

**INFLUENCIA DE LA IL-17 EN LA PROGRESIÓN DE LA PERIIMPLANTITIS:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

AUTORES

ALICIA CAROLINA CORREA GONZÁLEZ

LINA MARIA GARZÓN CEBALLOS

ALEJANDRO RENDÓN LLANO

INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA

UNICOC

AREA DE EDUCACION AVANZADA Y CONTINUADA

POSTGRADO EN PERIODONCIA

BOGOTÁ, 2022

INFLUENCIA DE LA IL-17 EN LA PROGRESIÓN DE LA PERIIMPLANTITIS:

REVISIÓN SISTEMÁTICA

AUTORES

ALICIA CAROLINA CORREA GONZÁLEZ

LINA MARIA GARZÓN CEBALLOS

ALEJANDRO RENDÓN LLANO

ASESOR CIENTÍFICO

DR. OSCAR IVAN TOCARRUNCHO PINZON

Odontólogo Universidad Nacional

Especialista en Periodoncia UNICOC

ASESOR METODOLÓGICO

DR. HERNAN SANTIAGO GARZÓN VERGARA

Odontólogo especialista en periodoncia y pedagogía. Universidad Nacional de
Colombia

Magister en Bioingeniería. Universidad Javeriana

INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC

ÁREA DE EDUCACIÓN AVANZADA Y CONTINUADA

POSTGRADO EN PERIODONCIA. BOGOTÁ 18 DE NOVIEMBRE DE 2022

El Trabajo de grado **“INFLUENCIA DE LA IL-17 EN LA PROGRESIÓN DE LA PERIIMPLANTITIS: REVISIÓN SISTEMÁTICA”**. Fue elaborado por ALICIA CAROLINA CORREA GONZÁLEZ, LINA MARIA GARZÓN CEBALLOS Y ALEJANDRO RENDÓN LLANO, como requisito para optar por el título de especialista en Periodoncia.

La sustentación se llevó a cabo 7 de diciembre de 2022



Dr. Oscar Iván Tocarruncho Pinzón
Asesor Científico

Dr. Hernán Santiago Garzón Vergara
Asesor Metodológico

Dra. Sonia Rubiela Unriza Puin.

Directora Centro Investigación

Colegio Odontológico- CICO

TRANSFERENCIA DE DERECHOS DE PUBLICACIÓN

Título del artículo: “INFLUENCIA DE LA IL-17 EN LA PROGRESIÓN DE LA PERIIMPLANTITIS: REVISIÓN SISTEMÁTICA” Autores: los Dres. Alicia Carolina Correa González, Lina María Garzón Ceballos, Alejandro Rendón Llano.

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y no ha sido previamente publicado, excepto en forma de resumen. Una vez aceptado para publicación en la revista que la Institución Universitaria Colegios de Colombia estipule, los derechos de autor serán transferidos a la universidad. Así mismo, declaran que no ha sido enviado en forma simultánea para su posible publicación en otra revista. Los autores acceden, dado el caso, a que este artículo sea incluido en los medios electrónicos que los editores de la Institución Universitaria Colegios de Colombia consideren convenientes.

Alicia Correa G.

Alicia Carolina Correa González.

C.C. 1082965767 de Santa Marta, Magdalena.

Lina María Garzón Ceballos

Lina María Garzón Ceballos.

C.C. 1085942494 de Ipiales, Nariño.

Alejandro Rendón Llano

Alejandro Rendón Llano. C.C 1053842034 de Manizales, Caldas.

INSTITUCION UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA

CESIÓN DE DERECHOS: Nosotros, Alicia Carolina Correa González, Lina María Garzón Ceballos, Alejandro Rendon Llano. Manifestamos en este documento nuestra voluntad de ceder a la Institución Universitaria Colegios de Colombia los derechos patrimoniales, consagrados en el artículo 72 de la ley 23 de 1982, del trabajo de grado **“INFLUENCIA DE LA IL-17 EN LA PROGRESIÓN DE LA PERIIMPLANTITIS: REVISIÓN SISTEMÁTICA”**.

Producto de nuestra actividad académica para optar por el título de Especialista en Periodoncia de la Institución Universitaria Colegios de Colombia. La institución tiene los derechos anteriores cedidos en su actividad ordinaria de investigación, docencia y publicación. Con todo, en nuestra condición de autores nos reservamos los derechos morales de la obra antes citada con arreglo al artículo 30 de la ley 23 de 1982. En concordancia, suscribimos este documento en el momento mismo de la ley 23 de entrega del trabajo final a la biblioteca de la Institución Universitaria Colegios de Colombia.

Alicia Correa G.

Alicia Carolina Correa González. C.C. 1082965767 de Santa Marta, Magdalena.

[Firma]

Lina María Garzón Ceballos. C.C. 1085942494 de Ipiales, Nariño.

Alejandro Llano.

Alejandro Rendón Llano. C.C 1053842034 de Manizales, Caldas.

TRANSFERENCIA DE DERECHOS DE PUBLICACIÓN

BOGOTÁ, 18 de noviembre de 2022

Biblioteca

Institución Universitaria Colegios de Colombia. UNICOC

Autorizamos al Centro de Investigación de la Institución Universitaria Colegios de Señores Colombia UNICOC - Colegio Odontológico, a consultar y reproducir, con fines de investigación, parcial o totalmente el contenido del trabajo de grado titulado **“INFLUENCIA DE LA IL-17 EN LA PROGRESIÓN DE LA PERIIMPLANTITIS: REVISIÓN SISTEMÁTICA”** presentado al Centro de Investigación como requisito del programa para optar por el título de Especialista en periodoncia, siempre que mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de investigación y sus autores.

Alicia Correa G.

Alicia Carolina Correa González. C.C. 1082965767 de Santa Marta, Magdalena.

[Firma]

Lina María Garzón Ceballos. C.C. 1085942494 de Ipiales, Nariño.

Alejandro Llano.

Alejandro Rendón Llano. C.C 1053842034 de Manizales, Caldas.

CARTA DE PRESENTACIÓN Y CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

BOGOTÁ, 18 de noviembre de 2022

Señores _____

Nos permitimos remitir el manuscrito titulado **“INFLUENCIA DE LA IL-17 EN LA PROGRESIÓN DE LA PERIIMPLANTITIS: REVISIÓN SISTEMÁTICA”** para que sea considerado para su publicación en _____

Los autores, abajo firmantes, declaran:

Que es un trabajo original, que no ha sido previamente publicado en otro medio, que no ha sido remitido simultáneamente a otra publicación, que todos los autores han contribuido intelectualmente en su elaboración y han leído y aprobado la versión final del manuscrito remitido.

En caso de ser publicado el artículo, se transfieren todos los derechos de autor al editor, sin cuyo permiso expreso no podrá reproducirse ninguno de los materiales publicados en la misma.

Si el artículo es aprobado para su publicación, a través de este documento, el **JOURNAL ODONTOLÓGICO COLEGIAL** asume los derechos exclusivos para editar, publicar, reproducir, distribuir copias, preparar trabajos derivados en papel, electrónicos o multimedia e incluir el artículo en índices nacionales e internacionales o bases de datos.

Recomendamos como posibles evaluadores del artículo a:

1. Dra. Silvia Juliana Martínez Calvo
2. Dr. Sergio Losada Amaya

Alicia Correa G.

Alicia Carolina Correa González. C.C. 1082965767 de Santa Marta, Magdalena.

accorrea@unicoc.edu.co

[Signature]

Lina María Garzón Ceballos. C.C. 1085942494 de Ipiales, Nariño.

lmgarzon@unicoc.edu.co

Alejandro Llano.

Alejandro Rendón Llano. C.C 1053842034 de Manizales, Caldas.

arendon@unicoc.edu.co

FICHA TÉCNICA DE INVESTIGACIÓN DE TRABAJO DE GRADO

TÍTULO DEL TRABAJO: titulado **“INFLUENCIA DE LA IL-17 EN LA PROGRESIÓN DE LA PERIIMPLANTITIS: REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

AUTORES: ALICIA CAROLINA CORREA GONZÁLEZ, LINA MARÍA GARZÓN CEBALLOS, ALEJANDRO RENDON LLANO.

ASESOR CIENTÍFICO: DR. OSCAR IVÁN TOCARRUNCHO.

ASESOR METODOLÓGICO: DR. HENAN SANTIAGO GARZÓN VERGARA

MATERIAL ANEXO: 2 CD, 2 Artículos científicos.

FACULTAD: Odontología.

TÍTULO OBTENIDO: Especialista en Periodoncia.

CATEGORÍA: Postgrado.

PALABRAS CLAVE: **INFECCIÓN PERIIMPLANTARIA, PERIIMPLANTITIS, ENFERMEDAD PERIIMPLANTARIA, INTERLEUQUINA 17.**

DEDICATORIA

A Dios, que nos permite la sabiduría, el conocimiento y el entendimiento, para alcanzar cada uno de nuestros logros.

A nuestros padres. Por su apoyo incondicional, por su motivación diaria, por sus consejos, y sus valores, los cuales nos han permitido ser unas personas de bien, por ser los pilares mas importantes, y demostrarnos su cariño con el esfuerzo realizado para que hoy podamos cumplir este sueño.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por cuidarnos y protegernos día a día.

A nuestros padres por ser quienes siempre nos impulsaron a seguir adelante.

A nuestros maestros que siempre estuvieron al pendiente de nuestro bienestar en la Institución, especialmente a nuestros directores de tesis Dr. Oscar Iván Tocarruncho y Dr. Hernán Santiago Garzón, quienes con su experiencia, conocimiento y motivación nos orientaron en esta investigación.

PRESENTACIÓN Y FUENTE DE FINANCIACIÓN

La presente revisión sistemática fue desarrollada para la Institución Universitaria Colegios de Colombia, proyecto que fue financiado por el posgrado de Periodoncia y por los integrantes de la presente.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Para la realización de la siguiente revisión sistemática todos los miembros del grupo desarrollador diligenciaron el formato de declaración de conflicto de intereses, encontrando que ningún miembro del equipo ha recibido financiación por parte de entidad alguna.

TABLA DE CONTENIDO

TRANSFERENCIA DE DERECHOS DE PUBLICACIÓN	6
INTRODUCCIÓN	15
1. ASPECTOS TEORICO – CIENTIFICOS.....	18
1.1 Planteamiento del problema	18
1.2 Justificación	21
1.3 Marco teórico	23
1.4 Objetivos	27
1.4.1 Objetivo general	27
1.4.2 Objetivos específicos	27
2. ASPECTOS METODOLOGICOS	28
2.1 Tipo de estudio	28
2.2 Objeto de estudio	28
2.3 Material objeto de estudio	28
2.4 Unidad de observación	28
2.5 Muestra	28
2.6 Criterios de elegibilidad	29
2.6.1 Criterios de inclusión	29
2.6.2 Criterios de exclusión	29
2.7 Estrategia de búsqueda	30
2.7.1 Terminos de búsqueda	30
2.7.2 Algoritmo de búsqueda	30
2.7.3 Procedimientos	31
2.8 Aspectos éticos	32
3. RESULTADOS	33
3.1 Estudios incluidos.....	33
3.2 Riesgo de sesgo	38
3.3 Resultados individuales de cada estudio	39
4. DISCUSIÓN	44
5. CONCLUSIÓN	52
6. LIMITACIONES	53
7. BIBLIOGRAFÍA	54

LISTAS ESPECIALES

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Términos MESH utilizados para la búsqueda de literatura.....	30
Tabla 2. Resumen de los artículos incluidos para la revisión sistemática de literatura.....	35
Tabla 3 Resumen de los artículos excluidos para la revisión sistemática de literatura.....	36-37
Tabla 4. Valoración de calidad y riesgo, Resumen guía Newcastle-Ottawa para estudios de cohorte.	38
Tabla5. Resumen de mediciones informadas en los artículos.....	43

LISTA DE GRÁFICAS

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de información.	33
--	----

INFLUENCIA DE LA IL-17 EN LA PROGRESIÓN DE LA PERIIMPLANTITIS: REVISIÓN SISTEMÁTICA.

INTRODUCCIÓN

Los implantes dentales se han convertido en una opción terapéutica de vanguardia, solucionando el edentulismo parcial y total en gran parte de la población mundial. Esta es una opción altamente predecible, con una tasa de supervivencia aproximada del 95.2% para implantes individuales y del 93.1% para los implantes que soportan prótesis fijas. Entre las enfermedades que pueden afectar los implantes dentales se encuentran la mucositis periimplantaria y periimplantitis. La mucositis periimplantaria se ha definido como una enfermedad inflamatoria de la mucosa que rodea un implante endóseo sin pérdida de hueso de soporte periimplantario con una prevalencia a nivel mundial del 43% (1). Por otro lado, la periimplantitis es una condición patológica inflamatoria asociada al acúmulo de biopelícula, producida en los tejidos que rodean los implantes dentales, caracterizada por inflamación de la mucosa periimplantaria y la consiguiente pérdida progresiva del hueso de soporte cuya prevalencia por implantes en un estudio 2021 donde se les dio seguimiento durante 12 a 15 años a nivel mundial fue de 10.9%, mientras que la prevalencia a nivel de pacientes es de 9.7% (2). Este aumento en las cifras resulta ser preocupante, pues el entendimiento de la enfermedad aún no es completamente claro. Estas condiciones se han asociado a procesos inmunológicos, dando claridad de que la biopelícula es el factor etiológico de las enfermedades periimplantares siendo una relación causa-efecto (3).

Durante la inmunopatogénesis de la enfermedad periimplantaria, se evidencia una producción de múltiples citoquinas de naturaleza pro y antiinflamatorias, entre las que se destacan: IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-32, IL-33, las cuales funcionan como mensajeros moleculares para coordinar la interacción y la activación de diferentes tipos de células involucradas (4).

Dentro de esta gran cantidad de citoquinas, la IL-17 ha cobrado protagonismo en la última década teniendo un desarrollo investigativo extenso, no sólo en enfermedad periimplantaria, sino en otra cantidad de patologías inflamatorias. De hecho, están involucradas en el desarrollo de la inflamación y la defensa del hospedero contra la infección al inducir la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, G-CSF y GM-CSF), quimiocinas (CXCL1, CXCL5, IL-8, CCL2 y CCL7), péptidos antimicrobianos (defensinas y proteínas S100) y metaloproteinasas de matriz (MMP1, MMP3 y MMP13) de fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales. También promueve la granulopoyesis y recluta neutrófilos en los sitios inflamatorios (5). Su desregulación promueve la osteoclastogénesis, la cual estimula la expresión de RANKL por las células osteoblásticas, a través de la interacción con su receptor. A su vez IL17A inhibe la diferenciación osteoblástica por medio de la regulación a la baja de los genes involucrados en la vía Wnt, incluyendo Axin2, Wisp1 y Bmp4. Adicionalmente, la IL17 induce la actividad NF- κ B en los osteoblastos, lo que puede inhibir una función diferenciada de estas células, impidiendo la formación ósea y conllevando a la reabsorción. La pérdida ósea se induce al incrementar citoquinas pro osteoclastogénicas incluyendo TNF α y RANKL, producidas por el osteoblasto desencadenando una

destrucción ósea periimplantar (6). Darabi, et al., (2013) midieron la concentración de IL-17 en fluido crevicular en pacientes con periimplantitis comparados con pacientes con implantes sanos. Se encontró una relación entre variables clínicas como profundidad al sondaje y sangrado en pacientes que presentaron periimplantitis, con un aumento en la IL-17 del fluido crevicular de estos pacientes. En contraste, Rezazadeh et al (2019), al analizar fluido crevicular encontró un aumento estadísticamente significativo de IL17 para grupo de implantes con mucositis, mientras que los niveles más altos de IL10 se encontraron en el grupo con periimplantitis (7).

Aunque a la IL-17 se la han atribuido funciones proinflamatorias, la reciente descripción de subperfiles de linfocitos Th17 con capacidad regulatoria abre la puerta a la investigación en el área, pues la evidencia sigue siendo poco concluyente con relación a la función de la IL-17 en enfermedad periimplantaria. De ahí que, esta revisión pretenda brindar un panorama sobre las posibles funciones de esta citoquina en esta entidad patológica, y si se puede tomar como un posible indicador clínico para mejorar terapéuticas a futuro.

1. ASPECTOS TEORICO-CIENTIFICOS

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los tejidos periimplantarios sanos se caracterizan por la presencia de un epitelio oral extendido hacia un epitelio de unión conectado al implante por la presencia de hemidesmosomas (3). Apicalmente encontramos una adhesión de tejido conectivo, la cual es una de las grandes diferencias con los tejidos de la unión dentoalveolar. La rápida progresión de las enfermedades periimplantarias asociadas a procesos inflamatorios (mucositis y periimplantitis) podría explicarse debido a esta particularidad anatómica. Sin embargo, revisiones sistemáticas recientes han demostrado que la tasa de supervivencia de los implantes dentales a un término de 10 años es del 96.4%, asistiendo a citas de mantenimiento de manera regular (8), siendo una opción viable y altamente predecible al momento de rehabilitar zonas edéntulas.

La inflamación es el conjunto de mecanismos de respuesta de los tejidos vascularizados frente a un estímulo físico, químico, infeccioso o autoinmune cuyo fin puede asociarse a controlar los agentes agresores (9)(10). El equilibrio entre una respuesta inmune controlada y el daño tisular consecuente dependerá de respuestas reparativas asociadas, que van a generar activación celular y de componentes proteicos como las citoquinas. Éstas actúan como mensajeros moleculares para coordinar la interacción y el control de los diferentes tipos de células involucradas (10).

Las citocinas proinflamatorias (como $\text{TNF}\alpha$, IL-1 e IL-17) son los principales desencadenantes de la activación de los osteoclastos, células relacionadas con la

pérdida ósea. El efecto de la inflamación en el hueso está mediado por citocinas proinflamatorias, que regulan la formación y la resorción ósea, alterando así su homeostasis, lo que explicaría el aumento de la pérdida ósea durante la inflamación (4) . Dentro del microambiente inflamatorio también encontramos las citoquinas antiinflamatorias, las cuales proporcionan un control y ayudan a las respuestas inmunológicas evitando daños tisulares, como la IL-10(11).

La IL-17 es una citoquina proinflamatoria muy versátil, crucial para una variedad de procesos, que incluyen la defensa del huésped, la reparación de tejidos, la patogénesis de la enfermedad inflamatoria y la progresión del cáncer (12). Se destaca debido a sus diversas funciones ya que se encuentra presente tanto en la protección inmunológica como en la inmunopatología de enfermedades principalmente inflamatorias, por la reciente descripción de diferentes subperfiles de los linfocitos Th17 (Th17/Th1, Th17 efectores y Th17 reguladores) (13).

Dentro de las enfermedades inflamatorias asociadas a implantes encontramos la mucositis periimplantar, siendo ésta la primera condición de enfermedad periimplantaria generada por acúmulo de biopelícula alrededor de los implantes, teniendo como características clínicas el sangrado al sondaje, puede presentar o no supuración y aumento de la profundidad al sondaje, sin pérdida ósea (3). Revisiones sistemáticas y metaanálisis confirman que las tasas de prevalencia a nivel mundial de esta condición oscilan alrededor de 43%(1). Al tener una permanencia de infiltrado de células inflamatorias sin un retiro oportuno de la biopelícula por parte del clínico o del paciente, progresa a periimplantitis.

La periimplantitis es una afección patológica que ocurre en los tejidos de soporte alrededor del implante, caracterizada por inflamación en la mucosa periimplantaria y pérdida progresiva del hueso de soporte. Clínicamente podemos detectar el edema y la inflamación de tejidos blandos por medio de sondaje, mientras que radiográficamente podemos identificar la pérdida ósea progresiva (14). La prevalencia a nivel mundial arrojan resultados alrededor del 10.9%(15).

La patogénesis de la periimplantitis se ha asociado a respuestas inmunes en un microambiente inflamatorio por el acúmulo de biopelícula (16). Sin embargo, el tratamiento sigue sin tener un consenso global y la evidencia es diversa con respecto a su efectividad. El enfoque de tratamiento que busca controlar la respuesta inmune en este tipo de enfermedades ha sido uno de los más actuales y acude a un conocimiento general de un proceso inflamatorio local. Actualmente el reporte del aumento de la IL-17 en enfermedad periimplantar sugiere una función principal es su patogenia, sin embargo, no es del todo claro. Por lo anterior, el grupo se formula la siguiente pregunta de investigación: ¿En pacientes con periimplantitis cuál es la influencia de la IL-17 en los tejidos periimplantares?

1.2 JUSTIFICACIÓN

El edentulismo parcial o total sin tratar, afecta aproximadamente 276 millones de personas alrededor del mundo. Este tipo de pacientes va a tener una reducción en cuanto a la calidad de vida, teniendo dificultades al masticar, problemas de fonación, vida social y autoestima. Podemos encontrar múltiples formas de rehabilitar estas zonas edéntulas, como prótesis fijas sobre dientes, removibles, totales y rehabilitación sobre implantes. Esta última opción se ha convertido en una de las alternativas más demandadas por ser altamente predecible a diferencia de uso de prótesis convencionales (17).

A pesar de ser un tratamiento multidisciplinario y predecible, se producen complicaciones observables clínica y radiográficamente. Dichas complicaciones pueden ser causadas por sobrecarga biomecánica (que conlleva a fractura del implante, descementación, aflojamiento del tornillo pasante o del abutment), las causadas por infección o inflamación (Mucositis periimplantar y periimplantitis) y otras categorizadas en “otras causas” tales como daño a estructuras circundantes, fallas al momento de diagnosticar la calidad de los tejidos duros y blandos que van a sostener el implante (15).

La patogenia de la periimplantitis ha venido siendo estudiada *in vitro* e *in vivo*, tratando de entender el comportamiento progresivo y relativamente rápido de la enfermedad. Se han atribuido diferentes factores locales y sistémicos relacionados, uno de estos han sido el aumento en la producción de ciertas citoquinas, como la IL-17 (18).

La familia de la IL-17 consiste en un grupo de citoquinas encargadas de participar en respuestas inflamatorias y crónicas. Esta proteína presenta grupos familiares desde la IL-

17A hasta la IL-17F, siendo la IL-17A la más estudiada de la familia. Presenta un rol en la defensa del hospedero contra infecciones (19). Estudios demuestran los linfocitos TCD4+, TCD8+, Gamma-delta, NKT y células linfoides innatas son las principales fuentes de la IL-17A, aunque también se reportan células como los neutrófilos que también favorecen la producción bajo algunas circunstancias particulares. IL-17A cumple roles clave en enfermedades autoinmunes, asma, EPOC, cáncer y también en la defensa del hospedero (20).

El conocimiento bibliográfico con relación a este tema permitiría no sólo el inicio de una línea de investigación en esta temática, sino a su vez, entender por qué los niveles de IL-17 pueden servir o no como marcadores predictores de la progresión de la enfermedad peri-implantar.

1.3. MARCO TEÓRICO

La periimplantitis se define como una lesión inflamatoria de la mucosa periimplantaria que afecta el hueso de soporte, presentando pérdida ósea alrededor del implante. Se asocia al acúmulo de biofilm dental, cuya carga bacteriana (en su mayoría anaerobias) tiene una composición similar a las encontradas en periodontitis (21). La patogénesis de esta condición se encuentra dada por la relación entre los factores de virulencia y los subproductos bacterianos con la respuesta inmune del hospedero. Se encuentra un aumento de neutrófilos, células B y macrófagos. Adicionalmente se concluye mediante inmunohistoquímica que la IL-1 era dominante en la activación de osteoclástica en el hueso periimplantar. Se encuentra un alto predominio bacteriano de *P. Gingivalis*, *T. Forsythia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, organismos fúngicos como la *Candida* y virus como Citomegalovirus y virus del Epstein-Barr (22).

Se describen varios protocolos para su tratamiento teniendo en cuenta variables como la profundidad al sondaje y la pérdida ósea radiográfica. Se han usado curetas plásticas reforzadas con fibra de carbón, pulido con polvo de glicina, EDTA, peróxido de hidrógeno, cloruro de cetilpiridinio, antibioticoterapia o terapia quirúrgica dependiendo de la gravedad del caso (23).

Dentro de la respuesta inmune relacionada, se genera la liberación de diferentes citoquinas. Estas se definen como pequeñas proteínas liberadas por las células para regular el crecimiento, la maduración y la capacidad de respuesta de determinadas poblaciones celulares. Normalmente, las citocinas son péptidos, proteínas o glicoproteínas de aproximadamente 5 a 30 kDa. Las citoquinas se pueden clasificar en 4

familias dependiendo de su estructura o función: familia de 4 haces de hélice alfa, familia de IL-1, familia de IL-17 y citoquinas de nudos de cisteína. Funcionalmente, existen citoquinas inmunomoduladores de tipo 1 y de tipo 2 (20).

El interés en la familia de la IL-17 aumenta al descubrir en el 2005 que esta citoquina es distintiva de los linfocitos TCD4+, las cuales se diferencian en células Th17. Se encuentra adicionalmente que la IL-17 se encontraba elevada en enfermedades inflamatorias o autoinmunes humanas (24). La IL-17 es una citoquina encargada de la protección del hospedero contra las infecciones extracelulares bacterianas y fúngicas, desempeñando un papel importante en la inflamación. Sin embargo, cuando se produce en exceso, contribuye a la inflamación crónica asociada a muchos trastornos inflamatorios y autoinmunes (25). Estudios clínicos han demostrado que la IL-17 y la IL-10 aumentan significativamente en pacientes con algún tipo de enfermedad periimplantar, ya sea mucositis o periimplantitis, en comparación con pacientes que presentan tejidos periimplantarios sanos (26).

La citocina que ahora se llama interleucina-17A (IL-17A) se clonó por primera vez en 1993, y más tarde se identificaron cinco miembros de la familia estructuralmente relacionados (IL-17B–IL-17F; IL-17E también se llama IL-25). La naturaleza proinflamatoria de la IL-17A se sugirió en los estudios iniciales *in vitro* y su papel en la defensa del huésped contra la infección bacteriana se demostró por primera vez utilizando ratones deficientes en el receptor de IL-17 (IL17R). Posteriormente, se demostró su papel en el desarrollo de enfermedades alérgicas y autoinmunes utilizando ratones *Il17a*^{-/-}. Los anticuerpos anti-IL-17A, así como los anticuerpos anti-IL-

IL-17 receptor A (anti-IL-17RA) se están utilizando de manera eficaz para el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante, lo que demuestra que la IL-17A desempeña funciones cruciales en el desarrollo de estas enfermedades. Sin embargo, los roles de otros miembros de la familia en la salud y la enfermedad siguen siendo en gran medida una incógnita (24).

En la enfermedad periimplantaria predominan las células T, lo que sugiere que la respuesta inmunitaria local también está regulada por estas células. Se dividen en subgrupos, entre los que se encuentran Th1, Th2 y Th17 (27).

Th17 tiene efectos pleiotrópicos o incluso opuestos en la inmunidad. Puede proteger al huésped contra patógenos bacterianos y fúngicos, e inducir la granulopoyesis y la quimiotaxis de los neutrófilos, que son necesarios para la protección y eliminación de patógenos (28).

Por otro lado, cada vez hay más pruebas de que las células Th17 desempeñan un papel importante en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. Sus diferentes respuestas en las enfermedades pueden deberse a las múltiples funciones de las células Th17 no patógenas y patógenas (29).

Durante los procesos infecciosos, la producción de IL17 de las células Th17 no patógenas y patógenas es un factor vital en la defensa del hospedero y la IL22 producida por las células Th17 patógenas es esencial para mantener la homeostasis tisular. Por lo tanto, la evidencia sugiere que las células Th17 no patógenas desempeñan un papel protector, mientras que las células Th17 patógenas potencian la inflamación en muchas

enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple, psoriasis, lupus eritematosos sistémico, asma, entre otras (29).

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

- Analizar la influencia de la IL-17 en la progresión de la periimplantitis basados en la literatura actual.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Entender la fisiopatología de la IL 17 en los procesos inflamatorios locales.
- Describir la fisiopatología de la periimplantitis.

2. ASPECTOS METODOLOGICOS

2.1 TIPO DE ESTUDIO:

Revisión sistemática de la literatura.

2.2 OBJETO DE ESTUDIO

Fisiopatología de la IL-17 en enfermedad periimplantar.

2.3 MATERIAL OBJETO DE ESTUDIO

Literatura científica publicada relacionada con el tema que cumpla con los criterios de inclusión.

2.4 UNIDAD DE OBSERVACIÓN

pg/ml, pg/sitio, pg/ μ l, ng/dl, de IL-17 a nivel local en líquido crevicular, en sangre periférica y biopsias de tejido periimplantar.

2.5 MUESTRA

Las publicaciones seleccionadas para la revisión sistemática de la literatura parten de la pregunta PICO planteada (P: Pacientes con enfermedad peri implantar, I: Presencia de IL17, C: implantes sanos vs implantes con periimplantitis, O: Cambios presentados en tejidos periimplantares). Evidencia científica publicada desde el año 2011 al 2022.

2.6 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La presente revisión se estructuró de acuerdo con los lineamientos de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

2.6.1 Criterios de Inclusión.

- Ensayos clínicos controlados, casos y controles, cohortes transversales.
- Idioma inglés
- Estudios publicados en humanos
- Artículos de investigación publicados entre los años 2011 y 2022

2.6.2 Criterios de exclusión.

- Estudios con pacientes sistémicamente comprometidos.
- Estudios con pacientes fumadores
- Estudios donde no se cuantifica la IL-17.

2.7 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de las publicaciones para el desarrollo del presente trabajo de investigación se realiza en motores de búsqueda de revistas indexadas: Pubmed, Ebscohost, Embase, Cochrane.

2.7.1 TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Español	Ingles
Infección periimplantaria	Periimplant infection
Periimplantitis	Periimplantitis
Enfermedad periimplantaria	Periimplant disease
Interleuquina 17	Interleukin-17
IL17	IL17

Tabla 1. Términos MESH utilizados en la búsqueda de literatura.

2.7.2 ALGORITMOS DE BUSQUEDA

(((((periimplant infection) OR (peri-implant infection)) OR (periimplantitis)) OR (peri-implantitis)) OR (periimplant disease)) OR (peri-implant disease)) AND (Interleukin-17)

2.7.3 PROCEDIMIENTO

1. Búsqueda de información científica en bases de datos de forma independiente por tres investigadores (LG, AR, AC). Si existía alguna diferencia entre los dos investigadores, un investigador experto solucionaría (OT).
2. Selección de artículos por criterios de inclusión y exclusión de forma independiente por tres investigadores. Los motivos de exclusión fueron registrados en una tabla (Anexo 1).
3. Eliminación de resultados repetidos.
4. Los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se sometieron a una evaluación de validez y extracción de datos. Las razones para rechazar algún estudio fueron registradas.
5. Lectura de título y resumen.
6. Escogencia de artículos. Los datos fueron extraídos de forma independiente por los tres investigadores (AC, LG, AR). Si existía alguna diferencia entre los dos investigadores, un investigador experto solucionaría (OT).
8. Los datos fueron extraídos de acuerdo con la matriz de análisis elaborada (Tabla 2). Las variables consignadas en esta matriz fueron: título del artículo, autor, revista de publicación y año, diseño de investigación, métodos, lugar de medición y citoquinas evaluadas, implantes o pacientes sanos, enfermedad periimplantar, técnica usada para la evaluación de citoquinas, resultado de citoquinas.
9. Valoración de calidad de la información según escalas y listas de chequeo. Para la evaluación del sesgo de los estudios se utilizaron las guías de riesgo de sesgo Newcastle-Ottawa para los 8 estudios.

Se clasifican de la siguiente forma:

Para Newcastle-Ottawa

Bajo riesgo de sesgo: 3 o 4 estrellas en el dominio de selección Y, 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad Y, 2 o 3 estrellas en el dominio de resultado/exposición.

Comentado [OITP1]: Se habla de bajo riesgo o bajo sesgo, revisen bien esa parte por favor, no estoy seguro

Comentado [ACCG2R1]: listo

Indefinido riesgo de sesgo: 2 estrellas en el dominio de selección Y, 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad Y, 2 o 3 estrellas en el dominio de resultado/exposición.

Alto riesgo de sesgo: 0 o 1 estrella en el dominio de selección O, 0 estrellas en el dominio de comparabilidad O, 0 o 1 estrellas en el dominio de resultado/exposición

2.8 Aspectos éticos

Según el Artículo 11 de la Resolución N.º 008430 de 1993 un estudio de este tipo se considera una investigación sin riesgo debido a que no se realiza ninguna intervención biológica, fisiológica, psicológica o social de las personas involucradas en el estudio.

3. RESULTADOS

A través de la búsqueda electrónica se identificaron 43 artículos, para un total de 32 citas luego de la eliminación de duplicados.

Tras la exclusión de 7 publicaciones en función por títulos, quedaron 25 estudios para la evaluación. Después de la exclusión de 10 estudios basados en el resumen, se evaluaron 15 estudios texto completo, quedaron 7 estudios para la revisión sistemática (Figura 1).

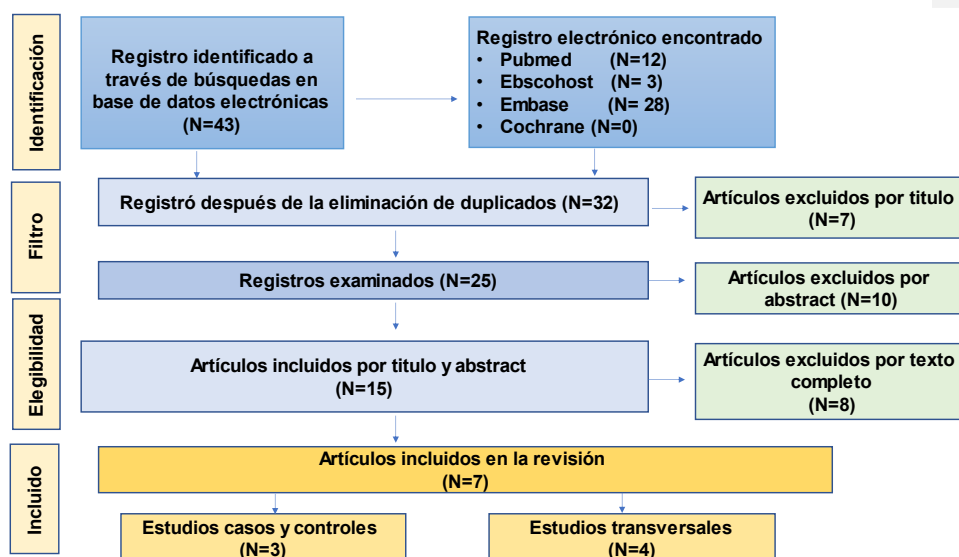


Fig. 1 Diagrama de flujo de la selección de información.

3.1 Estudios incluidos

Los estudios escogidos y sus características se resumen en la Tabla 2. De forma general, los 7 artículos finales (4 estudio transversal y 3 de casos y controles) reportan aumento

de citoquinas proinflamatorias asociadas a enfermedades periimplantarias el eje principal es la presencia de IL17. Sin embargo, se evalúan citoquinas tales como: IL1, IL6, IL8, IL10, IL12, IL17, IL33, $TNF\alpha$, $TGF\beta$, evaluadas en líquido crevicular sangre periférica y biopsias de tejido periimplantar.

Título artículo	Autor y año	Publicado en	Métodos	Resumen	Lugar de medi	Citoquinas evalu	Enfermedad perimpl	Técnica utilizada para evaluación de	Resultado citoquinas
IL-17 gene polymorphism is associated with chronic periodontitis and peri-implantitis: a cross-sectional study	Mahdi Kakhkhaizadeh, Zahra Baghani, Ahmad Reza Ebadian, Navid Youssefi, Amir Reza Mehdizadeh, and Niloofar Azimi; 2013	Immunological investigations	Estudio transversal: 197 pacientes entre pacientes periodontales, perimplantares y sanos. Se recolecta 5 cc de sangre, encontrando genotipo CC mas alto en pacientes perimplantares	Se encuentra una correlación el polimorfismo del gen de IL-17 en enfermedad periodontal y perimplantar.	Sangre (0,5cc)	IL-17R	75 periodontitis crónica y 38 perimplantitis	Competitive Allele Specific PCR (KASP)	Mayor frecuencia de genotipo CC comparado con CA y AA en grupos de perimplantitis, periodontitis y salud
Transforming growth factor- β , interleukin-17, and IL-23 gene expression profiles associated with human peri-implantitis.	Gustavo Pereira, Mardegan Jamil Awad Shibli, Leandro Amadeu Roth, Marcelo Faveri, Gabriela Giro, Marta Ferreira Bastos; 2017	Clinical oral implants research	Estudio transversal, en este estudio se incluyeron tejidos blandos perimplantarios de 40 sujetos, y se utilizó la PCR en tiempo real (RT-PCR) para definir el perfil de expresión de los genes IL-17, IL-23 y TGF- β	Se observaron niveles mas altos de ARNm de TGF- β en las biopsias tomadas de los controles sanos, y los niveles de ARNm de IL-23 aumentaron significativamente en el grupo de perimplantitis ($p < 0,0001$). No se observaron diferencias en los niveles de ARNm de la IL-17 entre los grupos. El nivel de IL-17 e IL-10 aumentó en los pacientes con perimplantes en comparación con los individuos con tejidos perimplantarios sanos y los resultados mostraron que las concentraciones más altas de IL-17 e IL-10 se observaron en los pacientes con mucositis perimplantaria y perimplantitis, respectivamente.	Biopsias de tejido perimplantar	Expresión genica de TGF- β , IL-17 e IL-23 asociados con la perimplantitis	20	Biopsias almacenadas en RNAlater	Antos niveles de TGF- β mRNA fueron observados en biopsias tomadas de grupo control. Niveles de IL-23 mRNA incrementaron en grupos con perimplantitis. Sin diferencias estadísticas entre
Interleukin-17 and Interleukin-10 as inflammatory and Prevention Biomarkers in Perimplant Diseases.	Rezazadeh F Mohammad M Farhad SZ; 2019	International Journal of preventive medicine	Casos y controles, 51 pacientes, entre pacientes sanos con mucositis perimplantaria y perimplantitis. Se recolecta liquido crevicular y se mide la cantidad de IL17 e IL10	Casos y controles, 51 pacientes, entre pacientes sanos con mucositis perimplantaria y perimplantitis. Se recolecta liquido crevicular y se mide la cantidad de IL17 e IL10	Liquido crevicular	IL-17 e IL-10	34	ELISA	Individuos con implantes sanos muestran menores niveles de IL-17 a comparación de los pacientes con perimplantitis
Evaluation of peri-implant mucosa: clinical, histopathological and immunological aspects.	Márcia Fernandes de Araújo, Antonio Ferreira Leão Filho, Gabriela Pegorari da Silva, Marcelo Luiz Ribeiro de Melo, Marcelo Henrique Napimoga, Denise Bertulucci Rocha Rodrigues, Polyanna Miranda Alves, Sanívia Aparecida de Lima Pereira; 2014	elsevier Archives of Oral Biology	Estudio transversal, se recolectaron dos fragmentos de mucosa perimplantaria de 18 pacientes y se realiza análisis histológico e inmunohistoquímico. Se encuentra mayor densidad celular para TGF- β , IL-17 y CD31. Hubo una correlación negativa significativa entre la densidad de IL-17 y el porcentaje de colágeno.	Este estudio demostró que en pacientes con perimplantitis hubo mayor TGF- β e IL-17	Fragmentos de encía de 4x4mm	TGF- β e IL-17	9	ELISA	Incremento de TGF- β , IL-17 y CD31 en comparación con perimplantitis. Mayor densidad de exudado leucocitario
Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis.	Viviane O. Severino Marcelo H. Napimogab; Sanívia A de Lima Pereira; 2011	elsevier Archives of Oral Biology	Casos y controles, se recogió el liquido crevicular de 40 implantes de 25 pacientes, siendo 14 pacientes con perimplantitis y 11 sanos totalizando 20 implantes de cada grupo. Las muestras de liquido crevicular recogidas de cada paciente se cuantificaron para IL-6, IL-17, IL-8 e IL-10 utilizando el ensayo inmunoadsorbente enzimático (ELISA)	Expresión de IL17 mayor en el grupo de perimplantitis en comparación del grupo control. Se demuestra que en pacientes con perimplantitis existe un aumento de IL-17 que puede inducir la producción de otras citocinas inflamatorias, contribuyendo a la patogénesis de la pérdida ósea en la perimplantitis	Liquido crevicular	IL-6, IL-8, IL-10 e IL-17	14	ELISA	Mayor expresión de IL-17 en grupo de perimplantitis en comparación con implantes sanos. Incremento de IL-6 y 8 sin ser estadísticamente significativo en comparación con grupo sano. Grupo sano con incremento de IL-10 en comparación con grupo con perimplantitis sin diferencia estadística.
Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-33 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant mucositis and peri-implantitis.	Viviane Oliveira Severino, Marcela Beghinia, Márcia Fernandes de Araújo, Marcelo Luiz Ribeiro de Melo, Camila Botelho, Miguel Wellington, Francisco Rodrigues, Sanívia Aparecida de Lima Pereira; 2016	elsevier Archives of Oral Biology	Casos y controles, e recogió liquido crevicular de 40 implantes de la siguiente manera: 10 pacientes con mucositis perimplantaria, 20 pacientes con perimplantitis y 10 pacientes sanos. Las muestras de liquido crevicular y saliva de glándula parótida recogidas de cada paciente se cuantificaron para IL-6, IL-10, IL-17 e IL-33 mediante un ensayo inmunoadsorbente enzimático (ELISA)	Los niveles de IL-6, IL-17 e IL-33 en liquido crevicular fueron significativamente más altos en el grupo de perimplantitis en comparación con el grupo sano. Los niveles de IL-17 e IL-33 en liquido crevicular fueron significativamente más altos en el grupo de mucositis perimplantaria que en el grupo sano. No hubo diferencias significativas al comparar los niveles de IL-6, IL-10, IL-17 e IL-33 en saliva de glándula parótida entre los grupos sanos de mucositis	Liquido crevicular	IL-6, IL-10, IL-17 e IL-33	10 pacientes con mucositis y 20 pacientes con perimplantitis	ELISA	IL-17 e IL-33 en liquido crevicular fueron significativamente mayores en el grupo de perimplantitis en comparación con el grupo sano. Los niveles de IL-17 e IL-33 en liquido crevicular fueron significativamente mayores en el grupo de grupo de mucositis perimplantaria que en el grupo de perimplantitis y en el grupo control de
Comparison of the levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-17 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis and a control group with healthy implants.	Ehsan Darabi, Zeinab Kakhkha, Alimkhar Amirzargar; 2013	iranian journal of allergy asthma and immunology	seleccionan 24 pacientes con perimplantitis y 18 individuos con implantes sanos. Se evalúa cantidad del IL-17 y TNF en liquido crevicular, encontrando mayor cantidad de ambas citoquinas en pacientes	Aumento de IL17 y TNF en liquido crevicular en pacientes con perimplantitis. Resultados estadísticamente significativos entre ambos grupos de casos y controles.	Liquido crevicular	TNF- α and IL-17	24 pacientes con per	ELISA	El TNF- α y IL-17 en perimplantitis y en el grupo control de 19,7 $\pm$ 16,0 y 14,5 $\pm$ 8,9 pg/ml, respectivamente, en 40 segundos de muestreo. También

Tabla 2. Artículos incluidos.

Título de artículo	Autor	Revista de publicación y año	Razón de exclusión
Differential expressions of biomarkers in gingival crevicular fluid of Han and Uyur populations with peri-implantitis	Xiaowei Gao, MM,a Jing Zhou, BS,b Yue Sun, MM,a Lin Wang, PhD,a and Yanmin Zhou, PhD,a,*	Medicine. 2018	Énfasis del artículo en proteína C y grupos bacterianos presentes en líquido crevicular en pacientes con periimplantitis
Soft tissue surrounding switched platform implants: an immunohistochemical evaluation.	Claudia Dellavia, Luigi Canullo, Cristina Allievi, Niklaus P. Lang, Gaia Pellegrini,	Clinical oral implants research. 2011	Se hace referencia a como la plataforma del implante no interfiere en los procesos celulares inflamatorios.
IL-17F Gene rs763780 and IL-17A rs2275913 Polymorphisms in Patients with Periodontitis	Malgorzata Mazurek-Mochol, Malgorzata Kozak, Damian Malinowski, Krzysztof Safranow, and Andrzej Pawlik	Int J Environ Res Public Health. 2021	Relación de IL17 con periodontitis
Surgical treatment of peri-implantitis with or without a deproteinized bovine bone mineral and a native bilayer collagen membrane: A randomized clinical trial	Stefan Renvert, Jean-Louis Giovannoli, Ann-Marie Roos-Jansäker, Sven Rinke	J Clin Periodontol. 2021	No se encuentra IL17 o periimplantitis en título
Inflammasomes in Alveolar Bone Loss	Yang Li, Junqi Ling, Qianzhou Jiang	Frontiers in immunology. 2021	No se encuentra IL17 o periimplantitis en título o abstract. Exclusión por revisión narrativa
Vascular endothelial growth factor: A translational view in oral non-communicable diseases	Sven Niklander, María José Bordagaray and Marcela Hernández	Biomolecules. 2021	Exclusión por revisión narrativa
High Mobility Group Box 1 Expression in Oral Inflammation and Regeneration	Keisuke Yamashiro, Hidetaka Ideguchi, Hiroaki Aoyagi, Chiaki Yoshihara-Hirata, Anna Hirai, Risa Suzuki-Kyoshima, Yao Zhang, Hidenori Wake, Masahiro Nishibori, Tadashi Yamamoto y Shogo Takashiba	Frontiers in immunology. 2020	Exclusión por revisión narrativa
What Affects Postoperative Sinusitis and Implant Failure after Dental Implant: A Meta-analysis	Jong Seung Kim, Sang Moon Choi, Ji Hyun Yoon, Eun Jung Lee, Jin Yoon, Sam Hyun Kwon, Cha Dong Yeo, Ji Seob Ryu, Jong Hwan Lee, Yeon Seok You, Su Geun Kim, Min Hee Lee, Baek Hwa Han	Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2019	Artículo excluido por énfasis en complicaciones postquirúrgicas sin relación con IL17
Effects of nano-hydroxyapatite/ polyetheretherketone-coated, sandblasted, large-grit, and acid-etched implants on inflammatory cytokines and osseointegration in a peri-implantitis model in beagle dogs	Hua-Wei Yang, Xiao-Shan Tang, Zhuo-Wei Tian, Yang Wang, Wen-Yi Yang, Jing-Zhou Hu	Med Sci Monit. 2017	Exclusión por estudio experimental
Complex prophylaxis and prognosis of inflammatory complications after dental implantation	Magomet Sh. Mustafaev	Asian Journal of Pharmaceutics. 2017	Exclusión por falta de análisis de IL17 como citoquina proinflamatoria en enfermedad perimplantar
Dental implant surface treatments may modulate cytokine secretion in Porphyromonas gingivalis-stimulated human gingival fibroblasts: A comparative study	Alexander Stavroulakis, Carlos Brito, Hong Yang Chen, Elena Bajenova, Anuradha Prakkai, Getulio Nogueira-Filho	Journal of biomedical materials research. 2015	Exclusión por estudio invitro
Cholinergic signalling mechanisms and early implant healing phases in healthy versus generalized aggressive periodontitis patients: A prospective, case-control study.	Pinar Meriç, Nurcan Buduneli, Burcu Kanmaz, Önder Gülek, Erhan Çömlekçioğlu, Gareth Calvert, David F. Lappin, Christopher Nile	Journal of clinical periodontology. 2019	Exclusión por presencia de IL17 en líquido crevicular de pacientes con periodontitis agresiva
Salivary biomarkers and their application in the diagnosis and monitoring of the most common oral pathologies	Lucia Melguizo-Rodríguez, Victor J. Costela-Ruiz, Francisco Javier Manzano-Moreno, Concepción Ruiz and Rebeca Illescas-Montes	International journal of molecular science. 2020	Exclusión por revisión narrativa
Evaluation of modified cold-atmospheric pressure plasma (MCAP) for the treatment of peri-implantitis in beagles	Xincai Zhou, Donglei Wu, Defeng Liang, Wenhao Zhang, Qi Shi, Yingguang Cao	Oral diseases. 2020	Exclusión por ausencia de IL17 en título
Cytokines in pathogenesis of peri-implantitis	Aleksandra Petković-Čurčin, Smiljana Matic, Danilo Vojvodić, Novak Stamatović, Tatjana Todorović	VOJNOSANITETSKI PREGLED. 2011	Exclusión por revisión narrativa
TLR4 mediates alveolar bone resorption in experimental peri-implantitis through regulation of CD45(+) cell infiltration, RANKL/OPG ratio, and inflammatory cytokine production	Shu Deng, Yang Hu, Jing Zhou, Yufeng Wang, Yuguang Wang, Sicong Li, Grace Huang, Cheng Peng, Anka Hu, Qing Yu, Xiaozhe Han	J Periodontol. 2020	Artículo excluido por énfasis en receptores tipo Toll, a pesar de tener la palabra periimplantitis en su título.

Molecular mechanisms linking peri-implantitis and type 2 diabetes mellitus revealed by transcriptomic analysis	Tianliang Yu, Aneesha Acharya, Nikos Mattheos, Simin Li, Dirk Ziebolz, Gerhard Schmalz, Rainer Haak, Jana Schmidt, Yu Sun	PeerJ. 2019	Relación de enfermedades periimplantarias con diabetes tipo 2
Comparison of the levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-17 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis and a control group with healthy implants	Ehsan Darabi , Zeinab Kadkhoda , and Aliakbar Amirzargar	Iranian Society of Asthma and Allergy (ISAA) and the Iranian Society of Immunology and Allergy. 2007	Artículo se repite. Se elige artículo más nuevo
Notch downregulation and inflammatory cytokines and rankd overexpression involvement in peri-implant mucositis and peri-implantitis: A cross-sectional study	Iva Milinkovic, Ana Djinic Krasavcevic , Nadja Nikolic , Zoran Aleksic , Jelena Carkic , Marija Jezdic , Sasha Jankovic, Jelena Milasin	Clin Oral Implants Res. 2021	Artículo sin presencia de IL17 en título
A Cross-sectional Assessment of Biomarker Levels around Implants Versus Natural Teeth in Periodontal Maintenance Patients	Erica N. Recker, Gustavo Avila-Ortiz, Carol L. Fischer, Keyla Pagan-Rivera, Kim A. Brogden, Deborah V. Dawson and Satheesh Elangovan	Journal of Periodontology. 2015	Artículo sin presencia de IL17 en título

Tabla 3. Artículos excluidos

Estudios	Selección	Comparabilidad	Resultado Exposición	Conclusión
Severino 2011	★ ★	★ ★	★ ★	Riesgo de sesgo indefinido
Darabi 2013	★ ★	★	★ ★	Riesgo de sesgo indefinido
Kadkhodazadeh 2013	★ ★	★	★ ★	Riesgo de sesgo indefinido
Araujo 2014	★ ★	★	★ ★	Riesgo de sesgo indefinido
Severino 2016	★ ★	★ ★	★ ★	Riesgo de sesgo indefinido
Pereira 2017	★ ★	★ ★	★ ★	Riesgo de sesgo indefinido
Rezazadeh 2019	★ ★	★	★ ★	Riesgo de sesgo indefinido

Tabla 4. Valoración de calidad y riesgo, Resumen guía Newcastle-Ottawa para estudios de cohorte

3.2 Riesgo de sesgo

La calidad de los artículos y el riesgo de sesgo evaluado en la matriz elaborada se encuentra en el anexo 2

Se determinó que los 8 estudios (4 estudio transversal y 3 de casos y controles) involucrados son de Riesgo Medio según la guía Newcastle-Ottawa.

3.3.Resultados individuales de cada estudio.

Severino et al (2011), realizan un estudio de casos y controles con una muestra de 25 pacientes: 11 pacientes sanos y 14 con periimplantitis, evaluaron IL6, IL8, IL10, e IL17 en líquido crevicular, con una prueba ensayo enzimático inmunoabsorbente (ELISA). Este estudio encontró mayor expresión de IL17 valor promedio (26pg/ μ l) en grupo con periimplantitis vs implantes sanos (12pg/ μ l), con diferencias estadísticamente significativa.

Darabi et al (2013) realizan un estudio de casos y controles tomando 42 pacientes, se evaluaron 18 implantes sanos y 24 implantes con enfermedad periimplantar, se estudiaron las citoquinas TNF- α e IL17 en fluido crevicular, por medio de la prueba ELISA. En cuanto a los resultados de la prueba arroja niveles de IL17 en periimplantitis y en el grupo control de 19.7 ± 16.0 y 14.5 ± 8.9 pg/sitio, respectivamente, en 40 segundos de muestreo. También el nivel promedio de TNF α fue 38.9 ± 9.3 y 14.5 ± 8.9 pg/sitio en 40 segundos de muestreo, respectivamente. Una prueba t independiente muestra niveles para TNF- α e IL17 en líquido crevicular significativamente mayor en el grupo de periimplantitis frente al grupo control.

Severino et al (2016), realiza un estudio de casos y controles, con una muestra de 40 implantes: 10 implantes sanos, 10 con mucositis y 20 con periimplantitis, se evaluó la IL6, IL10, IL17 e IL33 en líquido crevicular y saliva parotídea mediante la prueba ensayo enzimático inmunoabsorbente (ELISA). Analizando las muestras inmunohistoquímicas en líquido crevicular, se obtiene como resultado niveles de

IL17 significativamente mayores en el grupo de mucositis (580pg/μl) vs periimplantitis (500pg/μl). IL-17 e IL-33 se encontraron aumentadas en pacientes con mucositis, contribuyendo a los procesos inflamatorios de la enfermedad.

Rezazadeh et al (2019), realizaron un estudio de casos y controles donde toma como muestra 51 pacientes: 17 con implantes sanos, 17 con mucositis y 17 con periimplantitis, con periodo de rehabilitación de 1 a 5 años. Se realizó un ensayo inmunoabsorbente enzimático (ELISA), para medir la cantidad de IL17 e IL10 en líquido crevicular. Obteniendo los siguientes valores promedios de IL17 en líquido crevicular: implantes sanos (5.8±0.5 ng/dL), mucositis (57.7±14.6 ng/dL), periimplantitis (19.9±10.3 ng/dL). Los niveles más altos de IL10 se encontraron en el grupo con periimplantitis (56.5±16.4 ng/dL), siendo significativamente mayor en comparación con los dos grupos restantes ($p < 0.001$). Los autores concluyen que las citoquinas IL17 e IL10 aumenta en pacientes con periimplantitis en comparación con individuos con tejidos periimplantarios sanos.

Kadkhodazadeh et al (2013) realizaron un estudio transversal, evaluando a 197 pacientes de ellos 84 individuos sanos, 75 pacientes con periodontitis crónica y 38 pacientes con periimplantitis. Se estudió el polimorfismo de IL17A, teniendo un total de 197 muestras, extrayendo 0.5 cc de sangre de cada paciente, utilizando la prueba KASP (competitive allele specific PCR) dando como resultado mayor frecuencia de genotipo CC, comparado con CA y AA en grupos de periimplantitis,

Comentado [OITP3]: Otro dato en el que la IL17 esta mas alta en mucositis que en PI... Verifiquen, si el dato es cierto confirmar por que se presenta esa condición, la PI es un proceso inflamatorio más cronico en teoría debería presentarse mayor IL 17, sin embaro no es así, es decir que la conclusión es que la IL17 es un biomarcador que puede referenciarme mas la mucositis en vez de la PI???

Comentado [ACCG4R3]: Si esta mas alto en mucositis

Comentado [OITP5]: Verifiquen este dato, es mas alta la IL 17 en mucositis q en periimplantitis, mmmmm no se me quedan dudas, si es así, que concluyen los autores al respecto????

Comentado [ACCG6R5]: Si es más alto, pero los autores no explican este resultado en el apartado de discusión o resultados

periodontitis y salud. Se concluye que el genotipo CC del polimorfismo IL-17 puede contribuir a la patogenia de la periimplantitis y la periodontitis.

Fernandes et al (2014) realizan un estudio transversal teniendo como muestra 18 pacientes, 9 pacientes sanos y 9 con periimplantitis, los implantes analizados debían estar en función por al menos 6 meses, evaluando la presencia de TGF- β e IL17 en biopsias de tejido periimplantar de 4 x 4 mm, se realiza un análisis histopatológico para identificar: procesos inflamatorios, hemorragia y necrosis, análisis microscópico morfométrico para identificar el porcentaje de fibras colágenas, análisis inmunohistoquímico de TGF- β e IL17 en grupo control y prueba ensayo enzimático inmunoabsorbente (ELISA) para determinar niveles de IL 13.

Como resultado se evidencia un incremento de TGF- β e IL17 en pacientes con periimplantitis, al analizar la densidad de leucocitos inmunoteñidos con anti IL17 (23 leucocitos/mm²) y anti TGF- β (10leucocitos/mm²) siendo estadísticamente significativo. Igualmente se encontró mayor densidad de exudado leucocitario (110 leucocitos/mm²), sin ser estadísticamente significativo.

Este estudio demostró que en pacientes con periimplantitis hubo mayor presencia de TGF- β e IL-17 en los cortes histológicos, en comparación con pacientes sanos con diferencia estadísticamente significativa. Los pacientes del grupo implantes sanos mostraron una mayor expresión de IL-13 (10pg/ml) en comparación con los pacientes del grupo periimplantitis (5pg/ml) con una diferencia estadísticamente significativa

Pereira et al (2017) realiza un estudio transversal con una muestra de 40 pacientes: 20 con implantes sanos y 20 con periimplantitis, se estudia expresión génica de TGF- β , IL17 e IL23 con relación a periimplantitis, tomando biopsia de tejido periimplantar. Se obtuvo como resultado pérdida ósea radiográfica 4.4 veces mayor en el grupo de prueba en comparación con el grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$), la presencia de TGF- β fue inversamente proporcional a la pérdida ósea ($p < 0.0002$). La expresión génica para TGF- β se encontró incrementada para el grupo control ($p < 0.0001$). La expresión de IL17 en relación con un gen de referencia gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenasa no fue estadísticamente significativa para ninguno de los dos grupos. Los resultados muestran una respuesta predominante de Th17 y una respuesta disminuida por parte de Treg en los tejidos con periimplantitis comparados con los tejidos sanos.

Estudio	IL17 en salud periimplantar	IL17 en mucositis	IL17 en periimplantitis	Tipo de prueba
Darabi 2013	14.5 ± 8.9 pg/sitio (liquido crevicular)	No reporta	19.7 ± 16.0 pg/sitio (liquido crevicular)	ELISA
Rezazadeh 2019	5.8 ± 0.5 ng/dL (liquido crevicular)	57.7 ± 14.6 ng/dL (liquido crevicular)	19.9 ± 10.3 ng/dL (liquido crevicular)	ELISA
Severino 2011	12 pg/ µl (liquido crevicular)	No reporta	26 pg/ µl (liquido crevicular)	ELISA
Severino 2016	No reporta	580 pg/µl (liquido crevicular)	500 pg/µl (liquido crevicular)	ELISA
Fernandes 2014	No reporta	No reporta	23 leucocitos/mm ² (biopsia tejido periimplantar)	ELISA

Tabla 5. Resumen de mediciones informadas en los artículos.

4.DISCUSIÓN

El número creciente de pacientes con implantes dentales como solución al edentulismo, conlleva a un aumento en la probabilidad de tener alguna enfermedad periimplantaria (18). Dichas enfermedades se desencadenan por el acúmulo de biopelícula alrededor del implante, lo que produce una respuesta inmune específica e inespecífica, que continúa con la producción y secreción de mediadores inflamatorios con el fin de promover la protección tisular; sin embargo, el daño de los tejidos circundantes en el lugar de la injuria es inminente asociado a la cronicidad de la enfermedad (7).

IL-17 es una familia de citocinas liberadas por un subconjunto especializado de células T CD4, denominadas células Th17. Después de la primera clonación de IL-17A (comúnmente designada como IL-17), se describieron otras citocinas estructuralmente relacionadas (IL-17B a IL-17E) denominándose parte de la familia IL-17. Al unirse a su receptor, IL-17 inicia una señalización única que requiere unas proteínas adaptadoras como Act1 y TRAF6 para regular la expresión génica. El papel de la IL-17 en la regulación del metabolismo óseo se demostró por primera vez en la artritis reumatoide, en la que la IL-17 del líquido sinovial generó osteoclastogénesis (39). El papel pro-osteogénico de IL-17 se ha demostrado en humanos en células madre mesenquimales (40). Sin embargo, según Kim et al (2020) los siguientes estudios informaron datos contradictorios, en los que IL-17 estimuló la diferenciación osteogénica en células C2C12 y células MC3T3, mientras

inhibía en células madre del ligamento periodontal humano y en células calvariales de rata, lo que sugiere que el efecto proosteogénico de la IL-17 podría ser específico según el tipo de célula específico (41). Por otra parte, autores como Zhang et al (2021) demostraron en un modelo animal que la IL-17F promovió la proliferación, diferenciación y mineralización aumentando factores relacionados con la osteogénesis, incluida la proteína morfogenética ósea-2, factor de transcripción relacionado con Runt-2 (Runx2) y Osterix, el factor Noggin regulado a la baja en comparación con el grupo control. Los niveles de expresión del ARNm de los receptores IL-17RA e IL-17RC aumentaron en osteoblastos tratados con IL-17F en comparación con los controles (42).

Es necesario tener presente que esta investigación evidencia un panorama global relacionado particularmente con la IL-17, sin embargo, la inmunopatogénesis de estas entidades inflamatorias involucra otras células y citocinas. Por ejemplo, recientemente autores como Galarraga et al (2021) demostraron en un estudio inmunohistoquímico que los macrófagos revelan una mayor expresión para el fenotipo inflamatorio M1 y, en consecuencia, una mayor proporción M1/M2 particularmente en sitios avanzados de periimplantitis (43). Todo esto permite sugerir entonces, que la terapéutica de la enfermedad periimplantaria pueda tener un enfoque similar al actual en el tratamiento periodontal: regulación de la respuesta inmune. No obstante, los protocolos actuales antiinfecciosos comunes para estas dos entidades han resultado ser insuficientes para periimplantitis con beneficios sólo

a corto plazo, pues algunas de estas intervenciones muestran una tasa de recurrencia del 100% después de 12 meses (44). Por lo anterior, autores como Kotsakis et al (2021) sugiere que la periimplantitis debería ser entendida de una forma diferente, aun pudiéndose explicar bajo un modelo inflamatorio parecido. Estos autores sugieren la necesidad de tener presente que ningún metal o aleación es completamente inerte *in vivo* y que la corrosión o tribocorrosión del metal a través del tiempo pueden llegar a influir sobre la respuesta inmune del hospedero y sugieren la necesidad de un modelo adaptado a entender y generar una terapéutica específica para los implantes dentales (45).

Teniendo en cuenta los estudios analizados en la presente revisión, se pueden resaltar algunas similitudes. En los estudios de Darabi et al (2013), Severino et al (2011 y 2016) y de Rezazadeh (2019), se encuentra que existe un aumento significativo en la concentración de IL-17 de los tejidos periimplantarios en pacientes con diagnóstico de periimplantitis, comparados con tejidos en salud, adicional a otras citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α . Este aumento en la concentración de IL-17 puede asociarse entonces a la progresión de la enfermedad en una relación directamente proporcional, según sugieren los estudios.

Uno de los hallazgos clave para entender por qué se aumenta o no la IL-17, y su papel en la patogénesis periimplantaria, fue encontrado por Rezazadeh et al (2019), quienes concluyeron que los niveles más altos de IL-10 e IL-17 se encontraron en el grupo de periimplantitis en comparación con el grupo de implantes sanos. Sin

embargo, al comparar las enfermedades periimplantarias, se encuentra mayor concentración de IL17 en mucositis vs periimplantitis, sin tener una evidencia clara del porqué se presenta dicho comportamiento. Estos resultados podrían estar relacionados con la regulación fisiológica necesaria por parte del sistema inmune, en respuesta a una patología potencialmente crónica como lo son las enfermedades periimplantares. La activación de linfocitos T y la diferenciación de sus subfamilias se hacen presentes en los procesos inflamatorios, teniendo una alta influencia por parte de citoquinas pro y antiinflamatorias.

Se puede sugerir que el desbalance Th17/Treg reportado en la literatura para otras patologías inflamatorias, pudiera llegar a aplicarse en la patogenia de la enfermedad peri implantar. Las células Th17 y Treg están relacionadas a través de su diferenciación y en la inhibición de la función mutua. Comparten una vía de señalización común mediada por TGF- β . Los estudios han demostrado que, en presencia de IL-6 o IL-21 (con TGF- β), las células T CD4+ vírgenes se diferencian en células Th17. Sin embargo, en ausencia de citoquinas proinflamatorias, las células T CD4+ vírgenes se diferencian en células Treg (30).

Las células T son linfocitos que juegan un papel fundamental en la inmunidad mediada por células. Se dividen en diferentes subpoblaciones, dependiendo de su función, tales como Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, células T ayudadoras foliculares, y células T reguladoras (Treg). Los linfocitos TCD4+ son conocidos por su participación central en la respuesta de defensa del huésped frente a los diferentes

Comentado [OITP7]: Si evidencian que no es claro el por qué de esa modificación, hagan la claridad en el texto ejemplo, no es suficientemente clara la evidencia en la literatura del por qué se presenta este cambio en el comportamiento de IL17 en mucositis y PI, sugiriendo que el desbalance TH17/Treg....

Comentado [OITP8]: Esto es análisis de ustedes o es tomado de algún artículo???

tipos de patógenos. Se ha demostrado que las células Th se dividen en diferentes subpoblaciones de células efectoras, y los estudios dirigidos a estas células pueden permitir el desarrollo de procesos que prevengan la causa natural de varias enfermedades asociadas con la respuesta inmune al bloquear las señales que dirigen la formación de diferentes fenotipos celulares Th, como en el caso de la respuesta inflamatoria crónica. En este contexto, las células Th del tipo Th1 y Th17 se han asociado con trastornos inflamatorios crónicos, mientras que la subpoblación Treg actúa en la regulación de la actividad de otras subpoblaciones (31).

Estas células Treg participan principalmente en diversas enfermedades inmunitarias al secretar citocinas antiinflamatorias, como TGF- β e IL-10, que suprimen la actividad de las células inmunitarias y, por lo tanto, controlan la inflamación. Según su origen, las células T reguladoras naturales (nTreg) se generan principalmente en el timo (tTreg) o generarse extra-tímicamente en la periferia (pTreg) *in vivo* (32). Una vez que se rompe este equilibrio, se producirán una serie de enfermedades autoinmunes, como por ejemplo la enfermedad intestinal inflamatoria. En esta enfermedad, las células Th17 juegan un papel importante en la patogenia al haberse demostrado que en comparación con los de personas sanas, los infiltrados de Th17 son mayores en pacientes que tienen la enfermedad y se asocia a que las células Treg y su mecanismo inhibitorio son esenciales para inhibir la inflamación intestinal espontánea, mejorando la sintomatología. Se ha sugerido entonces que la deficiencia de células Treg puede ser el eslabón central en la patogenia de

enfermedades autoinmunes o inflamatorias (33). Este desbalance Th17/Th1 también se ha relacionado con enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, y enfermedad del hígado graso (34).

También se asume una actividad antiinflamatoria importante, con el fin de controlar la progresión de la enfermedad. Con relación a lo encontrado en la presente revisión, sería posible también entender que, aunque el aumento de la IL-17 es importante para la progresión de la enfermedad periimplantaria, también cobra importancia de forma paralela, la liberación de IL-10 como forma de contrarrestar la pérdida ósea asociada al proceso inflamatorio. Sin embargo, se debe tener presente las condiciones anatómicas peri implantares, en donde la ausencia de ligamento periodontal y de cemento radicular, además de la inexistencia de fibras gingivales, hace que la progresión sea mayor sin que pueda contrarrestarse efectivamente mediante los mecanismos inmunológicos mencionados previamente (36).

Esto puede ser también corroborado por autores como Giro et al (2020) quienes evaluaron en biopsias de tejido periimplantario el mRNA para la expresión de ROR γ T y FoxP3. Se detectaron mayores niveles de expresión génica de los factores de transcripción ROR γ T y FoxP3 en los tejidos afectados por periimplantitis en comparación con tejidos sanos. En cuanto a la expresión génica de IL-10, el grupo con periimplantitis mostró una diferencia estadísticamente significativa en la comparación con el grupo control ($p < 0.0001$). También se obtuvieron resultados similares para la expresión génica de IL-21, evidenciando altos niveles en el grupo

de periimplantitis, en comparación con el grupo de control. Este estudio sugiere que, en la periimplantitis, el aumento de los niveles de los factores de transcripción estudiados ROR γ T y FoxP3 se relacionaron con la existencia de células con el fenotipo FOXP3+ROR γ T+, que pueden asociarse con la existencia de un perfil híbrido Th17/Treg con un patrón de respuesta mixto y la consiguiente progresión de la enfermedad (31).

Yang et al (2022), presentan un imbalance Th17/Treg en patologías como la aterosclerosis, pero demostrando que en pacientes que también tenían enfermedad periodontal, la infección por *P.gingivalis* tuvieron un número significativamente menor de células Treg periféricas vs un incremento en las Th17, verificado a su vez por una regulación a la baja del FoxP3 y una regulación a la alta de ROR γ T. A su vez, la expresión de TGF β 1 e IL10 disminuyó y la IL-17A se incrementó la expresión en presencia de *P. gingivalis*. Igualmente se evidenció una alteración en la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) que puede ser una proteína clave reguladora del equilibrio Th17/Treg. IDO se expresa principalmente en las células presentadoras de antígenos profesionales y es la enzima limitante de la velocidad del catabolismo del triptófano (Trp) a través de la vía de la quinurenina (Kyn). La actividad de IDO puede evaluarse utilizando la relación Kyn/Trp. Un metabolito IDO puede inhibir la diferenciación de células Th17 e induce la diferenciación de células T vírgenes hacia Treg (38).

Por otro lado, es necesario destacar el papel dual reportado en la literatura de la IL-17 en procesos fisiológicos y patológicos. El papel más importante de la IL-17 en la inmunidad contra la infección se realiza al influir en los neutrófilos en el sitio de la infección y activar los macrófagos (7). La IL17 tiene un aparente rol protagónico en la pérdida ósea periimplantaria, induciendo la osteoclastogénesis e inhibiendo la producción ósea. A su vez, incrementa las citoquinas osteoclastogénicas, incluyendo TNF α y RANKL, producidas por los osteoblastos. Además, inhibe la diferenciación tardía de osteoblastos mediante la regulación a la baja de genes implicados en la vía Wnt, incluidos Axin2, Wisp1 y Bmp4. A su vez IL17 acelera la formación ósea en la cicatrización temprana de fracturas al estimular la proliferación y diferenciación osteoblástica de las células progenitoras mesenquimales y actúa junto con BMP-2 para aumentar la formación ósea (6).

5. CONCLUSIÓN

1. Los enfoques de múltiples estudios *in vivo* han demostrado que la enfermedad periimplantar presenta componentes inmunológicos compartidos con enfermedades sistémicas inflamatorias crónicas.

2. Algunos autores han demostrado que la enfermedad periimplantar tiene un predominio de IL17, lo cual explicaría la destrucción ósea en esta condición, al estimular la activación del sistema RANK-RANKL, permitiendo la diferenciación de osteoclastos.

3. Algunos estudios afirman que IL10 se encuentra aún más alta en periimplantitis, esto explicado debido al intento de controlar la respuesta potencialmente destructiva en el tejido inflamado alrededor de los implantes dentales

El entendimiento de la enfermedad periimplantaria debe seguir siendo estudiado, pues, aunque comparte una vía inflamatoria común con otras patologías, es necesario tener presente que esta es derivada de un biomaterial como el titanio, cuyas características y comportamiento puede influir sobre la fisiopatología de estas entidades, diferente a otras condiciones inflamatorias con las cuales ha reportado similitud. Además, el entendimiento de los niveles de IL-17 e IL-10 pueden ser sólo una parte de la compleja entramada inmunológica que concierne a la implantación de un biomaterial funcional en boca.

6. LIMITACIONES

Dentro de las limitaciones de los estudios podemos nombrar la reducida cantidad de estudios sobre IL-17 en enfermedad periimplantar, aunque puede ser un marcador bioquímico para el diagnóstico y la prevención de la enfermedad periimplantaria, se necesitan más estudios que permitan indicar los valores indicativos de salud y enfermedad periimplantaria, por lo cual se debe tener precaución al momento de tomar dichos estudios para evaluaciones clínicas. Por ello es importante estandarizar los criterios de los sujetos evaluados, el diagnóstico de periimplantitis y el manejo de los métodos escogidos por cada estudio para la recolección de líquido crevicular.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Pjetursson BE, Heimisdottir K. Dental implants – are they better than natural teeth? *Eur J Oral Sci.* 2018;126(13):81–7.
2. Xiao-jing HU, Lu LIN. Prevalence of peri-implantitis and peri-implant mucositis within 15 years of implant placement. *Shanghai J Stomatol.* 2021;30(3):292–6.
3. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol.* 2018;45(August 2017):S237–45.
4. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of inflammation. *Methods Mol Biol.* 2018;1803:57–79.
5. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members. *Immunity* [Internet]. 2011;34(2):149–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2011.02.012>
6. Huang Z, Pei X, Graves DT. The Interrelationship Between Diabetes, IL-17 and Bone Loss. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(1):23–31.
7. Zahra S, Rezazadeh F, Mohammadi M. Interleukin – 17 and Interleukin-10 as Inflammatory and Prevention Biomarkers in Periimplant Diseases. *Int J Prev Med.* 2019;10.
8. Howe MS, Keys W, Richards D. Long-term (10-year) dental implant survival:

- A systematic review and sensitivity meta-analysis. J Dent [Internet]. 2019;84(December 2018):9–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.03.008>
9. M. WR. Inmunología de rojas. Inmunología De Rojas. 2017. 365–385 p.
 10. Kumar V, K.Abbas A, C.Aster J. Patología Humana. 2018. 99–117 p.
 11. Tafur Gallego DJ. Diferencia en la prevalencia de enfermedad periimplantar entre pacientes con y sin terapia de mantenimiento. Univ Nac Colomb. 2017;93(I):259.
 12. Rex DAB, Dagamajalu S, Gouda MM, Suchitha GP, Chandrasekaran J, Raju R, et al. A comprehensive network map of IL-17A signaling pathway. J Cell Commun Signal [Internet]. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12079-022-00686-y>
 13. Abusleme L, Moutsopoulos NM. IL-17: overview and role in oral immunity and microbiome. Oral Dis. 2017;23(7):854–65.
 14. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. J Clin Periodontol. 2018;45(June 2016):S246–66.
 15. Liaw K, Delfini RH, Abrahams JJ. Dental Implant Complications. Semin Ultrasound, CT MRI. 2015;36(5):427–33.
 16. Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K, Romanos GE. Proinflammatory

- cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. Cytokine [Internet]. 2011;53(1):8–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2010.08.013>
17. Probst LF, Vanni T, Cavalcante D de FB, Silva ET da, Cavalcanti YW, Passeri LA, et al. Cost-effectiveness of implant-supported dental prosthesis compared to conventional dental prosthesis. Rev Saude Publica. 2019;53:1–13.
 18. Severino VO, Beghini M, de Araújo MF, de Melo MLR, Miguel CB, Rodrigues WF, et al. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-33 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant mucositis and peri-implantitis. Arch Oral Biol [Internet]. 2016;72:194–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.08.021>
 19. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: Cytokines, receptors and signaling. Cytokine [Internet]. 2013;64(2):477–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2013.07.022>
 20. Ramani T, Auletta CS, Weinstock D, Mounho-Zamora B, Ryan PC, Salcedo TW, et al. Cytokines: The Good, The Bad and the Deadly. Int J Toxicol. 2015;34(4):355–65.
 21. Suzuki JB, Terracciano-Mortilla LD, Misch CE. Maintenance of Dental Implants [Internet]. Second Edition. Dental Implant Prosthetics. Elsevier Inc.; 2015. 964–981 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323->

07845-0.00035-X

22. Zhu J, Chu W, Luo J, Yang J, He L, Li J. Dental Materials for Oral Microbiota Dysbiosis: An Update. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12(June):1–20.
23. Robertson K, Shahbazian T, MacLeod S. Treatment of Peri-Implantitis and the Failing Implant. *Dent Clin North Am.* 2015;59(2):329–43.
24. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity.* 2019;50(4):892–906.
25. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends Mol Med.* 2016;22(3):230–41.
26. Li X, Bechara R, Zhao J, McGeachy MJ, Gaffen SL. IL-17 receptor-based signaling and implications for disease. *Nat Immunol* [Internet]. 2019;20(12):1594–602. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-019-0514-y>
27. De Araújo MF, Filho AFL, Da Silva GP, De Melo MLR, Napimoga MH, Rodrigues DBR, et al. Evaluation of peri-implant mucosa: Clinical, histopathological and immunological aspects. *Arch Oral Biol.* 2014;59(5):470–8.
28. Puerta-Arias JD, Mejía SP, González A. The Role of the Interleukin-17 Axis and Neutrophils in the Pathogenesis of Endemic and Systemic Mycoses. *Front*

Cell Infect Microbiol. 2020;10(December):1–15.

29. Zhao Y, Liu Z, Qin L, Wang T, Bai O. Insights into the mechanisms of Th17 differentiation and the Yin-Yang of Th17 cells in human diseases. Mol Immunol [Internet]. 2021;134(January):109–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.03.010>
30. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. Nature. 2006;441(7090):235–8.
31. Giro G, Tebar A, Franco L, Racy D, Bastos MF, Shibli JA. Treg and TH17 link to immune response in individuals with peri-implantitis: a preliminary report. Clin Oral Investig. 2021;25(3):1291–7.
32. Yan J Bin, Luo MM, Chen ZY, He BH. The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. J Immunol Res. 2020;2020.
33. Velikova TV, Miteva L, Stanilov N, Spassova Z, Stanilova SA. Interleukin-6 compared to the other Th17/Treg related cytokines in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2020;26(16):1912–25.
34. Zhang S, Gang X, Yang S, Cui M, Sun L, Li Z, et al. The Alterations in and the Role of the Th17/Treg Balance in Metabolic Diseases. Front Immunol. 2021;12(July):1–14.

35. Wang W, Wang X, Lu S, Lv H, Zhao T, Xie G, et al. Metabolic Disturbance and Th17/Treg Imbalance Are Associated With Progression of Gingivitis. *Front Immunol.* 2021;12(June):1–15.
36. Fu JH, Wang HL. Breaking the wave of peri-implantitis. *Periodontol* 2000. 2020;84(1):145–60.
37. Okui T, Aoki Y, Ito H, Honda T, Yamazaki K. The presence of IL-17+/FOXP3+ double-positive cells in periodontitis. *J Dent Res.* 2012;91(6):574–9.
38. Yang J, Hao T, Liu Y, Huang J, Wu W, Wu J, et al. Th17/Treg balance and indoleamine 2,3 dioxygenase activity in periodontitis-associated atherosclerotic patients. *J Int Med Res.* 2022;50(2).
39. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 1999;103(9):1345–52.
40. Huang H, Kim HJ, Chang EJ, Lee ZH, Hwang SJ, Kim HM, et al. IL-17 stimulates the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells: Implications for bone remodeling. *Cell Death Differ* [Internet]. 2009;16(10):1332–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2009.74>
41. Kim HJ, Seo SJ, Kim JY, Kim YG, Lee Y. IL-17 promotes osteoblast differentiation, bone regeneration, and remodeling in mice. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2020;524(4):1044–50. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.054>

42. Zhang N, Cui M, Liu X, Yu L, Zhao X, Cao L, et al. IL-17F promotes osteoblastic osteogenesis via the MAPK/ERK1/2 signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2021;22(4):1–8.
43. Galarraga-Vinueza ME, Obreja K, Ramanauskaite A, Magini R, Begic A, Sader R, et al. Macrophage polarization in peri-implantitis lesions. *Clin Oral Investig*. 2021;25(4):2335–44.
44. Esposito M, Grusovin MG, Kakis I, Coulthard P, Worthington H V. Interventions for replacing missing teeth: Treatment of perimplantitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2).
45. Kotsakis GA, Olmedo DG. Peri-implantitis is not periodontitis: Scientific discoveries shed light on microbiome-biomaterial interactions that may determine disease phenotype. *Periodontol 2000*. 2021;86(1):231–40.