

**EVALUACIÓN DE INTERLEUQUINA 1 β EN PACIENTES CON IMPLANTES
DENTALES Y ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD PERIODONTAL.**

AUTORES

MARÍA ALEJANDRA ACEVEDO DÍAZ
DANIEL ALEJANDRO ÁVILA CEBALLOS
TATIANA MARITZA BURGOS RIVERA

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA
UNICOC**

**ÁREA DE EDUCACIÓN AVANZADA Y CONTINUADA
POSTGRADO EN PERIODONCIA**

BOGOTÁ, 20 DE AGOSTO DE 2021

**EVALUACIÓN DE INTERLEUQUINA 1 β EN PACIENTES CON IMPLANTES
DENTALES Y ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD PERIODONTAL.**

AUTORES

MARÍA ALEJANDRA ACEVEDO DÍAZ
DANIEL ALEJANDRO ÁVILA CEBALLOS
TATIANA MARITZA BURGOS RIVERA

ASESOR CIENTÍFICO:

Dr. Oscar Iván Tocarruncho
Odontólogo Especialista en Periodoncia
Institución Universitaria Colegios de Colombia UNICOC

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Camilo Novoa
Odontólogo Especialista en Periodoncia
Magister en Epidemiología clínica
Institución Universitaria Colegios de Colombia UNICOC

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC
ÁREA DE EDUCACIÓN AVANZADA Y CONTINUADA
POSTGRADO EN PERIODONCIA
BOGOTÁ, AGOSTO 2021**

El Trabajo de grado “Evaluación de interleuquina 1 β en pacientes con implantes dentales y antecedente de enfermedad periodontal.”. Fue elaborado por María Alejandra Acevedo Díaz, Daniel Alejandro Ávila Ceballos y Tatiana Maritza Burgos Rivera, como requisito para optar por el título de especialista en **Periodoncia**.
La sustentación se llevó a cabo el día 12 de julio de 2021.

Dr.(a). Oscar Iván Tocarruncho
Asesor(a) Científico(a)

Dr.(a). Camilo Novoa
Asesor(a) Metodológico(a)

Dra. Sandra Elizabeth Aguilera Rojas
Directora Centro Investigación
Colegio Odontológico- CICO (PARA BOGOTÁ)

Dra. Adriana Jaramillo Echeverry
Subdirectora Centro de Investigación
Colegio Odontológico – CICO (Cali)

Dedicatoria

El esfuerzo y la dedicación en una carrera es un ejemplo y consecuencia de las personas que están detrás. El esfuerzo realizado dentro de este trabajo de investigación va principalmente dedicado a nuestros padres, esposo(a)s y familia por el apoyo durante nuestra formación como especialista y por ser los que siempre estuvieron conmigo.

De igual manera, a nuestros asesores (científico y metodológico), compañeros de estudio, profesores y personal educativo que fueron los que nos acompañaron y guiaron en cada paso que dimos.

Por último, pero no menos importante, queremos dedicarle nuestro trabajo de investigación a todos aquellos docentes que se involucraron y nos colaboraron de una u otra forma en el mismo y a la Institución Universitaria Colegios de Colombia UNICOC, quienes nos permitieron crear un aporte más en lo académico.

Agradecimientos

Agradecemos a Dios por bendecirnos la vida, por guiarnos a lo largo de nuestra existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

Gracias a nuestros padres por ser los principales promotores de nuestros sueños, por confiar y creer en nuestras expectativas, por los consejos, valores y principios que nos han inculcado a lo largo de nuestra vida.

Agradecemos a nuestros docentes del Colegio Odontológico Colombiano – Especialización de Periodoncia, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de la preparación de nuestra profesión, de manera especial, al Dr. Oscar Iván Tocarruncho Pinzón, tutor de nuestro proyecto de investigación quien nos supo guiar en este camino con su paciencia, y su rectitud como docente.

A todos los anteriormente mencionados, muchas gracias.

Contenido

INTRODUCCIÓN	9
1. Aspectos teórico-científicos	12
1.1 Planteamiento del problema	12
1.2 Justificación	18
1.3 Propósito	20
1.4 Marco teórico	21
1.4.1 Enfermedad Periodontal	21
1.4.2 Implantes dentales, tasas de éxito y fracaso	28
1.4.3 Salud peri-implantar y condiciones peri-implantares como mucositis periimplantar y periimplantitis	31
1.4.4 Biomarcadores orales y su asociación con las condiciones periodontales y periimplantares.	35
1.5 Objetivos generales y específicos	52
1.5.1 Objetivo general.....	52
1.5.2 Objetivos específicos	52
2. Aspectos metodológicos	53
2.1 Tipo de estudio.....	53
2.2 Objeto de estudio	53
2.3 Unidad de observación	53

2.4 Muestra	53
2.5 Criterios de selección	54
2.5.1 Criterios de inclusión.....	54
2.5.2 Criterios de exclusión.....	54
2.6 Procedimiento	55
2.6.1 Muestreo.....	55
2.6.2 Variables.....	55
2.6.3 Método del procedimiento.....	56
2.6.4 Examen clínico.....	57
2.6.5 Recolección de fluido crevicular	57
2.6.6 Procesamiento de la muestra	58
2.6.7 Línea del tiempo	59
2.6.8 Calibración.....	59
2.7 Aspectos éticos	60
2.8 Referencias bibliográficas	62

INTRODUCCIÓN

El mantenimiento a largo plazo de un implante en cavidad oral depende de la preservación de la salud periimplantar (1). El último consenso de la academia americana y europea de periodoncia publicada en el año 2017 dividió en tres los posibles diagnósticos periimplantares los cuales son: salud periimplantar, mucositis periimplantar y periimplantitis. La mucositis periimplantar se caracteriza por presentar una inflamación alrededor de la zona cervical del implante y está asociada con edema, rubor y sangrado al sondaje. La periimplantitis se caracteriza por ser un proceso inflamatorio crónico más avanzado, presentando las mismas condiciones clínicas que la mucositis periimplantar sumado a una pérdida ósea alrededor del implante (2).

El origen de la mucositis y la periimplantitis puede ser multifactorial, sin embargo, la etiología principal está relacionada con la biopelícula presente en la superficie de los implantes. Es importante destacar cómo la respuesta inflamatoria juega un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad y esta puede ser más agresiva frente a un mismo ataque bacteriano entre pacientes al igual que en el desarrollo de la enfermedad periodontal (2).

La susceptibilidad genética, es un antecedente de importancia en el desarrollo de la enfermedad periodontal, de hecho, se cree que el factor genético es capaz de

afectar la respuesta inmunológica normal frente a ciertos estímulos y por ende llevar a la destrucción de los tejidos de soporte dental. Esta podría ser una posible explicación a la asociación entre enfermedad periodontal y la enfermedad periimplantar. Actualmente el antecedente de enfermedad periodontal es considerado un factor de riesgo para desarrollar enfermedad periimplantar, estudios previos han reportado cómo un paciente con historia de enfermedad periodontal, que es sometido a un tratamiento de implantes tiene de 3.95- 6.2 veces más probabilidades de desarrollar enfermedad periimplantar frente a un paciente sin este antecedente (2).

Actualmente la combinación de parámetros clínicos y radiográficos como, sangrado al sondaje, profundidad al sondaje, supuración, movilidad y pérdida ósea, son las alternativas más utilizadas para realizar un diagnóstico periimplantar. Sin embargo, estos métodos diagnósticos no siempre son fáciles de realizar e interpretar. Las medidas clínicas alrededor del implante se pueden dificultar debido a la fuerza y dirección realizada al sondaje, geometría del implante y diseño protésico. Adicionalmente estadios tempranos de esta enfermedad son difíciles de identificar (1). En un intento por complementar las pruebas clínicas, radiográficas y mejorar el diagnóstico de las enfermedades periimplantares, se han propuesto métodos alternativos de diagnóstico como los biomarcadores orales. Como ocurre en la periodontitis, periimplantitis y otras infecciones, los patógenos y sus factores de virulencia producen a nivel local y/o sistémico la liberación de biomarcadores inflamatorios, dentro de estos se encuentran la interleuquinas (IL) proinflamatorias

(factor de necrosis tumoral IL-1b, IL-6, IL-17), citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10) y quimiocinas (IL-8, MCP-1). Estas se expresan en fluido crevicular periimplantar y se sugiere que tienen un papel importante en la patogénesis de la mucositis periimplantar y periimplantitis. A pesar del esfuerzo realizado en identificar los niveles de expresión de diversas citoquinas en el fluido crevicular periimplantar, no se han encontrado valores predictivos que contribuyan al diagnóstico periimplantar (3).

En la presente investigación, se va a diseñar un estudio que busque determinar la relación de la IL-1 β como posible factor o predictor de riesgo en la aparición de la enfermedad peri-implantar en pacientes con o sin antecedente de enfermedad periodontal.

1. Aspectos teórico-científicos

1.1 Planteamiento del problema

El edentulismo se define como la pérdida parcial o total de los dientes; según el IV Estudio Nacional de Salud Bucal (ENSAB IV) el cual tiene como factor etiológico la caries y la enfermedad periodontal; el 98,9% de la población que se encuentra entre las edades de 65 a 79 años presentan pérdida dentaria parcial y el 32,87% presentan edentulismo total, siendo que de manera general el edentulismo total se presenta en un 5,2% de la población colombiana, situación la cual comienza a presentarse desde los 35 años de edad. La presencia de este edentulismo ha llevado a implementar la terapia implantológica como tratamiento definitivo y fijo, que permita devolver la estética, función y estabilidad al paciente (4).

Los implantes dentales han surgido como una opción de tratamiento en condiciones de edentulismo total y parcial, pero tal como ocurre en los procesos inflamatorios periodontales, alrededor de los implantes también se pueden presentar procesos similares, siendo el caso de la mucositis periimplantar y periimplantitis. Estudios recientes han determinado la prevalencia en un 40,1% y de 15% respectivamente (Krebs, 2019) (5).

Se ha definido la mucositis periimplantar y periimplantitis como condiciones inflamatorias alrededor de los implantes. La primera se define como, una lesión de los tejidos blandos alrededor de los implantes asociada a la acumulación de biopelícula. Esta patología corresponde a la inflamación de la mucosa y la ausencia

de pérdida ósea marginal peri-implantar (2). A nivel microscópico se observa un gran acúmulo de células proinflamatorias, el cual va aumentando a medida que se agudiza la mucositis peri-implantar. El signo clínico de esta condición inflamatoria es sangrado al sondaje, mientras que los signos adicionales pueden incluir eritema, edema, y supuración, pero a nivel radiográfico no se observa pérdida de hueso de soporte. Esta condición es totalmente reversible a un tejido peri-implantar sano principalmente mediante el control bacteriano y otros factores desencadenantes, sin embargo, los estudios demuestran que es un proceso el cual puede durar más de 3 semanas (6,7).

La periimplantitis es una afección patológica que ocurre en los tejidos alrededor de los implantes dentales, caracterizada por inflamación en la mucosa periimplantaria y pérdida progresiva del hueso de soporte (8). En el entorno clínico, la inflamación de los tejidos blandos se detecta mediante sangrado al sondaje (BOP), mientras que la pérdida ósea progresiva se identifica radiográficamente (8). Múltiples son los factores de riesgo asociados a la progresión de enfermedad periimplantar, entre ellos encontramos el cigarrillo, la radioterapia, la diabetes, el tiempo de función de los implantes y el antecedente de enfermedad periodontal. en el 2011 y Casado en 2013 evidenciaron en sus estudios que el antecedente de enfermedad periodontal se comporta como un factor de riesgo frente a la enfermedad peri-implantar, presentando OR's de 3.95 y 6.2 respectivamente (6). Zitzmann et. al cuantificaron la incidencia del desarrollo de periimplantitis en pacientes con antecedentes de enfermedad periodontal, la cual es casi seis veces mayor que en pacientes sin antecedentes de inflamación periodontal (9), siendo reportado de igual manera por

Berglundh, Armitage, Araujo et. al, en el último consenso de diagnóstico de enfermedades periodontales y periimplantares de la Academia Americana de Periodoncia y la Federación Europea de Periodoncia (7).

Se considera que los métodos más utilizados para diagnosticar las patologías peri-implantares anteriormente descritas, son profundidad al sondaje, sangrado al sondaje, supuración, movilidad y pérdida ósea radiográfica. Estos parámetros pueden ser difíciles de medir debido a la geometría del implante, la restauración colocada sobre el implante, la fuerza al sondaje, entre otras circunstancias y es por esto que surge la idea de diagnosticar estas patologías peri-implantares con métodos no invasivos, como lo son los biomarcadores orales (8); la expresión de estos es medida mediante salivo o fluido crevicular peri-implantar (10).

Como respuesta inflamatoria-inmunológica del organismo ante estas condiciones periimplantares, los principales mediadores inflamatorios o citoquinas en estas patologías son: 1) Citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , el interferón- γ , la interleuquina-1 β , Interleuquina-6, Interleuquina-12, Interleuquina-17 y el factor RANK. 2) Citoquinas antiinflamatorias como Interleuquina-4, Interleuquina-10 y el receptor antagonista de Interleuquina-1. 3) Quimioquinas como la interleuquina-8, proteína quimioatrayente de monocitos (MCP)-1 y proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1 α . Es así como desde 1995 comienza a correlacionarse el aumento de interleucina-1 β en el fluido crevicular de implantes enfermos (11) y posteriormente, con el pasar de los años múltiples estudios han evaluado los niveles de expresión de citoquinas en implantes tanto con diagnóstico de salud peri-implantar como con diagnóstico de peri-implantitis, como se observa

en los estudios plasmados en la revisión sistemática realizada por Duarte, et. al en el 2016, en la cual compararon directamente los niveles de las citoquinas en el fluido crevicular (PICF) de implantes sanos con el (PICF) de implantes con periimplantitis no tratada (8).

Dentro de estas citoquinas, la IL-1 β juega un papel muy importante en la respuesta inflamatoria y la resorción ósea alveolar. Un estudio que analizó las concentraciones de IL-1 β mostró que era significativamente mayor en los sitios de periimplantitis en comparación con la mucositis peri-implantaria y los sitios sanos. Los mismos resultados fueron demostrados por otros grupos y respaldan como la IL-1 β es responsable de la estimulación de la pérdida ósea y de inflamación gingival, lo que indica que puede ser un buen biomarcador para detectar lesiones de mucositis periimplantaria antes de su progresión a periimplantitis (3).

En respuesta a una infección periodontal o periimplantaria, la IL-1 β se secreta localmente para regular las reacciones inflamatorias junto con otros factores de la respuesta inmune local. IL-1 β controla la actividad de degradación de la matriz extracelular del sistema activador del plasminógeno durante la inflamación y la cicatrización de heridas. Además, controla la producción de prostaglandina E2, que también parece desempeñar un papel importante en la inducción de la descomposición del tejido duro (12).

Desde hace varios años se han realizado estudios acerca de la pérdida ósea en implantes, prevalencia de periimplantitis y las tasas de éxito de los implantes en pacientes con historia de periodontitis frente a los pacientes periodontalmente sanos

(13,14). Como resultado de estos estudios se ha evidenciado que la pérdida ósea postquirúrgica es mayor en pacientes con antecedente de enfermedad periodontal frente a pacientes sin historia de esta enfermedad, siendo estas estadísticamente significativas en seguimientos de 1- 5 años (13,15). A su vez, esto se confirma con los resultados de estudios que analizan el OR o la probabilidad de desarrollar periimplantitis o alguna condición periimplantar teniendo como antecedente la periodontitis, los cuales han determinado lo siguiente para los pacientes con esta condición Costa et al 2012: OR 9 (16), Daubert et al 2015: OR 7 (17), Koldslund et al: OR 6 (18), Derks et al: OR 4 (19), demostrando de esta manera su comportamiento como factor de riesgo frente a la enfermedad periimplantar.

Actualmente existe un único estudio (Acharya 2015 de tipo cohorte transversal retrospectivo) que correlaciona la expresión de IL-1 β en pacientes con antecedente de enfermedad periodontal, que presentan un diagnóstico de mucositis periimplantar. En este estudio se incluyeron ochenta y siete sujetos parcialmente desdentados que tenían al menos un implante con mucositis periimplantaria: 40 con antecedentes de periodontitis crónica (P) y 47 sin antecedentes de periodontitis (NP). Se registraron IL-1 β salival, IL-1 β en el líquido crevicular periimplantario (PICF) y recuentos de patógenos del complejo rojo salival. Como resultados se observaron en el grupo NP (sin historia de periodontitis), la puntuación del complejo rojo (AUC = 0.758 P = 0.010) (odds ratio = 1.377) y la IL-1 β salival (AUC = 0.708 P = 0.038) (odds ratio = 2.506) siendo predictores significativos del aumento de IL-1 β en el PICF. En el grupo P (con historia de periodontitis crónica), no se observaron asociaciones significativas; sin embargo, concluyen que estos resultados deben ser

vistos a la luz de varias limitaciones que tuvo el estudio y recomiendan que los estudios prospectivos de cohorte a largo plazo son esenciales para el desarrollo de modelos de evaluación de riesgos apropiados.

Se necesitan más investigaciones con seguimiento a largo plazo de tipo longitudinal, que permitan conocer el comportamiento de esta interleuquina y su posible papel como factor o predictor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad peri-implantar en pacientes con y sin antecedente de enfermedad periodontal. De esta manera se genera nuestro propósito de investigación, el cual es determinar si el hecho de presentar dicho antecedente modifica la presencia de IL-1 β en implantes que desarrollen mucositis peri-implantar (20).

1.2 Justificación

En el último consenso de diagnóstico de enfermedades periodontales y periimplantares de la Academia Americana de Periodoncia (AAP) y la Federación Europea de Periodoncia (FEP), se ha establecido la condición de los tejidos periimplantares como uno de los factores determinantes en el éxito o fracaso de los implantes dentales. El estado de los tejidos peri implantares se ha clasificado en tres estadios diferentes: salud periimplantar, mucositis periimplantar y peri-implantitis, esta última fase está acompañada de pérdida de hueso la cual lleva a la falta de soporte estructural del implante y posible pérdida del mismo (6,7,21,22).

Como respuesta inflamatoria inmunológica del organismo, se considera que los principales mediadores inflamatorios que pueden aparecer son: 1) Citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , el interferón- δ , la interleuquina-1 β , IL-6, IL-12, IL-17 y RANK 2) Citoquinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10 y el receptor antagonista de IL-1 3) Quimioquinas como IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos (MCP)-1 y proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1 α (23).

La interleuquina 1 β es una citoquina, la cual forma parte de uno de los mediadores de los procesos inflamatorios que ocurren en el organismo. Este es uno de los mayores mediadores del proceso de la oseointegración posterior a la colocación de un implante y juega un papel importante en el proceso de destrucción y reabsorción ósea regulando la producción de la matriz de metaloproteinasas (2). Así mismo los niveles de IL-1 β alrededor de las lesiones de peri-implantitis también mostraron una

correlación positiva con la cantidad de inflamación gingival, indicando que puede ser un buen biomarcador para detectar lesiones de mucositis peri-implantaria antes de que progresen a peri-implantitis (3).

A la luz de esta evidencia se sugiere realizar una investigación con una mayor ventana de observación a un mayor término, en la cual el objetivo sea evaluar el comportamiento de la IL-1 β en pacientes con diagnóstico de enfermedad periimplantar con y sin antecedente de enfermedad periodontal.

1.3 Propósito

Determinar si presentar el antecedente de enfermedad periodontal, modifica la presencia de IL-1 β en implantes que desarrollen enfermedad periimplantar.

1.4 Marco teórico

1.4.1 Enfermedad Periodontal

La enfermedad periodontal corresponde a la afección de los tejidos de soporte del diente: encía, ligamento periodontal y hueso alveolar como consecuencia de la colonización bacteriana en el surco gingival. Esta enfermedad se presenta en sus etapas más tempranas como gingivitis, asociada a una inflamación del tejido gingival donde hay sangrado y eritema. Posterior a la progresión de la gingivitis, podemos referirnos a la periodontitis como una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada con una biopelícula disbiótica, una respuesta inmune del hospedero, factores ambientales, del comportamiento, genéticos entre otros, caracterizada por una pérdida progresiva del aparato de soporte dental. Sus características clínicas principales incluyen la pérdida de soporte periodontal, manifestado a través de pérdida de inserción clínica (CAL) y pérdida ósea, (este último es evaluado radiográficamente), así como presencia de bolsas periodontales (mayores o iguales a 4mm) y sangrado gingival. Actualmente, para el diagnóstico de dicha enfermedad, nos basamos en el último consenso de periodoncia del año 2017, en el cual se establece tener al menos dos de las siguientes condiciones para poder definir un caso de periodontitis: a) Pérdida de inserción interdental en 2 \geq dientes no adyacentes o b) Pérdida de inserción vestibular o lingual $>$ o igual a 3mm con bolsas periodontales $>$ a 3 mm detectable en 2 o \geq dientes (17,18). Vale destacar que según el último Estudio Nacional en Salud Bucal en Colombia (ENSAB

IV) la prevalencia de enfermedad periodontal en adultos es de 51.27% (21), por esto es importante determinar los factores etiológicos causantes de dicha enfermedad, para poder realizar una mejor promoción y prevención de la salud oral y evitar la progresión e incidencia de esta enfermedad (24,25).

La cavidad oral humana contiene una gran cantidad de hábitats microbianos diferentes caracterizada por presentar bacterias de la flora comensal oral, las cuales colonizan el espacio intermedio entre el diente y el tejido conectivo e inducen una respuesta inflamatoria. Si las bacterias están en cantidades suficientes y liberan componentes que causan un desequilibrio en la respuesta inflamatoria del hospedero, se inducen procesos degenerativos en los tejidos circundantes, lo que finalmente resulta en enfermedad periodontal (26). El progreso de la enfermedad depende de la carga bacteriana, la composición de la comunidad microbiana y los factores genéticos del hospedero. Dentro de los patógenos periodontales más importantes relacionados con la enfermedad periodontal y su progresión se encuentran: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, los cuales expresan factores de virulencia, incluidas las proteasas y las exotoxinas, que generan una respuesta inmune en el organismo, causando daño y destrucción en los tejidos periodontales (27).

Durante muchos años se creyó que la enfermedad periodontal era causada exclusivamente por mala higiene oral, la cual deja como consecuencia grandes cantidades de acúmulo de biopelícula, este concepto comenzó a ser reevaluado debido al surgimiento de la interrogante de cómo algunos individuos con mala

higiene oral no desarrollan periodontitis, mientras otros individuos con una buena higiene oral si la desarrollan (28). Sin embargo, el inicio y la progresión de la periodontitis depende de cambios ecológicos disbióticos en el microbioma en respuesta a los nutrientes de los productos inflamatorios gingivales y de descomposición de tejidos que enriquecen algunas especies y mecanismos antibacterianos conteniendo el desafío microbiano dentro del área del surco gingival una vez se ha iniciado la inflamación. La evidencia actual respalda las influencias multifactoriales de la enfermedad, como el tabaquismo, en las respuestas múltiples de inmuno-inflamación siendo algunos pacientes más propensos a cambios del microbioma disbiótico y probablemente influyan en la gravedad de la enfermedad para tales individuos (24).

Desde el taller de 1999, han surgido pruebas considerables sobre los posibles efectos de la periodontitis en las enfermedades sistémicas. Se han propuesto diversos mecanismos que relacionan la periodontitis con múltiples enfermedades sistémicas como lo son la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes, entre otras. Las bacterias orales específicas en la bolsa periodontal pueden obtener acceso al torrente sanguíneo a través del epitelio de la bolsa ulcerada (25), donde dichos mediadores inflamatorios del periodonto pueden ingresar al torrente sanguíneo y activar proteínas de la fase aguda del hígado, como la proteína C reactiva (PCR), que amplifica aún más los niveles de inflamación sistémica. Es por esta razón que se ha demostrado que la periodontitis contribuye a la carga inflamatoria general del individuo, que a su vez, también está fuertemente implicada en la enfermedad de la arteria coronaria, accidente

cerebrovascular y diabetes tipo II. La evidencia inicial también apoya el papel potencial de la carga inflamatoria sistémica general en el riesgo de periodontitis (24).

La periodontitis puede progresar de manera diferente en cada individuo, donde podría responder de manera menos predecible al tratamiento en algunos pacientes y puede o no influir en la salud general o en la enfermedad sistémica. Esta información es crítica para la medicina de precisión, pero ha sido un objetivo difícil de alcanzar en la práctica clínica (25).

Los factores de riesgo reconocidos, como el tabaquismo o el control metabólico de la diabetes, afectan la tasa de progresión de la periodontitis y, en consecuencia, pueden aumentar la conversión de una etapa a la siguiente. Los factores de riesgo emergentes como la obesidad, los factores genéticos específicos, la actividad física o la nutrición pueden algún día contribuir a la evaluación, y se debe idear un enfoque flexible para garantizar que el sistema de definición de casos se adapte a la evidencia emergente (25).

El diagnóstico en función de la edad del paciente también ha sido una evaluación indirecta importante del nivel de susceptibilidad individual. Un enfoque ha sido la evaluación de la pérdida ósea en relación con la edad del paciente midiendo la pérdida ósea radiográfica en porcentaje de la longitud de la raíz dividida por la edad del paciente (24,25).

Está claro que la biopelícula es primordial para el origen y desarrollo de la enfermedad periodontal ya que inicia y perpetúa la respuesta inflamatoria en el tejido gingival. Se ha establecido que la respuesta inmuno-inflamatoria de todos los

individuos no es la misma frente al mismo estímulo, y se considera que esta respuesta se puede ver alterada por diversos factores como: ambientales, genéticos y epigenéticos, del comportamiento, así como por condiciones sistémicas del paciente, entre otros, involucrados en el desarrollo de la enfermedad y su progresión (26).

Se ha establecido que en el desarrollo de la enfermedad periodontal juegan un papel importante tanto las bacterias y todo lo que estas destruyen o causan, como la respuesta inflamatoria desencadenada por el sistema inmune ya que, en su intento por eliminar las bacterias, algunas células del sistema inmunológico, como los neutrófilos liberan sustancias que deterioran los tejidos periodontales (29).

La presencia constante de bacterias en el surco gingival desencadena una respuesta inflamatoria a nivel local, llevando a la zona mediadores inflamatorios como citoquinas, prostaglandinas, metaloproteinasas y células del sistema inmune. Cuando el sistema inmunológico reconoce alguna bacteria o factor de virulencia como un lipopolisacárido, fimbrias entre otros; se activa el sistema inmunológico, comenzando a producir, citoquinas y una respuesta quimiotáctica en la zona para reclutar células del sistema inmunológico como macrófagos y neutrófilos. Si la etiología persiste se activa la inmunidad adquirida donde van a llegar al lugar linfocitos B y linfocitos T los cuales van a activar la respuesta humoral o respuesta mediada por células (30).

Las células y mediadores inflamatorios anteriormente nombrados generan alteraciones a nivel óseo y a nivel de la matriz extracelular del ligamento y tejido gingival donde se está llevando a cabo la reacción inmunológica. A nivel óseo los procesos de modelado óseo se ven alterados debido a que la producción y sobrevivencia fisiológica normal de los osteoclastos la cual es comprometida debido a la sobre expresión de RANKL y RANK, a nivel de la matriz extracelular en el tejido periodontal, esto va llevando a la pérdida de colágeno debido al aumento en la producción de las metaloproteinasas (30,31).

1.4.1.1 Antecedentes de enfermedad periodontal y resultados en la tasa de éxito de implantes.

La biopelícula es un factor importante en el desarrollo de la enfermedad periodontal, sin embargo, existen factores en cada individuo que pueden modificar la respuesta inmunológica frente a la colonización bacteriana como lo son los factores ambientales, comportamentales, genéticos y epigenéticos. Estos mismos factores podrían tener efectos similares en el comportamiento biológico de los tejidos periimplantares (31).

En las últimas décadas, el uso de prótesis dentales sobre implantes ha presentado un aumento significativo. A pesar de una alta tasa de éxito general, varios factores de riesgo pueden afectar negativamente la previsibilidad de los implantes dentales, lo que conduce a la inflamación del tejido periimplantar, reabsorción ósea y, en última instancia, a la pérdida del implante. Entre ellos, los antecedentes de

enfermedad periodontal y hábitos de tabaquismo a menudo se han identificado como condiciones que favorecen la aparición de patologías peri-implantares (32).

La peri-implantitis es una condición patológica alrededor de los implantes dentales, la cual se caracteriza por la pérdida de hueso de soporte, sangrado y supuración. Esto puede llegar a comprometer el éxito de la terapia implantológica (16). La correlación entre los marcadores bioquímicos de inflamación y parámetros clínicos de la salud y la enfermedad alrededor del implante como son: la pérdida de hueso de soporte, sangrado y supuración son el foco de estudios recientes. En presencia de patógenos periodontales, la respuesta inmunitaria puede desencadenar un mayor o menor grado de producción de citoquinas o interferir con su fisiología (13).

En la periodontitis crónica, la respuesta inmune proinflamatoria está altamente relacionada con la pérdida ósea. Por lo tanto, incluso en los pacientes edéntulos y aquellos que están en mantenimiento de la salud periodontal y periimplantar, que se consideran libres de infección activa, el patrón inflamatorio individual inherente a su característica puede desencadenar la pérdida ósea periimplantar, como ocurre en la periodontitis (13,14,33).

Desde hace varios años se han realizado estudios acerca de la pérdida ósea en implantes, prevalencia de periimplantitis y las tasas de éxito de los implantes en pacientes con historia de periodontitis frente a los pacientes periodontalmente sanos (13,14). Como resultado de estos estudios se ha evidenciado que la pérdida ósea postquirúrgica es mayor en pacientes con antecedente de enfermedad periodontal

frente a pacientes sin historia de esta enfermedad, siendo estas estadísticamente significativas en seguimientos de 1- 5 años (13,15).

De acuerdo a esto, la prevalencia de periimplantitis es mayor en estos pacientes según lo reportado por Karoussis et al. 2003; Roos-Jansaker et al. 2006; Swierkot et al. 2012 y Casado et al. 2013. Llegando a valores hasta de 28.6% en la población de estudio frente a valores tan bajos como 5 % en pacientes sanos (13,15). Clasificándolo de acuerdo a la gravedad o severidad de la periodontitis (basándose en la clasificación de Armitage et. al 1999), ciertos autores confirman que los pacientes con antecedentes de periodontitis crónica tuvieron una prevalencia mayor de periimplantitis en comparación con aquellos sin antecedente de enfermedad periodontal (25% frente a 10,9%). Así como también se observó la mayor prevalencia de periimplantitis en pacientes con antecedentes de periodontitis crónica grave (34).

Es por esto que la enfermedad periodontal debe ser exitosamente tratada antes y después de la colocación de los implantes para que los resultados, con respecto al tratamiento de los implantes sean favorables a largo plazo (34).

1.4.2 Implantes dentales, tasas de éxito y fracaso

Según la asociación dental americana (ADA), anualmente se colocan aproximadamente 5 millones de implantes solamente en los Estados Unidos. Teniendo en cuenta que aproximadamente el 5% de implantes fracasan, se podría

decir que aproximadamente 250.000 de esos implantes fracasarán en un término de 10 años (35). Es por esta razón que es necesario entender, los procesos que llevan a la pérdida de los implantes con el fin de mitigar los fracasos.

Hoy en día, los implantes dentales son una opción de tratamiento cuando hay pérdidas dentales, sin embargo, así como en el caso de los dientes, alrededor de los implantes también se pueden desarrollar procesos inflamatorios y de pérdida ósea, siendo el caso de la mucositis periimplantar y periimplantitis respectivamente. En una revisión sistemática realizada por Derks et al en 2012, determinaron que la prevalencia de la mucositis periimplantar era de 43% y de 22% en el caso de la periimplantitis, por esto es necesario precisar cuáles son los factores de riesgo, agentes microbiológicos participantes y respuesta inmune del organismo ante dichas patologías, para poder determinar cómo prevenirlas (19).

1.4.2.1 Factores de riesgo para la pérdida de los implantes dentales

La pérdida del implante puede ocurrir como "pérdida temprana del implante" hasta un año después de la colocación del implante o como "pérdida retardada del implante" con un período de tiempo de más de un año después de la colocación del mismo (12). Entre los factores de riesgo para el desarrollo de periimplantitis, se pueden encontrar: Fumar, historia o antecedente de periodontitis, falta de cumplimiento e higiene oral limitada, enfermedades sistémicas (p. Ej., diabetes mellitus no controlada, enfermedad cardiovascular, inmunosupresión, entre otras), causas iatrogénicas (p. Ej., exceso de cemento en coronas implantosoportadas

cementadas), defectos de tejidos blandos y baja calidad de estos en el área de implantación (p. Ej., falta de encía queratinizada), historia de fallas en implantes, entre otros (36,30,37).

Los estudios indican que fumar es el factor de riesgo más frecuentemente citado para la enfermedad periimplantaria, así como la historia de periodontitis; ambos relacionados con prevalencias más altas de periimplantitis (6). Zitzmann et. al. cuantificaron la incidencia del desarrollo de periimplantitis en pacientes con antecedentes de periodontitis, la cual es casi seis veces mayor que en pacientes sin antecedentes de inflamación periodontal, (9) lo cual también fue reportado por Berglundh, Armitage, Araujo et. al, en el Workshop de la Academia Americana de Periodoncia y la Federación Europea de Periodoncia (6).

Como otros factores de riesgo para la pérdida de implantes dentales, los autores anteriormente mencionados proponen diabetes y otras enfermedades sistémicas, condiciones indeseables al momento de la colocación de los mismos (38), técnica quirúrgica inadecuada y exceso de temperatura lo que conlleva a una necrosis de la zona y posteriormente una pérdida del implante dental, entre otros.

1.4.3 Salud peri-implantar y condiciones peri-implantares como mucositis periimplantar y periimplantitis

En el último workshop de la Academia Americana de Periodoncia y la Federación Europea de Periodoncia, se ha establecido la condición de los tejidos periimplantares como uno de los factores determinantes en el éxito o fracaso de los implantes dentales (6,22).

Según un metaanálisis y una revisión sistemática, la prevalencia estimada de periimplantitis es del 22% y la mucositis periimplantaria del 43%. La ausencia de signos de inflamación clínica se considera salud periimplantaria (39).

1.4.3.1 Salud peri-implantar

Los tejidos peri implantares sanos, están caracterizados por no tener ningún signo clínico de inflamación, como edema, eritema, sangrado espontáneo o supuración. A nivel microscópico se puede apreciar que la mucosa periimplantar está compuesta por un tejido conectivo (1-2 mm de altura) y un epitelio que puede o no, ser queratinizado (2 mm de altura). Hay un pequeño grupo de células inflamatorias predominantemente en el tejido conectivo, como lo son las citoquinas proinflamatorias, las cuales se presentan en pequeña cantidad. La parte del implante sumergida en el hueso está en su mayoría en contacto con hueso mineralizado (60%), el otro 40% está en contacto con tejido fibroso, médula ósea y

tejido vascular. Se debe tener claro que durante el proceso de cicatrización de implantes puede haber una pequeña pérdida ósea marginal debido al proceso de remodelación ósea (6,21).

1.4.3.2 Mucositis peri-implantar

La mucositis periimplantar, es una lesión inflamatoria de los tejidos blandos asociada a la acumulación de biopelícula alrededor del implante, lo cual ha sido comprobado experimentalmente en humanos. Los criterios primarios para definir esta condición son la inflamación de la mucosa alrededor del implante y la ausencia de pérdida ósea marginal (40). A nivel microscópico se observa un gran acúmulo de células inflamatorias, el cual va aumentando a medida que se agudiza la perimucositis. A nivel clínico se ve sangrado al sondaje, eritema, edema y/o supuración, pudiendo haber un aumento en la profundidad del sondaje, pero a nivel radiográfico no se observa pérdida de hueso de soporte. Esta condición es totalmente reversible a un tejido periimplantar sano mediante el control bacteriano de la zona, sin embargo, los estudios demuestran que es un proceso que puede durar más de 3 semanas (6,7).

En cuanto a las características histológicas de la mucositis peri-implantar, observamos que esta se presenta como una inflamación delimitada, definida, la cual se encuentra lateral al epitelio de selle del implante, observándose un infiltrado rico en células plasmáticas, linfocitos y estructuras vasculares o vasos sanguíneos (6).

1.4.3.2.1 Factores etiológicos y factores modificantes de la mucositis periimplantar

Estudios realizados en animales y en humanos, proponen que la biopelícula se considera el principal factor etiológico de la mucositis peri-implantar. A su vez, hacen parte de los factores etiológicos de esta condición, entre otros, la respuesta inmune del hospedero a la microbiota o bacterias resistentes (lo cual, para determinarlo es necesario individualizar cada caso) (6).

Como factores modificantes de esta condición peri-implantar, los autores proponen la diabetes, el cigarrillo y la radioterapia (6).

1.4.3.3 Peri-implantitis

La peri-implantitis es una condición patológica alrededor de uno o más implantes dentales, condición que causa pérdida de hueso de soporte, sangrado, supuración, formación de bolsa peri-implantar y posibilidad de fracaso del implante (22).

Se considera que los métodos más utilizados para diagnosticar dicha patología, así como para diagnosticar la mucositis periimplantar son profundidad al sondaje, sangrado, supuración, movilidad y pérdida ósea radiográfica, entre otros, pero estos parámetros pueden llegar a ser difícil de medir debido a la geometría del implante, la restauración o corona colocada sobre el implante, la fuerza al sondaje, entre otras

circunstancias y es por esto que surge la idea de que estas patologías peri-implantares sean diagnosticadas con métodos no invasivos (22).

Por esta razón surge entonces la idea de medir los biomarcadores de respuesta inflamatoria inmunológica del organismo, los cuales aparecen como respuesta a los patógenos presentes (22). Estos biomarcadores orales pueden ser examinados tomando muestras del fluido crevicular periimplantar (PICF). Estudios recientes han demostrado que varios biomarcadores en PICF se regulan de forma selectiva en sitios de inflamación y descomposición de tejidos en comparación con sitios sanos (26).

1.4.3.3.1 Factores etiológicos y factores modificantes de la peri-implantitis

Como factor etiológico principal, los estudios proponen la acumulación de biopelícula en la superficie del implante o en las zonas peri-implantares, causando en primera medida mucositis peri-implantar, la cual, si no se controla, progresa hasta una peri-implantitis. Otro factor etiológico relevante es el antecedente de enfermedad periodontal, así como los implantes dentales colocados sin contar con las condiciones ideales. De acuerdo a los factores modificantes de esta condición, encontramos el cigarrillo y la diabetes, así como otras condiciones sistémicas no especificadas (41).

1.4.4 Biomarcadores orales y su asociación con las condiciones periodontales y periimplantares.

Las enfermedades inflamatorias periimplantarias se consideran enfermedades infecciosas que afectan los tejidos alrededor de los implantes osteointegrados. Después de la presencia de una biopelícula bacteriana, se activan los sistemas inmunes innato y adaptativo, que es seguido por la producción y secreción de mediadores inflamatorios con el propósito de protección; sin embargo, el daño tisular se produce posteriormente (42).

De acuerdo con las similitudes y diferencias entre el periimplante y los tejidos periodontales, una serie de estudios se han centrado recientemente en los mecanismos de desarrollo y progreso de las enfermedades del periimplante que involucran el sistema inmune y los mediadores inflamatorios (43).

En las enfermedades periodontales, las citoquinas se liberan en respuesta a la invasión bacteriana en los tejidos periodontales, lo que aumenta las respuestas inmunitarias y será eficaz en la regulación de las respuestas inflamatorias-inmunes y la supresión de infecciones, fundamentalmente. Las enfermedades periimplantarias son enfermedades inflamatorias, por lo tanto, el nivel de citoquinas proinflamatorias que tiene un papel importante en los procesos de inflamación puede considerarse como marcadores bioquímicos para el diagnóstico precoz y la prevención de enfermedades periimplantarias (43).

Se ha indicado que el análisis de los biomarcadores orales y sistémicos específicos de la enfermedad en la saliva y los fluidos orales ejerce un gran potencial para servir

como una herramienta complementaria útil de diagnóstico y biotecnología preventiva en enfermedades periodontales y periimplantarias (42).

El método más común utilizado para recolectar líquido crevicular periimplantario (PICF), han sido tiras de papel insertadas en el surco por lo general durante 30 segundos, luego de este tiempo el PICF se absorbe en las tiras. Después de la elución de las tiras en un tampón o diluyente, el fluido se evalúa utilizando ensayos específicos de biomarcadores. Los estudios también han utilizado conos de papel, membranas y pipetas microcapilares para recolectar PICF. El volumen de PICF depende del nivel de inflamación y la profundidad de la bolsa. La cantidad de componentes recolectados en una bolsa profunda e inflamada probablemente sería mayor que en los surcos sanos (39).

El ensayo inmunoenzimático (ELISA), la citometría de flujo, Luminex y la espectrofotometría fueron los ensayos más utilizados en la investigación de PICF. Por lo general, los estudios utilizaron ELISA para analizar PICF y evaluaron una o dos citocinas (39).

Recientemente, se ha propuesto que, al analizar los biomarcadores orales contenidos en el fluido crevicular entre pacientes con periodontitis y pacientes con enfermedades peri-implantarias, se observa que los sitios periimplantarios y periodontales en los mismos pacientes son similares en muchos aspectos, pero se observaron algunas diferencias en los niveles de biomarcadores, particularmente en IL-1 β , RANKL y OPG (37).

1.4.4.1 Citoquinas y quimiocinas

Un biomarcador es un indicador de un estado biológico y puede ayudar a distinguir entre un proceso normal y patológico, es un parámetro que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos, patógenos o respuestas normales a una intervención terapéutica. Actualmente el diagnóstico periodontal está, en su mayor parte, basado con radiografías y parámetros clínicos tales como nivel de inserción clínica y sangrado al sondaje o “bleeding on probing” (BOP). Desafortunadamente, esta última herramienta simple tiene limitaciones. La ausencia de un ligamento periodontal alrededor de los implantes y el diseño protésico pueden dificultar la realización e interpretación de las mediciones de profundidad de sondeo de la bolsa, además, el sello de la mucosa del implante puede tener menos resistencia al sondaje en comparación con los dientes naturales. Esto puede conducir a una hemorragia inducida mecánicamente al sondear implantes sanos (37,39).

El diagnóstico precoz de la enfermedad periimplantaria y su tasa de progresión son un gran desafío. La evaluación de biomarcadores puede ayudar en la detección temprana de periimplantitis. Los biomarcadores pueden ayudar tanto en la estadificación como en la clasificación de la periodontitis en el sistema de definición de casos. El líquido crevicular periimplantario (PICF), también descrito como líquido sulcular periimplantario (PISF), puede contener biomarcadores para diagnosticar y predecir enfermedades futuras que ayudan a elegir un protocolo de tratamiento específico (39).

Como respuesta inflamatoria inmunológica del organismo, son considerados como principales mediadores de inflamación: 1) Citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α (el cual pueden inducir a la apoptosis de fibroblastos y reducción de la capacidad de reparación del tejido peri-implantar) (17), el interferón- γ (IFN- γ), la interleuquina 1 β , IL-6, IL-12, IL-17 y RANK 2) Citoquinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10 y el receptor antagonista de IL-1, 3) Quimioquinas como IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos (MCP)-1 y proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1 α (23).

Investigaciones para analizar las asociaciones entre ciertos biomarcadores con salud y / o enfermedad, pueden ser una herramienta diagnóstica útil. Lo mismo aplica para inflamación periimplantaria. Una de las principales ventajas de evaluar los biomarcadores es la naturaleza no invasiva de obtener muestras para el análisis. Los biomarcadores se pueden medir en secreciones como la saliva y el líquido crevicular gingival, o en el caso de los implantes, el fluido crevicular periimplantario. Un estudio piloto inicial realizado por Panagakos, Aboyoussef, et al en 1996 demostró que este método de muestreo proporciona resultados confiables. Desde entonces, se han realizado estudios para observar una amplia gama de biomarcadores en torno a la enfermedad periimplantaria, pero los 2 grupos que más se han estudiado son las interleucinas (IL) y las metaloproteínas de matriz (MMP) (3).

El líquido crevicular gingival (GCF) es un fluido fisiológico y un exudado inflamatorio que se origina en el plexo gingival de los vasos sanguíneos, subyacente al revestimiento del epitelio del espacio dentogingival. El GCF fluye a través de la

membrana basal externa y el epitelio de unión para llegar al surco gingival. La composición de GCF puede usarse potencialmente para detectar alteraciones subclínicas en el metabolismo de los tejidos, el reclutamiento de células inflamatorias y la remodelación del tejido conectivo; las citocinas y enzimas ubicadas en los tejidos gingivales pueden conducir a la degradación del colágeno del tejido conectivo y el hueso alveolar (39).

En presencia de enfermedad, los volúmenes de GCF y PICF fueron similarmente más altos que en sitios sanos, y el flujo de GCF aumenta con un aumento en la gravedad de la inflamación gingival. Se observaron correlaciones positivas significativas entre las concentraciones de citoquinas en PICF versus sus niveles en GCF alrededor de los dientes naturales (42,39).

Las interleuquinas son un grupo de citocinas producidas por una amplia variedad de células, importantes para la función adecuada del sistema inmune al promover el desarrollo y la diferenciación de las células B y T. Producidos por fibroblastos y células epiteliales, también tienen una función importante en las reacciones inflamatorias, como la periodontitis y la periimplantitis. Se han propuesto unas pocas IL (IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12) como posibles biomarcadores para enfermedades periimplantarias (3).

IL-10 es una citoquina humana que influye en la inmunorregulación y la inflamación. También tiene propiedades antiinflamatorias patentes que juegan un papel crucial en la limitación de la respuesta inmune a los patógenos, evitando así el daño al

hospedero. En un estudio realizado por Ghighi *et al* en 2018 se demostró que el nivel de IL-10 aumentó significativamente en tejidos con periimplantitis (43).

Otra citoquina que se encuentra entre las nuevas citoquinas que no se han investigado ampliamente en estudios anteriores, debido a resultados contradictorios es la IL-17 la cual ha demostrado desempeñar un papel protector y patogénico en el sistema inmune. La IL-17 tiene un papel central en el inicio y el mantenimiento de las respuestas inmunes y desempeña un papel importante en la defensa del huésped contra diversos microorganismos. El papel más importante de IL-17 en la inmunidad contra la infección se realiza al actuar sobre los neutrófilos en el sitio de la infección y activar los macrófagos. Un estudio realizado por Araujo *et al* en 2014 sobre tejido periimplantario, mostró que el nivel de IL-17 aumentó a través de la inflamación que se produce en estos tejidos (43).

Normalmente, los niveles de citoquinas aumentan como resultado de la cirugía y disminuyen gradualmente durante 8 meses después de la colocación del implante. Pasado este período de tiempo, la liberación de citocinas residuales se considera un factor importante para la enfermedad periimplantaria. Así mismo, Pietruski *et al*, demostraron que un retorno a los niveles basales de citocinas séricas, específicamente IL-6, IL-12 e IL-8, ocurre 4 meses después de la cirugía, que corresponde a la resolución de la inflamación causada por la cirugía de colocación del implante (3).

Las interleuquinas tienen una función en el control de la reabsorción y formación ósea, y la falta de osteointegración, pérdida ósea o falla del implante puede ser el

resultado de una mayor concentración de estas citoquinas en el fluido crevicular; La IL-6 aumentada en pacientes con enfermedad periimplantaria, también se correlacionó positivamente con parámetros clínicos como sangrado al sondaje y la profundidad al sondaje. Esta interleuquina aumenta significativamente entre mucositis periimplantar y periimplantitis, vinculando las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas, en las que induce la diferenciación de las células B activadas en células productoras de anticuerpos, así como en células T CD4. Kontinen et al también encontraron el mismo aumento en la concentración de IL-6, con una diferencia estadísticamente significativa, e incluso sugirieron tratamiento con moduladores de citocinas. En varios estudios, esta correlación entre el aumento de la concentración de IL-6 en pacientes con enfermedad periimplantaria no fue apoyada. Los estudios que observaron los niveles de IL-8 han demostrado que se pueden encontrar concentraciones más altas alrededor de los implantes en comparación con los dientes, incluso en individuos sanos. En contraste, otros estudios han demostrado que hay un aumento en la concentración de IL-6 e IL-8 en pacientes con periodontitis o periimplantitis, en comparación con controles sanos (3,39).

Para IL-10, Liskmann et al, (36) mostraron una vez más una correlación positiva y un aumento en su concentración para pacientes con enfermedad periimplantaria. Sin embargo, en otro estudio, no se observaron diferencias entre sujetos sanos y enfermos (8). Aunque no encontraron diferencias para la IL 10, hubo una correlación entre las concentraciones más altas de IL-12 con el aumento de la acumulación de placa, el sangrado y la profundidad de la bolsa, sugiriéndose que la IL-12 es un

factor crítico para la destrucción del periodonto (8). El mismo grupo realizó un estudio para evaluar el efecto del tratamiento mecánico para la mucositis periimplantaria y la periimplantitis, y después de 3 meses de seguimiento, no hubo diferencias en los niveles de IL-10 e IL-12, lo que significa que los niveles de IL en pacientes con lesiones periimplantarias no mejoró con el tratamiento mecánico (44). Más recientemente, un artículo de revisión que resume la relación entre IL-6, IL 8, IL-10, IL-12 y la enfermedad periimplantaria concluyó que existe un aumento generalizado en sus niveles en pacientes con periimplantitis, pero no hay evidencia clara de sus efectos en el fluido crevicular o en la periimplantitis en general (41). Los autores también comentan la importancia de distinguir el aumento normal de los niveles de citoquinas como respuesta al trauma quirúrgico, como con la colocación de implantes dentales, de un aumento causado por bacterias durante la inflamación (45).

Otra IL importante para las respuestas inflamatorias y la resorción ósea alveolar es la IL 1β . Un estudio que analizó las concentraciones de IL- 1β mostró que era significativamente mayor en los sitios de periimplantitis en comparación con la mucositis periimplantaria y los sitios sanos. Los mismos resultados fueron demostrados por otros grupos y respaldan la idea de que IL- 1β es responsable de la estimulación de la pérdida ósea. Los niveles de L- 1β alrededor de las lesiones de periimplantitis también mostraron una correlación positiva con la cantidad de inflamación gingival, lo que indica que puede ser un buen marcador para detectar lesiones de mucositis periimplantaria antes de que progresen a periimplantitis (3).

La mayoría de las investigaciones, incluidas revisiones sistemáticas y metaanálisis, se centran en la evaluación de los niveles de citocinas proinflamatorias IL-1 β y TNF α , lo que demuestra que los sitios periimplantitis se asociaron con un aumento significativo en sus niveles en comparación con los implantes sanos. IL-1 β y TNF α son las dos citocinas más importantes en la formación de osteoclastos y la resorción ósea. La IL-1 β se produce principalmente en macrófagos y regula la degradación de los componentes de la matriz extracelular del sistema plasminógeno y la actividad de la colagenasa en la inflamación y la cicatrización de heridas. (39,46).

Se ha demostrado que la inhibición de IL-1 β reduce la degradación de los tejidos y la progresión de la inflamación de los tejidos, TNF α induce la apoptosis de fibroblastos y la reducción de la capacidad de reparación del tejido periimplantario (39).

Las MMP son endopeptidasas capaces de degradar diversas proteínas de la matriz extracelular y desempeñan un papel en la proliferación, diferenciación, migración y apoptosis celular. Se ha demostrado que la periimplantitis muestra un patrón de destrucción similar a la periodontitis, y la regulación positiva de MMP se ha asociado con la destrucción irreversible del tejido conectivo periimplantario. Se han evaluado las colagenasas en fluido crevicular en diferentes lesiones periimplantarias que son importantes alrededor de los tejidos periimplantarios como son MMP-1, MMP-3, MMP 8 y MMP-13 e inhibidores tisulares y se ha logrado establecer que las MMP se correlacionan positivamente con las condiciones inflamatorias clínicas alrededor de los implantes (36).

La enzima proteolítica responsable principalmente de la degeneración periodontal y periimplantaria de tejidos blandos y duros, es la metaloproteinasa de matriz (MMP-8), también conocida como colagenasa-2, la cual se libera de los neutrófilos por desgranulación selectiva desencadenada por potentes bacterias periodontopatógenas y sus factores de virulencia junto con mediadores proinflamatorios derivados del hospedero; al pasar a su forma activa (aMMP-8), en fluidos orales se asocia y refleja inflamación y enfermedades periodontales y periimplantarias, especialmente en fases clínicas activas (42).

Se descubrió que niveles elevados de MMP-8 en los fluidos orales (saliva, líquido crevicular gingival (GCF) y líquido surcular periimplantario (PISF)), se asociaron con una variación en los parámetros clínicos periodontales, es decir: aumento en la profundidad de la bolsa (PPD), sangrado al sondaje (BOP) y pérdida de inserción clínica (CAL). Los niveles de MMP-8 disminuyen después de tratamientos periodontales y periimplantarios exitosos (42).

Una investigación retrospectiva de 10 años que compara los biomarcadores de líquido crevicular de implantes y dientes concluyó que los niveles elevados de MMP-8 e IL-1 β en PICF o GCF pueden estar asociados con inflamación alrededor de los implantes y los dientes, mientras que los niveles más bajos de MMP-1 / TIMP-1 puede ser un indicador de la progresión de la enfermedad alrededor de los implantes (39).

Aunque las IL y las MMP se han estudiado más ampliamente, otros biomarcadores potenciales también han interesado a los investigadores. La fosfatasa alcalina se

midió en el suero como un indicador de células relacionadas con la formación de hueso y puede predecir la pérdida de inserción periodontal. La elastasa es una enzima principal liberada por los leucocitos humanos y contribuye al daño tisular durante la inflamación, y el número de células positivas para elastasa aumentó en los sitios de periimplantitis en comparación con los sitios de mucositis periimplantaria. Se encontraron cantidades significativamente mayores de fosfatasa alcalina (6 veces) y elastasa (13 veces) alrededor de los implantes con periimplantitis en comparación con controles sanos (45).

Se han demostrado niveles significativamente más altos de TNF α en sitios con periimplantitis en comparación con sitios sanos. La relación OPG / RANKL es baja en sitios sanos en comparación con sitios con periimplantitis. Duarte et al, demostraron que después de la terapia antiinfecciosa mecánica, los niveles de TNF α se redujeron significativamente en los sitios enfermos tratados y alcanzaron el mismo nivel que en los sitios de control saludables a los 3 meses después de la terapia (38).

La prostaglandina E2 (PGE2) es un vasodilatador que aumenta la permeabilidad vascular en los sitios de inflamación y también tiene un papel en la resorción ósea. Aunque se ha demostrado que PGE2 se puede medir de manera predecible en el líquido crevicular, no existe una diferencia significativa en su nivel entre los sitios sanos y enfermos del alrededor del implante (44).

Otra enzima asociada con la resorción ósea es la catepsina-K (Catk), que es una proteasa que se libera durante el proceso inflamatorio después de una lesión tisular

y es expresada altamente por los osteoclastos. Su función principal es hidrolizar las proteínas de la matriz ósea extracelular. Yamalik et al, mostraron que la actividad de la catepsina-K se correlacionó positivamente con el volumen de fluido crevicular, donde también hubo pérdida ósea inflamatoria, lo que indica que podría ser un biomarcador utilizado para predecir o evaluar la pérdida ósea alveolar periimplantaria (3).

Hall et al, se demostró que la catepsina-K (Catk), está elevada en el líquido crevicular gingival (GCF) de sitios de periodontitis crónica en comparación con sitios sanos. La catepsina-K (CatK), es un marcador conocido del recambio óseo debido a su papel clave en la remodelación y descomposición del cartílago en el hueso al hidrolizar proteínas de la matriz ósea extracelular. Esta enzima se expresa de forma muy selectiva en osteoclastos activos y reabsorbentes. Esto sugiere su papel en la patogénesis de periimplantitis. Los niveles se estudiaron en el líquido crevicular periimplantario (PICF), evaluando los niveles en implantes sanos y periimplantitis, para correlacionar estos hallazgos con parámetros clínicos. Algunas investigaciones mostraron una correlación positiva entre los parámetros clínicos de periimplantitis y los niveles de CatK, mientras que otras concluyeron que la enzima no mostró diferencias entre los grupos de implantes sanos y enfermos (39,46).

1.4.4.2 Interleuquina 1 β

La interleuquina 1 β es una citoquina, la cual forma parte de uno de los mediadores de los procesos inflamatorios que ocurren en el organismo. Esta es uno de los mayores mediadores del proceso de la oseointegración, posterior a la colocación de un implante y juega un papel importante en el proceso de destrucción y reabsorción ósea regulando la producción de la matriz de metaloproteinasa (23). El polimorfismo en estos genes o mediadores del proceso inflamatorio puede afectar los niveles de proteínas y la función de las mismas, lo cual podría conllevar al desarrollo de peri-implantitis o peri mucositis (47). Es por esto que se considera estudiar la presencia de estos mediadores en el fluido crevicular peri-implantar, para así llegar a un diagnóstico más específico (8).

Investigaciones publicadas recientemente se han centrado en la correlación entre los marcadores bioquímicos de inflamación y los parámetros clínicos alrededor de los implantes sanos y enfermos (12). Se ha demostrado que, en estudios previos, los niveles de elastasa de neutrófilos se han encontrado significativamente altos alrededor de los implantes defectuosos en comparación con implantes sanos. Así mismo, se han determinado niveles significativamente elevados de IL-1 β en comparación con los sitios de implantes sanos (36). El líquido crevicular periimplantario tiene su origen en la base del surco gingival marginal, y se puede recolectar mediante diferentes técnicas no invasivas y se ha mostrado como un medio prometedor para la detección de la actividad periimplantaria. Además, el

líquido crevicular gingival se ha utilizado con éxito como marcador bioquímico en la enfermedad periodontal (3).

Los niveles de mediadores bioquímicos secretados en el líquido crevicular, se consideraron marcadores de diagnóstico para controlar la cicatrización periimplantar y parece reflejar el grado de reacción inflamatoria que afecta los tejidos circundantes, los huesos y las mucosas, y la presencia de estrés biomecánico. La citocina proinflamatoria IL-1 β se usó como un marcador bioquímico de la enfermedad periodontal en estudios clínicos in vitro, que muestran altas concentraciones creviculares en la enfermedad periodontal (38).

Así mismo se ha establecido que para determinar la gravedad de la inflamación de los tejidos periimplantarios, un indicador apropiado puede ser la IL-1 β , ya que es una citocina proinflamatoria que regula la degradación del tejido conectivo y modula la actividad reparadora que indica que las células endoteliales causan la proliferación de fibroblastos y quimiotaxis de neutrófilos en encías inflamadas, los niveles de IL-1 β pueden ayudar a medir la gravedad de la enfermedad periodontal inflamatoria (48).

IL-1 β y TNF- α son los dos biomarcadores más específicos entre la mayoría de los estudios incluidos y participan en la formación de osteoclastos, la aparición de moléculas de adhesión y mediadores secundarios. Estos procesos aumentan la respuesta inflamatoria, causando la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP) y resorción ósea. Estas proteínas se han identificado como las más

prometedoras para ser utilizadas como marcadores en fluido crevicular para la diferenciación entre periimplantitis e implantes sanos (36,48).

IL-1 β regula la degradación de los componentes de la matriz extracelular del sistema plasminógeno y la actividad de la colagenasa en la inflamación y la cicatrización de heridas. Se ha demostrado que la inhibición de IL-1 β reduce la degradación de los tejidos y la progresión de la inflamación (36).

En respuesta a una infección periodontal o periimplantaria, la IL-1 β se secreta localmente para regular las reacciones inflamatorias en conjunto con otros factores de la respuesta inmune local. IL-1 β controla la actividad de degradación de la matriz extracelular del sistema activador del plasminógeno durante la inflamación y la cicatrización de heridas. Además, IL-1 β controla la producción de prostaglandina E₂, que también parece desempeñar un papel importante en la inducción de la descomposición del tejido duro (3).

Se ha observado que las concentraciones de IL-1 β en el líquido crevicular periimplantario (PICF) están en un nivel más alto incluso en las primeras etapas de la periimplantitis; la inclinación para que luego aumente se ve relacionada con la progresión de la enfermedad (48).

Por otro lado, se demostró que IL-10 es una citoquina antiinflamatoria, producida por las células T helper 2 (TH₂), macrófagos y células B, que inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL2, IL6, IL8, TNF- α e IFN- γ . Sin embargo, IL-10 es un estimulador de células B, que mejora la proliferación y diferenciación de células B (3).

Se ha logrado identificar IL-1 β e IL-10 en todas las muestras de fluido crevicular en pacientes con mucositis y periimplantitis. La media de los niveles de IL-1b fue significativamente menor en pacientes sanos (67.51 \pm 62.9 pg / mL) en comparación con pacientes con mucositis, 325.89 \pm 235.17 pg / mL) (P, 0.0005) y pacientes con periimplantitis, 439.89 \pm 182.67 pg / mL) (P, 0.001), no encontrando diferencias significativas entre los grupos enfermos (P. 0.05). Los niveles de IL-10 fueron significativamente más altos en pacientes sanos (3720 \pm 1237.97 pg / mL) en comparación con pacientes con mucositis (2711.21 \pm 866.65 pg / mL; P $\frac{1}{4}$ 0.033) y pacientes con periimplantitis (1707 \pm 796948.10 pg / ml; P $\frac{1}{4}$ 0,0001). Los pacientes con mucositis periimplantar, presentaron una mayor concentración de IL-10 en comparación con los pacientes con periimplantitis (P = 0.047) (12).

Es importante resaltar que una buena cantidad de pacientes que se someten a los tratamientos de implantes dentales tienen condiciones de riesgo individual, para desarrollar una respuesta osteo inflamatoria más pronunciada frente a la colonización de patógenos relacionados a la periimplantitis, tales como son: el cigarrillo, los pacientes con diabetes y la susceptibilidad genética (49).

Un estudio llevado a cabo en China comparó los biomarcadores del fluido crevicular entre sujetos de dos etnias diferentes, que habitan el mismo territorio (Los Han y los Uygur), donde se encontró que los pacientes sanos y con bajos niveles de biopelícula, las concentraciones de biopelícula eran similares. Sin embargo, cuando se evaluó a los sujetos que presentaban enfermedad periimplantar, hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los niveles de concentración de IL-1 β . Este artículo sugiere que, durante el proceso evolutivo del humano, ha

habido un cambio genético en las diferentes razas y regiones que llevan a una susceptibilidad genética diferente (49).

1.5 Objetivos generales y específicos

1.5.1 Objetivo general

Determinar la relación de la IL-1 β con la enfermedad peri-implantar y los cambios expresados en el tiempo de seguimiento, en pacientes con y sin antecedente de enfermedad periodontal.

1.5.2 Objetivos específicos

1. Evaluar la concentración de interleuquina 1 β en el fluido crevicular al mes y a los 6 meses después del procedimiento quirúrgico en pacientes con y sin antecedente de enfermedad periodontal, que presenten diagnóstico de salud o una posible condición de enfermedad peri-implantar.
2. Establecer el diagnóstico peri-implantar de cada uno de los pacientes al mes y a los 6 meses después del procedimiento quirúrgico, así como la condición periodontal al inicio del estudio y durante los tiempos de evaluación clínica.
3. Conocer la concentración de interleuquina 1 β y su variación en los pacientes, 1 mes y 6 meses después del tratamiento quirúrgico.

2. Aspectos metodológicos

2.1 Tipo de estudio

Cohorte prospectivo

2.2 Objeto de estudio

Comportamiento de IL - 1β en pacientes con antecedente de enfermedad periodontal.

2.3 Unidad de observación

Pg/ μ L

2.4 Muestra

Pacientes que requieran terapia implantológica (90 implantes con conexión conomorse), divididos en dos grupos (grupo con antecedente y sin antecedente de enfermedad periodontal) en un tiempo no mayor a 6 meses y que presenten actualmente diagnóstico de salud periimplantar.

2.5 Criterios de selección

2.5.1 Criterios de inclusión

Dentro de los criterios de inclusión, los pacientes deben cumplir con las siguientes características:

1. Ser mayor de 18 años.
2. Pacientes periodontalmente sanos y pacientes con antecedente de enfermedad periodontal tratada y controlada.
3. Pacientes que requieran rehabilitación sobre implantes (bien sea con corona individual o prótesis fija sobre implantes).

2.5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten enfermedades autoinmunes.
- Pacientes que presenten enfermedades cardiovasculares.
- Pacientes que presenten diabetes.
- Pacientes que presenten obesidad.
- Pacientes que presentan artritis.
- Pacientes que presenten hábito de cigarrillo y/o alcohol.
- Pacientes gestantes.

- Pacientes con antecedentes de hábitos parafuncionales como el bruxismo.
- Pacientes en tratamiento de ortodoncia.
- Pacientes que están bajo terapia con antibióticos o antiinflamatorios.
- Pacientes gestantes y madres lactantes.

2.6 Procedimiento

2.6.1 Muestreo

Técnica con la que se selecciona la muestra: no probabilístico por conveniencia.

2.6.2 Variables

Variables	Naturaleza	Tipo de Variable	Nivel de Medición	Instrumento De Medición
Concentración de IL-1B	Cuantitativa	Independiente	Continuas	Ensayo Elisa
Diagnóstico Peri implantar	Cualitativo	Independiente	Ordinal	Periodontograma Radiografías
Diagnóstico Periodontal	Cualitativo	Independiente	Ordinal	Estadio I, II, III, IV Grado: A, B, C.

Nivel de inserción clínica (NIC)	Cuantitativa	Independiente	Continua	Periodontogram a
Sangrado al sondaje	Cualitativa	Control	Nominal dicotómica	Periodontogram a
Pérdida ósea radiográfica	Cuantitativa	Independiente	Continua	Radiografías periapicales
Género	Cualitativo	Independiente	Nominal	Historia Clínica
Edad	Cualitativo	Independiente	Continua	Historia Clínica
Biopelícula	Cualitativo	Control	Nominal dicotómica	Silness & Loe modificado
Inflamación	Cualitativa	Control	Nominal dicotómica	Examen clínico

2.6.3 Método del procedimiento

1. Reclutar pacientes que sean candidatos para terapia implantológica.
2. Determinar pacientes con y sin antecedente de enfermedad periodontal.
3. Determinar niveles basales de IL 1- β en ambos grupos de estudio (tomando muestras en el fluido crevicular).
4. Realizar cirugía de colocación de implantes en los pacientes seleccionados.
5. Realizar mediciones de la IL 1- β en los siguientes momentos:
 - a) Toma de una muestra basal, una vez generado el surco periimplantario después de la cirugía.

- b) 6 meses posteriores a la colocación del implante.
- c) Un año después de colocado el implante.

2.6.4 Examen clínico

Se realizará un diligenciamiento completo de la historia clínica incluyendo anamnesis, antecedentes personales y familiares, odontograma, periodontograma, índice de placa (Silness & Loe), toma de radiografías intraorales y extraorales, tomografía.

2.6.5 Recolección de fluido crevicular

Se recolectará el fluido crevicular del surco peri implantar con Periopaper las cuales serán introducidas hasta el fondo del surco peri-implantar en 4 puntos diferentes por implante, los cuales de acuerdo con su ubicación en maxilar superior serían: mesial vestibular (mv), vestibular (v), distal vestibular (dv) y palatino (p); y en maxilar inferior: mesial vestibular (mv), vestibular (v), distal vestibular (dv) y lingual (l).

Se realizará la recolección de la siguiente manera:

1. Aislamiento del implante con rollos de algodón.
2. Secar el área con aire.
3. Retirar la placa supragingival.

4. Colocar periopaper (Periopaper, Oraflow Inc., Smithtown, NY, USA) en los puntos a examinar.
5. Medir el volumen del fluido recolectado con Periotron 6000 (Oraflow).

Los periopaper se deben dejar en el surco durante aproximadamente 30 segundos. Cualquier indicador que esté contaminado con sangre o saliva deberá ser descartado. Los periopaper serán transportados al laboratorio de la Unidad de Investigación Básica Oral (UIBO) de la Universidad el Bosque en tubos eppendorf con 250 ul solución buffer fosfatada e inhibidor de proteasas en condiciones de refrigeración para conservar la muestra. Una vez las muestras lleguen al laboratorio de la Unidad de Investigación Básica Oral (UIBO), se almacenarán a - 70°C hasta que se realice el procesamiento (10,20,50,51)

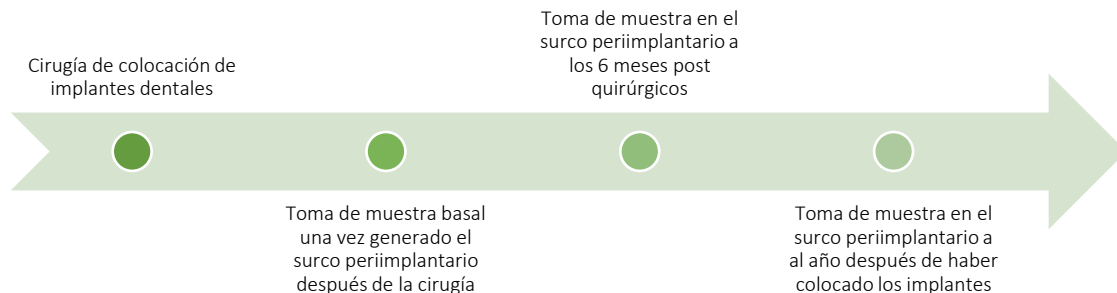
Se evaluará la concentración de IL-1 β , el índice de placa (según Silness y Loe), porcentaje de sangrado al sondaje, presencia de infección, profundidades al sondaje en las superficies (mesial, distal, vestibular y lingual, utilizando una sonda Carolina del Norte), así como presencia de movilidad del implante. Esto se evaluará al inicio del estudio y a los 6 meses.

2.6.6 Procesamiento de la muestra

Todas las muestras serán centrifugadas a 5000 g durante 15 minutos. Todas la alícuotas serán procesadas mediante una ELISA (ensayo por inmunoabsorción

ligado a enzimas) para determinar el nivel de expresión de IL-1 β siguiendo las instrucciones del fabricante (Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Después de centrifugar, 100ul de la solución buffer con las proteínas disueltas serán colocados en cada pozo que se utilice de una placa de 96 pozos. La superficie plástica de cada pozo será recubierta con anti- IL1 β . La solución con antígenos se dejará en condiciones de incubación durante 24 horas. Luego se lavará la placa con solución buffer sin IL para remover las proteínas que no se hayan adherido, se dejará la placa en condiciones de incubación durante 60 minutos. Luego se procederá a realizar tres lavados más. Finalmente se procesará la placa en un espectrofotómetro con el fin de determinar la concentración de IL-1 β (10,20).

2.6.7 Línea del tiempo



2.6.8 Calibración

Antes de comenzar el estudio, se realizará el proceso de calibración, a dos examinadores, para la toma del índice de placa y la toma de la profundidad al

sondaje. Los examinadores recibirán un entrenamiento teórico previo. Este proceso de calibración se realizará por un grupo de examinadores previamente calibrados.

Se realizará el sondaje (con una sonda Carolina del Norte) y la toma de índice de placa (Silness & Loe) de 5 pacientes por parte de los dos examinadores a calibrar y del grupo examinador. Una vez por semana durante dos semanas, el proceso se repetirá hasta que los examinadores alcancen una correlación sustancial medida por un Cohen's Kappa ($k \geq 0.8$).

2.7 Aspectos éticos

Este protocolo buscará ser aprobado por el comité de Ética del Colegio Odontológico Colombiano.

Se enrolarán un total de 45 pacientes, para colocar 90 implantes con conexión conomorse en la clínica del posgrado de Periodoncia de la Institución Universitaria UNICOC donde posteriormente se medirá la concentración de IL 1- β .

Se realizará una historia clínica detallada llevando registro de antecedentes médicos y antecedentes odontológicos. Se evaluarán datos demográficos como edad, género y etnia.

Los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión/ exclusión serán invitados a participar en el estudio. Todos los participantes del estudio serán informados acerca de la naturaleza del estudio, los riesgos potenciales de su participación y firmarán un consentimiento informado.

2.8 Referencias bibliográficas

(1) Duarte PM, Serrão CR, Miranda TS, Zanatta LCS, Bastos MF, Favari M, Figueiredo LC, Feres M. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review. *J Periodont Res* 2016;

(2) Schincaglia GP, Hong BY, Rosania A, Barasz J, Thompson A, Sobue T, et al. Clinical, Immune, and Microbiome Traits of Gingivitis and Peri-implant Mucositis. *Journal of Dental Research* 2017 Jan;96(1):47-55

(3) Li JY, Wang H. Biomarkers associated with periimplant diseases. *Implant dentistry* 2014 Oct;23(5):607-611.

(4) A propósito del ENSAB IV 2013-2014. *Acta Odontológica Colombiana* 2015 Jan 1,.

(5) Krebs M, Kesar N, Begić A, von Krockow N, Nentwig GH, Weigl P. Incidence and prevalence of peri-implantitis and peri-implant mucositis 17 to 23 (18.9) years postimplant placement. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2019;21(6):1116-1123. doi:10.1111/cid.12848

(6) Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology* 2018;45(March):S286-S291.

(7) Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *Journal of Clinical Periodontology* 2018 Jun;45(S20):S237-S245.

(8) Duarte PM, Serrão CR, Miranda TS, Zanatta LCS, Bastos MF, Faveri M, et al. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review. *Journal of Periodontal Research* 2016 Dec;51(6):689-698.

(9) Zitzmann N, Walter C, Berglundh T. Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Periimplantitis - eine Übersicht. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 2006;61:642.

(10) Severino VO, Napimoga MH, de Lima Pereira, Sanivia A. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Archives of Oral Biology* 2011;56(8):823-828.

(11) Kao RT, Curtis DA, Richards DW, Preble J. Increased interleukin-1 beta in the crevicular fluid of diseased implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 1995 Nov;10(6):696.

(12) Casado PL, Canullo L, de Almeida Filardy A, Granjeiro JM, Barboza EP, Leite Duarte ME. Interleukins 1 β and 10 Expressions in the Periimplant Crevicular Fluid From Patients With Untreated Periimplant Disease. *Implant dentistry* 2013 Apr;22(2):143-150.

(13) Casado PL, Pereira MC, Duarte MEL, Granjeiro JM. History of Chronic Periodontitis Is a High Risk Indicator for Peri-Implant Disease. *Brazilian Dental Journal* 2013 Apr 1;24(2):136-141.

(14) Swierkot K, Lottholz P, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. Mucositis, Peri-Implantitis, Implant Success, and Survival of Implants in Patients With Treated Generalized Aggressive Periodontitis: 3- to 16-Year Results of a Prospective Long-Term Cohort Study. *Journal of Periodontology* 2012 Oct;83(10):1213-1225.

(15) Cho-Yan Lee J, Mattheos N, Nixon KC, Ivanovski S. Residual periodontal pockets are a risk indicator for peri-implantitis in patients treated for periodontitis. *Clinical Oral Implants Research* 2012 Mar;23(3):325-333.

(16) Costa FO, Takenaka-Martinez S, Cota LO, Ferreira SD, Silva GL, Costa JE. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol.* 2012 Feb;39(2):173-81. [Medline: 22111654][doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01819.x]

(17) Daubert DM, Weinstein BF, Bordin S, Leroux BG, Flemming TF. Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *J Periodontol.* 2015 Mar;86(3):337-47. [Medline: 25415249][doi: 10.1902/jop.2014.140438]

(18) Koldslund OC, Scheie AA, Aass AM. Prevalence of implant loss and the influence of associated factors. *J Periodontol.*2009 Jul;80(7):1069–75. [Medline: 19563286] [doi: 10.1902/jop.2009.080594]

(19) Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *Journal of Clinical Periodontology* 2015 Apr;42(Suppl 16):S158-S171.

(20) Acharya A, Koh ML, Kheur S, Watt RM, Jin L, Mattheos N. Salivary IL-1[beta]

and red complex bacteria as predictors of the inflammatory status in sub-peri-implant niches of subjects with peri-implant mucositis. *Clinical Oral Implants Research* 2016 Jun 1,;27(6):662.

(21) Araújo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *Journal of Clinical Periodontology* 2018 Jun;45(S20):S230-S236.

(22) Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang H. Peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology* 2018 Jun;45(S20):S246-S266.

(23) Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *Journal of Periodontal Research* 1993 Nov;28(7):500-510.

(24) Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology* 2018 Jun;45(S20):S149-S161.

(25) Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology* 2018 Jun;45(S20):S162-S170.

(26) Oscarsson, Johansson. Comment from the Editor to the Special Issue: "Periodontitis: From Dysbiotic Microbial Immune Response to Systemic Inflammation". *Journal of Clinical Medicine* 2019 Oct 16,;8(10):1706.

(27) Tonetti MS, Suvan JE, Lang NP. Risk factor assessment tools for the prevention of periodontitis progression a systematic review. 2015.

(28) Newman MG, Takei H, Klokkevold. Carranzas Clinical Periodontology
. 12th ed.: Elseiver; 2015.

(29) Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. J Periodontol 2008 Aug;79(8 Suppl):1560-1568.

(30) Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. Periodontol 2000 2014 Feb;64(1):57-80.

(31) Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque–induced gingival conditions. Journal of Periodontology 2018 Jun;89:S17-S27.

(32) Jung RE, Pjetursson BE, Glauser R, Zembic A, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. Clin Oral Implants Res. 2008 Feb;19(2):119–30. [Medline: 18067597] [doi: 10.1111/j.1600-0501.2007.01453.x]

(33) Charyeva O, Altynbekov K, Zhartybaev R, Sabdanaliev A. Long-term dental implant success and survival--a clinical study after an observation period up to 6 years. Swedish dental journal 2012;36(1):1.

(34) Arunyanak,S.Sophon,N.Tangsathian,T.Supanimitkul,K.The effect of factors related to periodontal status toward peri-implantitis. Clin Oral Impl Res. 2019;00:1–9.

(35) Jhonson J. Ada colocación implantes. Available at: http://www.ada.org/~media/ADA/Publications/Files/ADA_PatientSmart_Implants.a shx

(36) Dursun E, Tözüm TF. Peri-Implant Crevicular Fluid Analysis, Enzymes and Biomarkers: a Systemetic Review. *Journal of oral & maxillofacial research* 2016 Jul;7(3):e9.

(37) Gürlek Ö, Gümüş P, Nile CJ, Lappin DF, Buduneli N. Biomarkers and Bacteria Around Implants and Natural Teeth in the Same Individuals. *Journal of Periodontology* 2017 Aug;88(8):752-761.

(38) Duarte PM, de Mendonca AC, Maximo MBB, Santos VR, Bastos MF, Nociti Junior FH. Differential cytokine expressions affect the severity of peri-implant disease. *Clinical Oral Implants Research* 2009 May;20(5):514-520.

(39) Alassy, H., Parachuru, P., & Wolff, L. (2019). Peri-Implantitis Diagnosis and Prognosis Using Biomarkers in Peri-Implant Crevicular Fluid: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 9(4), 214.

(40) Charalampakis G, Rabe P, Leonhardt Å, Dahlén G. A follow-up study of peri-implantitis cases after treatment. *Journal of Clinical Periodontology* 2011 Sep;38(9):864-871

(41) Candel-Martí M, Flichy-Fernández A, Alegre-Domingo T, Ata-Ali J, Peñarrocha-Diago MA. Interleukins IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and periimplant disease. An update. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 2011 Jul 1,;16(4):e518-e521.

(42) Al-Majid A, Alassiri S, Rathnayake N, Tervahartiala T, Gieselmann DR, Sorsa T. Matrix Metalloproteinase-8 as an Inflammatory and Prevention Biomarker in Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Int J Dent*. 2018;2018:7891323. Published 2018 Sep 16. doi:10.1155/2018/7891323

(43) Farhad, S. Z., Rezazadeh, F., & Mohammadi, M. (2019). Interleukin - 17 and Interleukin-10 as Inflammatory and Prevention Biomarkers in Periimplant Diseases. *International journal of preventive medicine*, 10, 137.

(44) Duarte PM, de Mendonça AC, Máximo MBB, Santos VR, Bastos MF, Nociti FH. Effect of Anti-Infective Mechanical Therapy on Clinical Parameters and Cytokine Levels in Human Peri-Implant Diseases. *Journal of Periodontology* 2009 Feb;80(2):234-243.

(45) Gualini F, Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *Journal of Clinical Periodontology* 2003 Jan;30(1):14-18.

(46) Gomes, A. M., Douglas-de-Oliveira, D. W., Ferreira, S. D., Silva, T., Cota, L., & Costa, F. O. (2019). Periodontal disease, peri-implant disease and levels of salivary biomarkers IL-1 β , IL-10, RANK, OPG, MMP-2, TGF- β and TNF- α : follow-up over 5 years. *Journal of applied oral science : revista FOB*, 27, e20180316.

(47) Che C, Liu J, Yang J, Ma L, Bai N, Zhang Q. Osteopontin is essential for IL-1 β production and apoptosis in peri-implantitis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2018 Jun;20(3):384-392.

(48) Gleiznys, D., Gleiznys, A., Abraškevičiūtė, L., Vitkauskienė, A., Šaferis, V., & Sakalauskienė, J. (2019). Interleukin-10 and Interleukin-1 β Cytokines Expression in Leukocytes of Patients with Chronic Peri-Mucositis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 7471–7479.

(49) Gao,X. Zhou,J., Sun,Y, Wang,L. Zhou,Y.Differential expressions of biomarkers in gingival crevicular fluid of Han and Uygur populations with peri-

implantitis. *Medicine* (2018) 97:16

(50) Darabi E, Kadkhoda Z, Amirzargar A. 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. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2013;12(1):75-80.

(51) Melo RF, Lopes BM, Shibli JA, Marcantonio E Jr, Marcantonio RA, Galli GM. Interleukin-1 β and interleukin-6 expression and gene polymorphisms in subjects with peri-implant disease. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012;14(6):905-914. doi:10.1111/j.1708-8208.2010.00325.x