ortodoncia. La investigación así planteada en este protocolo, se enmarca en los principios de respeto a los derechos humanos y garantiza su respeto en todos los procedimientos, metodologías y procesos de investigación declarados. El formulario de consentimiento informado cumple con los requisitos exigidos. El Dr. Cristian Navarrete así como las Autoridades de la Facultad de Odontología que lo apoyan, garantizan protecciones seguras de la confidencialidad de los datos de investigación y se ha definido con claridad la cadena de custodia de la información obtenida y las restricciones para su uso por terceros. Además, en caso de daños eventuales y como resultado de la investigación, se ha estipulado el recurso y el que hacer para garantizar atención en caso de urgencias y de pérdidas dentarias severas.

En consecuencia, el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, Aprueba por unanimidad de sus miembros, el estudio "Tratamiento ortodóncico en pacientes adultos con periodonto disminuido y migración patológica. Evidencia clínica, imagenológica y molecular de estabilidad periodontal". Versión del 30 de Octubre del 2013. Concurso Proyectos FIOUCh", bajo la conducción del **Dr. Cristian Marcelo Navarrete Contreras.**, Académico del Departamento del Niño y ODM Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

En caso de pérdidas o reacciones adversas al tratamiento se deberá informar a este Comité dentro de las 48 hrs. siguientes y una vez finalizado el estudio el comité deberá ser informado de los resultados del estudio mediante carta formal.

Este Comité se reserva el derecho de monitorear este proyecto si lo considera necesario y el investigador deberá, bajo mutuo acuerdo, presentar los antecedentes solicitados.

C/C.
Investigador Principal.
Secretaría C.E.C.



ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PACIENTES A LOS CUALES SE LES TOMÓ LAS MUESTRAS DE FLUIDO CREVICULAR GINGIVAL



Ed. 02/11/2013

Consentimiento Informado Para Participar en Proyecto de Investigación

- 1. Título de la investigación:** "Tratamiento ortodóncico en pacientes adultos con periodonto disminuido y migración patológica. Evidencia clínica, imagenológica y molecular de estabilidad periodontal."
- 2. Investigador responsable:** Dr. Cristian Navarrete Contreras, Cirujano Dentista especialista en Ortodoncia y Ortopedia Dentomaxilofacial.
- 3. Departamentos:** Departamento del Niño y Ortopedia Dentomaxilar; Departamento de Odontología Conservadora, Facultad de Odontología Universidad de Chile
- 4. Fuente de Financiamiento:** Proyecto FIOUCH 2013

Antes de acceder a participar en esta investigación, es importante que usted lea y entienda la siguiente explicación de los procedimientos propuestos. Esta declaración describe el propósito, los procedimientos, los beneficios y los riesgos del estudio. También describe los procedimientos alternativos que usted dispone y su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. No se pueden dar garantías en cuanto a los resultados del estudio.

Los objetivos y la realización de este estudio han sido revisados y aprobados por un Comité de Ética.

Si usted no es completamente honesto con su Odontólogo en lo relativo a la historia de su salud, puede ocasionarse daño al participar en este estudio.

El propósito de esta información es ayudarle a tomar la decisión de participar o no, en una investigación biomédica.

5. Objetivo de la investigación:

Observar los resultados del tratamiento de ortodoncia al cual será sometido, y que estará enfocado a desarrollar una alternativa de tratamiento que permita conservar las piezas dentarias que presentan consecuencias de la enfermedad periodontal (enfermedad de las encías) en los dientes anteriores como por ejemplo: dientes chuecos, espaciados y largos, con poco hueso.

6. Procedimientos de la Investigación:

Esta investigación se llevará a cabo en la Clínica Odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (Sergio Livingstone Pohlhammer N° 943; Independencia).

El tratamiento ortodóncico, será realizado por dos especialistas en Ortodoncia, y se iniciará al menos tres meses después que haya sido dado de alta de su tratamiento de las encías. Mientras se encuentre en tratamiento deberá asistir a controles con los especialistas de acuerdo a las citaciones que ellos definan.

El proyecto constará de las siguientes etapas:

a. Estudio preliminar: Comenzará con un estudio de su caso, para el cual se tomarán fotografías de su boca y cara, moldes de sus dientes y se solicitarán radiografías (panorámica y teleradiografía de perfil) y un scanner de huesos maxilares.

b. Instalación aparatos de ortodoncia: Una vez realizado el estudio preliminar, diagnóstico y planificación de su tratamiento, se procederá con la instalación de los brackets (frenillos).



c. Controles: El tratamiento tendrá una duración aproximada de 2 años, durante el cual deberá acudir a controles en forma mensual, para cambiar los alambres de ortodoncia o activarlos y, de acuerdo a un protocolo, le serán efectuadas algunas mediciones de moléculas presentes en el surco entre el diente y la encía. Además, se le solicitarán controles imagenológicos (radiografías y scanner odontológico) de sus dientes y huesos.

Esto debe ser así, porque la enfermedad de las encías que ud. tenía está estable, pero puede reactivarse si no sigue las indicaciones de su especialista ó producto del movimiento dentario por los frenillos, y en ese caso, es mejor suspender el tratamiento de frenillos.

Los resultados que se vayan observando durante el transcurso de esta investigación le serán informados de manera verbal por los especialista tratantes.

d. Retiro de aparatos y contención: Finalizado su tratamiento, se procederá al retiro de brackets y se pasará a una *fase de estabilización*, en la cual deberá utilizar aparatos removibles y/o fijos con el fin de mantener las nuevas posiciones de las piezas dentarias.

Adicionalmente, seguirá siendo citado (a) cada dos años para hacer una evaluación de la estabilidad de los resultados.

7. Beneficios:

Se realizarán todos los esfuerzos necesarios para conservar sus piezas, por lo que ud. mantendrá sus dientes en la boca, en una mejor posición y sin espacios ni sensación de dientes largos, lo que se traduce en que, además, de verse mejor y sonreír ampliamente, podrá comer mejor con sus dientes.

Esto es muy importante debido a que, la alternativa tradicional para solucionar sus requerimientos estéticos y de función necesariamente pasan por un tratamiento de rehabilitación oral, en el que se realizan extracciones de piezas dentarias con reemplazo mediante prótesis o implantes, procedimientos que además suelen tener costos elevados. La otra alternativa que tiene es no realizar ningún tipo de tratamiento y mantenerse en control con los especialistas de las encías, quedándose con sus dientes en las posiciones que ya tienen y, eventualmente, empeorando.

8. Riesgos:

El principal riesgo que conlleva su participación en esta investigación es la pérdida de algún diente debido a un deterioro progresivo de su condición periodontal producto de una higiene oral deficiente ó a una falta de control de sus frenillos.

Por lo tanto, es importante que usted se comprometa a seguir fielmente las indicaciones y recomendaciones que los profesionales especialistas le hagan. Asimismo, que asista con regularidad a los controles programados ya que la falta de supervisión de los frenillos podría ocasionar la generación de fuerzas que dañarán sus dientes y el hueso que los sostiene.

9. Costos:

Un tratamiento de ortodoncia, en general, tiene altos costos; sin embargo, para este proyecto se han logrado rebajar algunos de ellos, de acuerdo al documento que se le entregará junto con el presente Consentimiento.

10. Compensaciones:

El desarrollo de esta investigación no incluye el pago de compensaciones en caso que pierda alguna pieza dentaria. Esto se explica porque esta eventualidad constituye una complicación inherente a su condición clínica. Los procedimientos que se realizarán van dirigidos a conservar las piezas dentarias y a mejorar su pronóstico. En el caso de pérdida de alguna pieza dentaria durante el desarrollo de la investigación, los especialistas responsables se comprometen a resolver la urgencia en forma inmediata, mediante la colocación de piezas dentarias provisorias.



11. Confidencialidad de la Información:

Se mantendrá la confidencialidad de los registros de su participación en este estudio en conformidad a las leyes vigentes. No obstante, el equipo de Investigación, la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile o sus representantes, y el Comité de Ética Científico (CEC) podrán acceder a los datos confidenciales que lo identifican por su nombre. Cualquier publicación de datos no lo identificará personalmente.

Por su parte, las personas aquí autorizadas a la utilización, tratamiento y revelación de la información obtenida, se obligan a cuidar de ella con la debida diligencia. La información personal sobre su salud sólo será utilizada o revelada para la realización de este estudio de investigación, y en la medida que sea necesario, para el tratamiento relacionado con la investigación.

12. Voluntariedad:

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede elegir no participar en el estudio o puede retirarse del estudio por cualquier razón.

A su vez, el Investigador Responsable del estudio puede detener su participación en cualquier momento sin su consentimiento por alguna de las siguientes razones: si aparentemente esto es dañino para usted, si usted no cumple con las instrucciones para participar en el estudio, si se descubre que usted no cumple con los requerimientos del estudio ó si el estudio es cancelado.

13. Preguntas:

Si tiene preguntas acerca de esta investigación biomédica puede contactar al Dr. Cristian Navarrete Contreras, Investigador Responsable del estudio, domiciliado en la calle Sergio Livingstone 943, Independencia, Santiago, en los teléfonos 29781725 - 9-98836119, o al mail: cnavarrete@odontologia.uchile.cl

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, que es presidido por la Prof. Dra. María Angélica Torres, quien se domicilia en la calle Sergio Livingstone 943, Independencia, Santiago. Si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en este estudio, usted puede ubicarla en los teléfonos [REDACTED] vía mail: [REDACTED]

Este Comité de ética es independiente de los investigadores y no tiene conflictos de interés con la industria farmacéutica, cosmética y/o alimentaria.

Si usted acepta participar en el presente estudio, puede solicitar una copia del certificado de aprobación del Proyecto emitido por el Comité de ética.

14. Declaración de Consentimiento:

Le solicitamos que lea esta sección cuidadosamente y, si está de acuerdo, coloque su firma y la fecha al pie de la página.

- Me han sido proporcionados detalles sobre los efectos conocidos o esperados, y las reacciones adversas que puede ocasionar el tratamiento del estudio que puedo recibir, además de los riesgos que lo pueden acompañar y sobre los procedimientos del estudio.
- Entiendo que mi participación en este proyecto de investigación es voluntaria. Comprendo que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento, sin que ello ponga en peligro mi atención futura. Conservo mi derecho a recibir tratamiento y terapia alternativa si yo no estoy de acuerdo en participar de éste estudio.



• Estoy de acuerdo en que la información reunida para el estudio será usada y compartida solo con el propósito descrito arriba, incluyendo la transferencia y procesamiento de datos por parte de la Facultad de Odontología en forma anónima con respecto a la confidencialidad de mis datos.

• Consiento en permitir el acceso directo a mis registros odontológicos a los representantes autorizados de la Facultad de Odontología, al equipo de investigación responsable, personal autorizado y colaboradores, así como también a otras autoridades nacionales e internacionales y Comités de Ética.

• Al firmar este formulario voluntariamente no estoy renunciando a ninguno de mis derechos legales.

• He leído y comprendido la información contenida en este formulario de consentimiento. Me han dado la oportunidad de hacer las preguntas que consideré necesarias, las que fueron contestadas a mi entera satisfacción en un lenguaje comprensible.

Recibiré una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento informado.

ACEPTO LIBREMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

En Santiago a.....de.....de 201....

Identificación Paciente

Nombre:

Rut:

Teléfono:

Firma

Identificación Investigador Responsable

Dr. Cristian Navarrete Contreras

Firma

Director Clínica Odontológica

T.M. Sr. Rodrigo Caravantes Fuentes

Firma



ANEXO 3: AUTORIZACIÓN DE USO DE LAS MUESTRAS DE FLUIDO CREVICULAR GINGIVAL



A quien corresponda:

Por medio de la presente autorizo el acceso de la Srta. Silvia Torrejón Ponte, estudiante de la Maestría en Estomatología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia a las muestras de fluido crevicular gingival y datos clínicos de los pacientes que participaron en el proyecto FIOUch 2013/17, titulado: "Tratamiento ortodóncico en pacientes adultos con periodonto disminuido y migración patológica. Evidencia clínica, imagenológica y molecular de estabilidad periodontal", financiado por el Fondo para la Investigación en Odontología de la Universidad de Chile (FIOUch). El análisis mediante la técnica de ELISA se realizará en las instalaciones del Laboratorio de Biología Periodontal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, donde se le brindarán los insumos necesarios, con la finalidad de participar en nuestro proyecto FIOUch y desarrollar su proyecto de tesis titulado: **"NIVELES DE BIOMARCADORES PROINFLAMATORIOS Y OSTEODESTRUCTIVOS EN EL FLUIDO CREVICULAR GINGIVAL DE PACIENTES PERIODONTALMENTE COMPROMETIDOS DURANTE TRATAMIENTO DE ORTODONCIA"**, para obtener el grado de Magister en Estomatología de la Facultad de Estomatología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Se extiende el presente certificado a petición de la interesada, para los fines que estime convenientes.



Profesor Titular, Laboratorio de Biología Periodontal
Facultad de Odontología, Universidad de Chile