

Hallazgos periodontales y perfil inflamatorio en pacientes con rosácea y controles sanos.



Rosario Espinoza Martínez; Cristóbal Benavente Vilches.

Universidad Andrés Bello, Facultad de Odontología.

Viña del Mar, Chile, 2020.

Resumen

Introducción: La periodontitis y rosácea son enfermedades inmunoinflamatoria crónica caracterizadas por una respuesta inmune Th1/Th17 alterada. Los patrones de expresión de citoquinas pro-inflamatorias que apoyan esta polarización son útiles marcadores de la inflamación que podrían contribuir a evaluar si existe similitud, en este aspecto, entre ambas enfermedades.

Objetivo: Comparar el estado periodontal e identificar citoquinas inflamatorias en el fluido gingival crevicular en pacientes con rosácea y controles sanos.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, transversal y de carácter exploratorio. Los pacientes fueron seleccionados por conveniencia, entre marzo y octubre de 2019 y evaluados en la Facultad de Odontología de la Universidad Andrés Bello. Un dermatólogo, mediante teledermatología, realizó el diagnóstico de rosácea. Se evaluó la profundidad de sondaje, nivel de inserción clínico y severidad de periodontitis. Finalmente, se tomó una muestra del fluido gingival crevicular mediante una tira de papel periodontal para evaluar el nivel de expresión de 36 citoquinas con el kit “Proteome Profiler Human Cytokine Array” (R&D Systems®, Inc).

Resultados: Al comparar la frecuencia y severidad de la periodontitis en pacientes con rosácea y controles sin rosácea no hubo diferencias estadísticamente significativas. Al evaluar el nivel de expresión de las citoquinas en el FGC en pacientes con rosácea y periodontitis, rosácea sin periodontitis, sanos con periodontitis y sanos sin periodontitis se observó que existen diferencias estadísticamente significativas en el nivel de expresión de CXCL12-SDF1, IL-18/IL-1F4, CXCL11/I-TAC, IL-1ra/IL1F3, IL-27 e IL-32a.

Conclusiones: En este estudio no se evidenció diferencia entre los parámetros periodontales medidos en pacientes con rosácea y controles sanos. Sí existió diferencia en el nivel de expresión de 6 citoquinas entre los grupos. Sin embargo, es un estudio preliminar donde se contó con un número reducido de muestras, por lo que hay que validar los hallazgos usando una cohorte mayor.

Palabras Clave: Periodontitis, Rosácea, Fluido Gingival Crevicular, Citoquinas

Introducción

La rosácea es una enfermedad inmunonflamatoria crónica de la piel que se encuentra comúnmente en adultos con predilección por áreas altamente visibles de la piel como la cara. Se caracteriza por áreas de enrojecimiento, pústulas, telangiectasia, vasos sanguíneos dilatados y recurrentemente rubor (1)(2)(3)(4). Presenta una etiología multifactorial, no obstante, estudios del infiltrado inflamatorio presente en lesiones de pacientes con rosácea han revelado la presencia de alteraciones del sistema inmune innato y adaptativo, particularmente en los ejes Linfocitos T helper 1 (Th1) y Linfocitos T helper 17 (Th17) (3)(5).

Por otro lado, la periodontitis es una enfermedad inmunoinflamatoria crónica de los tejidos de protección y soporte dentario caracterizada por la inflamación gingival, sangrado al sondaje, profundidad de sondaje aumentada, migración apical de la inserción epitelial y destrucción del tejido conectivo y hueso de soporte alveolar (6)(7)(8). Durante su progresión, diversos componentes asociados con la respuesta inmunológica del huésped se pueden detectar en el FGC, incluidos mediadores inflamatorios como citoquinas, que juegan un rol importante en la destrucción de tejidos periodontales y pueden ser usados como marcadores su progresión, además de objeto de estudio para dilucidar su patogenia (9). Cabe mencionar que una gran variedad de enfermedades y afecciones sistémicas pueden afectar el curso de la periodontitis o tener un impacto negativo en el aparato de fijación periodontal, área abordada por la medicina periodontal, la cual establece una relación bidireccional entre las enfermedades periodontales y la salud general (10)(11).

Tanto en la rosácea como la periodontitis existe una alteración en la respuesta inmune innata y adaptativa predominando una polarización hacia los ejes Th1 y Th17, por lo que estas patologías podrían estar relacionadas. Si bien actualmente no hay estudios que lo demuestren, si hay evidencia de la relación que existe entre la enfermedad periodontal y otras patologías autoinmunes con patrones similares de desregulación del sistema inmune que presentan

predominantemente las vías inflamatorias Th1/Th17, como lo son artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (12)(13).

Por esto creemos relevante abrir una nueva línea de investigación, pionera en el área, la cual busca evaluar si existe relación entre la enfermedad periodontal y enfermedades dermatológicas, como la rosácea. Es precisamente bajo este contexto que surge el objetivo del presente estudio, el cual buscar comparar el estado periodontal y nivel de citoquinas pro-inflamatorias en pacientes con rosácea versus controles sanos.

Materiales y métodos

La presente investigación corresponde a un estudio observacional, transversal, descriptivo y de carácter exploratorio. La población de estudio fueron dieciséis sujetos seleccionados a través de muestreo probabilístico por conveniencia derivados de la clínica de patología oral de la Universidad Andrés Bello, sede República entre marzo y octubre del 2019. Todos dieron su consentimiento informado para la investigación. Se llevaron a cabo cuatro grupos de estudio según diagnóstico: Rosácea con Periodontitis (Rp), Rosácea sin Periodontitis (Rsp), Sanos con Periodontitis (Sp) y Sanos sin Periodontitis (Ssp); cada grupo compuesto por cuatro sujetos. Este proyecto cuenta con la autorización del Comité de Ética Universidad Andrés Bello, sede República, de la N° 68-219.

Se capturó una fotografía del rostro de los participantes y mediante teledermatología; un dermatólogo experto realizó el diagnóstico de rosácea (14). El procedimiento de teledermatología se realizó bajo calidad estándar. La cámara fotográfica era digital, con uso de un lente macro y la fotografía fue estandarizada a 2.000 x 1.500 pixeles, con flash y con balance de blanco automático. Se evaluó la severidad (leve, moderada, severa) y forma (eritema, pápulas/pústulas, telangectasia, cambios fimatosos) de la rosácea.

Para la selección de la muestra se consideró como criterios de inclusión: (I) Individuos de ambos sexos, con edad mayor o igual a 18 años con 11 o mas dientes (excluyendo terceros molares), con diagnóstico de rosácea e individuos sanos. Entre los criterios de exclusión se encontraban: (I) Individuos con alguna

enfermedad y/o condición que no sea otra que rosácea (especialmente las con desregulación inmunológica como diabetes, lupus eritematoso, psoriasis, artritis/osteoartritis, entre otras) (II) Individuos fumadores (III) Individuos que han estado consumiendo antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, inmunomoduladores de forma oral o intravenosa en los últimos 3 meses (IV) Embarazadas (V) Individuos que hayan recibido tratamiento periodontal en los últimos 6 meses. Todos los pacientes tenían edad y nivel educacional pareado. Se determinaron dos variables clínicas, profundidad de sondaje (PS) y nivel de inserción clínica (NIC). Con una sonda periodontal Carolina del Norte (HuFriedy® Manufacturing Inc., Chicago, IL, USA) en posición paralela al eje vertical del diente, con una presión no mayor a 0,25 Newton (N) se obtuvo el valor de PS midiendo la distancia en mm desde el fondo del saco hasta el margen gingival y el valor de NIC midiendo la distancia en mm desde la unión cemento esmalte hasta la punta de la sonda insertada en la porción más apical del saco periodontal. Una periodoncista calificada realizó la evaluación del estado periodontal de los individuos, incluyendo: i) número de dientes presentes en boca, ii) profundidad de sondaje (PS) en mm y iii) nivel de inserción clínico (NIC) en mm. El estado periodontal fue definido según “la definición clínica de periodontitis propuesta por el Centro de Control de Enfermedad y Prevención (CDC) y la Academia Americana de Periodoncia (AAP)”. Ésta actualización fue desarrollada para las definiciones de casos estandar de Periodontitis para su uso en la vigilancia y la investigación basada en la población (15). Periodontitis severa fue definida como 2 o más sitios interproximales con NIC ≥ 6 mm (no en el mismo diente) y ≥ 1 sitio interproximal con PS ≥ 5 mm. Periodontitis moderada fue definida como 2 o más sitios interproximales con NIC ≥ 4 mm (no en el mismo diente) o ≥ 2 sitios interproximales con PS ≥ 5 mm (no en el mismo diente) Periodontitis leve fue definida como 2 o más sitios interproximales con NIC ≥ 3 mm, y ≥ 2 sitios interproximales con PS ≥ 4 mm (no en el mismo diente) o un sitio con PS ≥ 5 mm. Sin periodontitis es aquel caso en que no hay evidencia de periodontitis leve, moderada o severa (15).

Las muestras de FGC fueron obtenidas por un periodoncista calificado utilizando tiras periodontales estériles (Periopaper®, Interstate Drug Exchange, Amityville,

NY, USA) del sitio de mayor profundidad al sondaje de cada cuadrante. Se aislaron los dientes con tómulas de algodón y luego fueron secados cuidadosamente con una jeringa de aire para evitar la contaminación con saliva. Las muestras se recolectaron insertando tiras periodontales en el surco o saco periodontal durante 30 segundos. Posteriormente, las muestras fueron colocadas en tubos estériles y se almacenaron a -80 ° C hasta su procesamiento en laboratorio.

Se realizó la elución de las proteínas del FGC mediante la incorporación de un buffer de elución (40 µL) en tubos estériles. Las muestras se incubaron durante 30 minutos a 4°C y luego se centrifugaron a 12.000 x g durante 5 minutos a 4°C. El procedimiento se repitió dos veces y las muestras se congelaron y se mantuvieron a -20°C hasta su análisis, para alcanzar una elución final de 160 µL. Para determinar el perfil de citoquinas en el FGC en pacientes con rosácea y controles sanos, se utilizó un kit inmunoensayo tipo sándwich que utiliza una membrana "Proteome Profiler Human Cytokine Array" (R&D Systems®, Inc). Este kit permitió la detección simultánea de 36 citoquinas humanas. El procedimiento se realizó según las instrucciones del fabricante. Las membranas se expusieron a una película de rayos X durante 5 minutos y las intensidades de la señal se cuantificaron utilizando un software de formación de imágenes (Bruker MI SE). Los resultados se obtuvieron midiendo el nivel de expresión relativo (REL) de las proteasas utilizando la siguiente fórmula: $REL = ([\text{intensidad de la señal de citocina} - \text{intensidad media del control negativo}] / [\text{intensidad media del control positivo} - \text{intensidad media del control negativo}]) \times 100$ (9). Los resultados se visualizaron utilizando reactivos de detección quimioluminiscentes. La señal producida fué proporcional a la cantidad de analito enlazado.

Respecto al análisis inferencial, al comparar la expresión de citoquinas inflamatorias en el FGC en relación a los 4 diagnósticos los resultados se obtuvieron en base a pruebas paramétricas (ANOVA) y no paramétricas (Kruskal-Wallis Test) y se realizó de igual manera para las variables PS y NIC. El análisis ANOVA fue realizado una vez que se determinara el cumplimiento de los supuestos de Homogeneidad de varianza con la prueba de Levene ($p > 0.05$) y de Normalidad con la prueba de Shapiro Wilk ($p > 0.05$). Si no se cumplió al

menos uno de los supuestos, ANOVA fue descartado y se aplicó una Prueba no paramétrica (Kruskal-Wallis Test). Las Pruebas Post Hoc aplicados para determinar las diferencias entre los diagnósticos fueron dos, dependiendo si se hizo ANOVA, en donde se usó la prueba de Tukey o si se realizó la Prueba Kruskal-Wallis en que la prueba escogida fue Dunn. La prueba exacta de Fisher se aplicó para analizar si la variable severidad de periodontitis (15) en los pacientes con rosácea y los pacientes sanos estaban asociadas debido a que la muestra a estudiar era demasiado pequeña y no se cumplían las condiciones necesarias para que la aplicación de la Prueba Chi Cuadrado.

Resultados

Este estudio incluyó un total de 16 sujetos divididos en 4 grupos: Rosácea con Periodontitis (Rp), Rosácea sin Periodontitis (Rsp), Sanos con Periodontitis (Sp) y Sanos sin Periodontitis (Ssp).

Al comparar la frecuencia y severidad de la periodontitis entre Rp y Sp, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas; PS y NIC. Lo mismo se observó en la severidad de la periodontitis según la clasificación Page 2012 (paciente sin periodontitis, periodontitis leve, moderada o severa) (15).

De las 36 citoquinas medidas, 13 no pudieron ser analizadas debido a que la varianza fue igual a cero en al menos uno de los diagnósticos. Además, el nivel de expresión CCL2/MCP-1, Complement component C5/C5a, TNF- α y TREM-1 no fue suficiente para ser detectado. En la figura 1 se observa la foto de las placas más representativas de cada grupo de estudio y a continuación en la tabla 1 con las coordenadas para cada citoquina del kit "Proteome Profiler Human Cytokine Array".

De las 19 citoquinas restantes, en 6 hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en sus niveles de expresión entre los grupos, las cuales se observan en la figura 2.

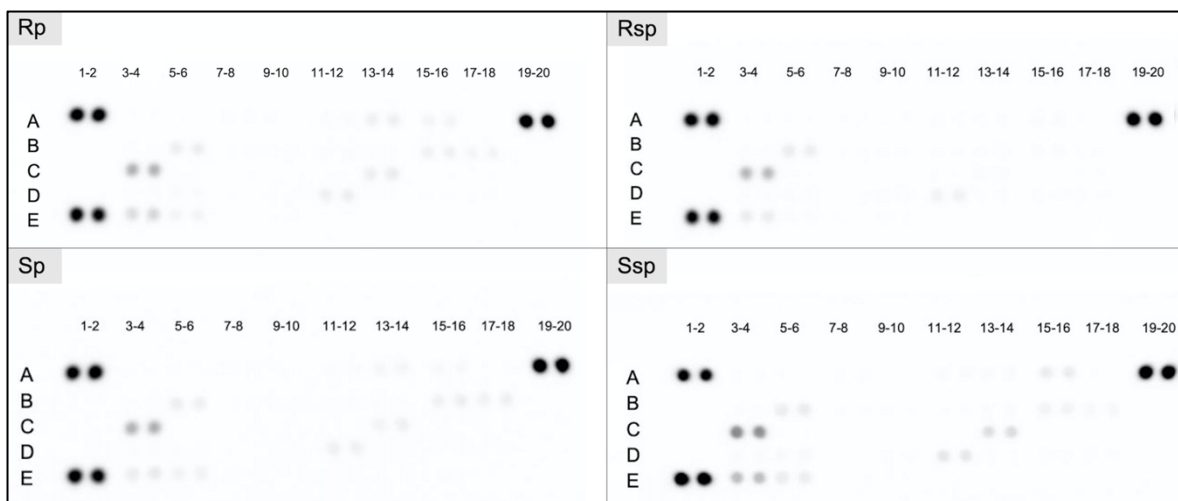


Figura 1. Muestra de las placas más representativas de cada grupo de estudio. Placa Rp representa al grupo estudio de individuos con rosácea y periodontitis. Placa Rsp corresponde a individuos con rosácea sin periodontitis. Placa Sp es del grupo de individuos sanos con periodontitis y placa Ssp representa a los individuos sanos sin periodontitis. Las siguientes citoquinas fueron identificadas con diferencias estadísticamente significativas: CXCL12-SDF1, IL-18/IL-1F4, CXCL11/I-TAC, IL-1ra/IL1F3, IL-27 e IL-32a.

Tabla 1. Coordenadas de “Proteome Profiler Human Cytokine Array”

	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	19-20
A	RS	CCL1/ I-309	CCL2/ MCP-1	MIP1 α / MIP-1 β	CCL5/RANTES	CD40 Ligand/TNFSF5	Complement component C5/C5a	CXCL1/GRO α	CXCL10/ IP-10	RS
B		CXCL11/ I-TAC	CXCL12/ SDF-1	G-CSF	GM-CSF	ICAM-1/CD54	INF- γ	IL-1 α / IL-1F1	IL1 β / IL-1F2	
C		IL-1ra/ IL-1F3	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-8	IL-10	IL-12 p70	
D		IL-13	IL-16	IL-17A	IL-17E	IL-18/IL-1F4	IL-21	IL-27	IL-32 α	
E	RS	MIF	Serpin E1/PAI-1	TNF- α	TREM-1					NC

- RS: reference spots (puntos de referencia)
- NC: negative control (controles negativos)

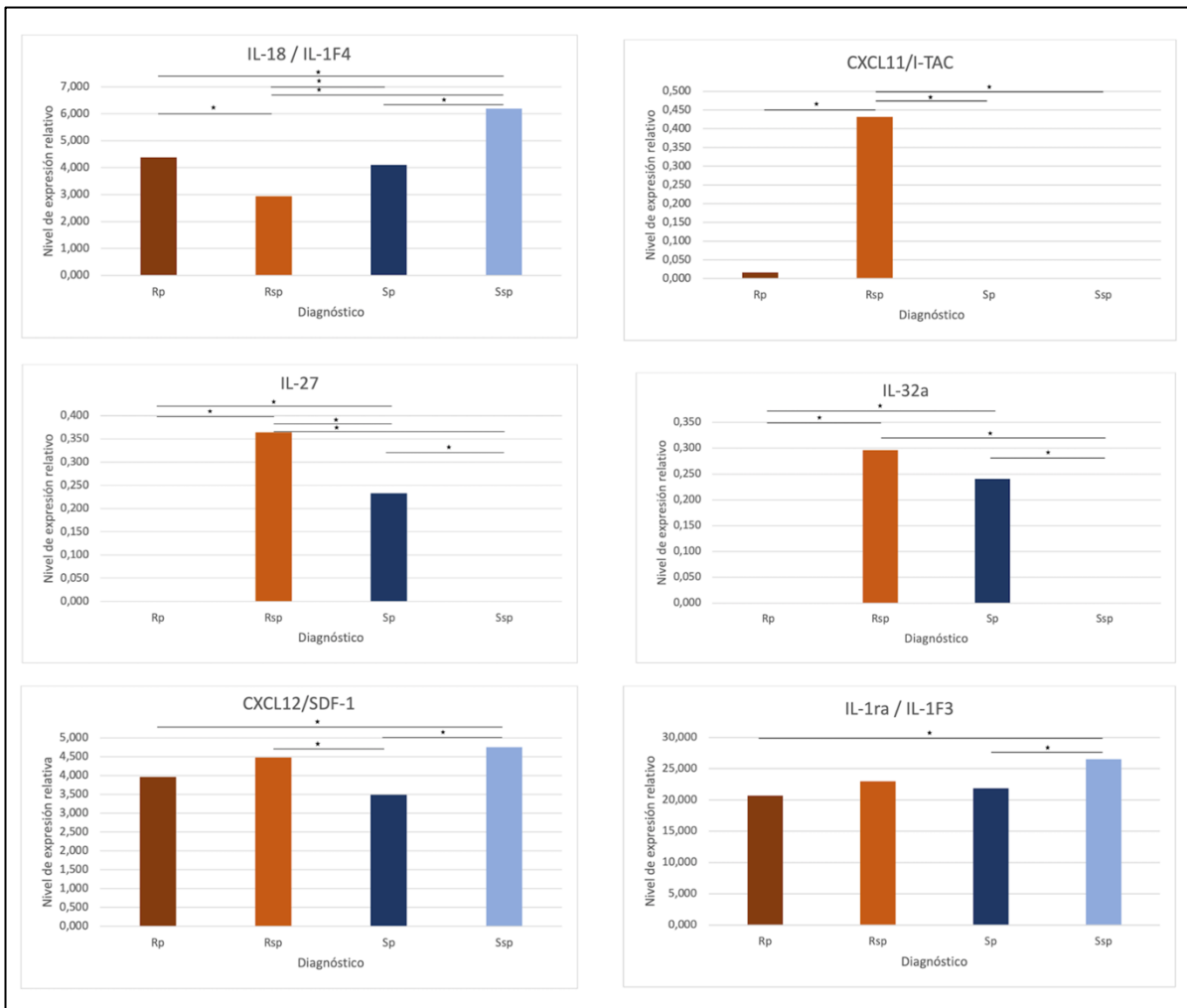


Figura 2. Gráficos de citoquinas que presentaron diferencias estadísticamente significativas en el nivel relativo de expresión (REL); Rp= Rosácea con periodontitis; Rsp= Rosácea sin periodontitis; Sp= Sano con periodontitis; Ssp= Sano sin periodontitis; * = estadísticamente significativo.

Discusión

El presente estudio determinó el perfil de citoquinas en el FGC de pacientes con rosácea y controles sanos empleando el kit “Proteome Profiler Human Cytokine Array” que permitía identificar 36 citoquinas inflamatorias, encontrando diferencias estadísticamente significativas en CXCL12-SDF1, IL-18/IL-1F4, CXCL11/I-TAC, IL-1ra/IL1F3, IL-27 e IL-32a al comparar su expresión relativa entre los 4 grupos de pacientes: Rp, Rsp, Sp y Ssp.

La IL-18 es una citoquina pro-inflamatoria que modula la respuesta inmune mediada por Th1 y se ha observado su efecto en muchos trastornos inflamatorios

crónicos como la psoriasis, dermatitis atópica y de contacto (16). En un estudio sobre los mecanismos moleculares de la rosácea se encontró que el nivel de IL-18 estaba elevado, teniendo efecto directo en disminuir la expresión del regulador de diferenciación eritroide 1 (Erdr1), el cual suele expresarse en epitelio cutáneo normal, sugiriendo que Erdr1 podría ser un candidato para el tratamiento de la rosácea debido a sus efectos antiinflamatorios y antiangiogénicos en la piel (17). Este hallazgo coincide con el de nuestro estudio, en el cual el nivel de expresión relativa de IL-18 se encontró aumentado en ambos grupos de pacientes con rosácea, independiente que tuvieran o no periodontitis. Esto sugiere que la rosácea no estaría actuando como una condición que pudiese estar relacionada con la periodontitis, a pesar de ambas ser enfermedades crónicas de origen inflamatorio, con alteración en la respuesta inmune innata y adaptativa, predominando la activación de los ejes Th1 Y Th17. Las quimiocinas representan una superfamilia de proteínas similares a las citoquinas que regulan críticamente el tráfico de leucocitos. Se ha demostrado que éstas ejercen funciones bimodales sobre la vasculatura estimulando o inhibiendo la angiogénesis. Sin embargo, su papel en la vasculopatía asociada a la rosácea y la angiogénesis o linfangiogénesis no es del todo conocida (18). CXCL11 es una quimiocina inducible por IFN- γ , que al unirse a su receptor CXCR3 inhibe la angiogénesis y se ha visto asociada a rosácea. Esto ha sido reportado en estudios moleculares sobre los mecanismos de la rosácea y otras enfermedades crónicas inflamatorias de la piel (16)(17)(18). En un análisis de transcriptoma e inmunohistoquímica a partir del infiltrado inflamatorio de pieles con rosácea, los patrones de expresión de quimiocinas apoyan la polarización Th1 / Th17 de la respuesta de los linfocitos T. Se encontró niveles de expresión más altos de CXCL11, ligando del receptor CXCR3 asociado a células Th1, no así al compararlos con los controles sanos (5). En nuestro estudio los pacientes con rosácea sin periodontitis presentaron diferencias en el nivel de expresión de CXCL11 en comparación a los grupos de pacientes con rosácea y periodontitis, sanos con periodontitis y sanos sin periodontitis. Por lo tanto, nuestros resultados concuerdan con lo encontrado en los artículos previamente mencionados.

Otra de las citoquinas medidas en el FGC que mostraron diferencias estadísticamente significativas en su nivel de expresión fueron IL-27 e IL-32 para las dos enfermedades. IL-27 es una citoquina pleiotrópica que tiene diversas actividades reguladoras inmunitarias tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. IL-27 mejora las funciones de las células Th1 y linfocitos T CD8 + (LTCD8+) promueve el desarrollo de Tfh y Tr1 y suprime las funciones de las células Th2, linfocitos T reguladores (LTreg), Linfocitos T helper 9 (Th9) y Th17. La IL-27 también participa en la regulación de las respuestas inmunitarias de las células B, Natural Killer, células dendríticas y macrófagos. Dados sus amplios efectos sobre la regulación inmunológica, IL-27 se ha implicado en la patogénesis de enfermedades autoinmunes e infecciosas, así como en cánceres (19). En relación con las enfermedades dermatológicas, se ha encontrado que los niveles séricos de IL-27 en pacientes psoriáticos están significativamente elevados y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (20).

Por otro lado, la IL-32 es una citoquina involucrada en muchas enfermedades inflamatorias e induce la síntesis de citoquinas proinflamatorias como Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α), IL-1a, IL-1b e IL-6, especialmente en la fase temprana de desórdenes inflamatorios. Entre estos se ha reportado que IL-32 contribuye en la patogénesis de la dermatitis atópica al inducir la apoptosis de queratinocitos (21)(22).

En este estudio se observó diferencias en la expresión tanto de IL-32 como IL-27 al comparar sus niveles en pacientes con rosácea y sanos (Rsp-Ssp) y en las comparaciones entre rosácea con periodontitis vs rosácea sin periodontitis (Rp-Rsp); rosácea con periodontitis vs sanos con periodontitis (Rp-Sp) y rosácea sin periodontitis vs sanos con periodontitis (Rsp-Sp), lo que podría sugerir una similitud en las citoquinas que median el fenómeno inflamatorio crónico de ambas enfermedades. Actualmente no hay evidencia en la literatura publicada que vincule estas citoquinas a la patogenia tanto de la rosácea como de la enfermedad periodontal. Sin embargo, hay estudios que han determinado, por otros métodos, la expresión de IL-32 en enfermedades inmunológicas de la piel con patogenia similar a la rosácea, pero sin vincularla a la enfermedad periodontal. En uno de ellos se investigó la expresión de IL-32 en muestras de

biopsia de piel de pacientes con dermatitis atópica utilizando inmunofluorescencia y se analizaron los niveles séricos de IL-32 mediante ELISA. Éstos últimos resultaron estar aumentados en pacientes con dermatitis atópica en comparación con controles sanos (22).

Lo anterior abre una ventana para dar pie para desarrollar más estudios para dilucidar el rol que podrían tener la IL-27 e IL-32 en la rosácea y en la enfermedad periodontal en casos en que ambas enfermedades se den de manera concomitante.

CXCL12, también conocido como factor 1 derivado de células estromales (SDF-1) es una quimiocina de la familia CXC tiene funciones duales. Por una parte, tiene efecto proinflamatorio regulando la quimiotaxis de leucocitos, la diferenciación de linfocitos T y en el reclutamiento de precursores osteoclastos. Estudios recientes muestran que el receptor de CXCL12, CXCR4, tienen gran expresión en tejidos periodontales y en la piel. Esto se demostró, mediante la técnica de ELISA, que los niveles de CXCR4 en el FGC son mayores en sujetos con enfermedad periodontal en comparación a sujetos sanos. También a través de inmunohistoquímica usada en muestras de tejidos mostró que la expresión de CXCL12 estaban elevados en muestras de individuos con compromiso periodontal. Esto concuerda ya que CXCL12 está implicado en el reclutamiento de células pro-inflamatorias, prolongando así la inflamación en los tejidos periodontales y evitando su resolución (23)(24).

Sin embargo, existe evidencia que CXCL12 también tiene un rol en la regeneración tisular ya que promueve la angiogénesis en el tejido dañado, actuando de manera sinérgica con el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF). Se ha reportado que induce la neovascularización en lesiones isquémicas, tumores y tejidos heridos (25)(26).

Según nuestros resultados, CXCL12 se expresó principalmente en el grupo de pacientes sin periodontitis, marcando diferencias al ser comparado su nivel de expresión con los dos grupos con periodontitis de este estudio (Sp y Rp). En contraste con lo anterior, CXCL12 presentó mayor nivel en pacientes con rosácea al comparar los grupos Rsp y Sp. Nuestros resultados reflejan que su

expresión en las muestras de FGC de pacientes sin enfermedad periodontal puede deberse a que, desde un punto de vista funcional, estaría ejerciendo un rol de quimioquina homeostática en vez de quimioquina pro-inflamatoria (27). En el caso de los pacientes con rosácea, cuyo nivel de expresión se vio aumentada, es un hallazgo consistente con la evidencia sobre su expresión de manera diferencial en variados trastornos y sus efectos en el sistema inmune, entre estos su potencial angiogénico, lo cual se relaciona con alteraciones inmunológicas, como la desregulación neurovascular, descrita en la fisiopatología de la rosácea (24)(28).

IL-1ra/IL-1F3 es una proteína de fase aguda cuya única función conocida es unirse a los receptores tanto de IL-1 α como IL-1 β , previniendo la transducción de señales y por ende bloqueando los efectos proinflamatorios asociados a la IL-1 (29). En el grupo Ssp este antagonista de IL-1 se observó aumentado su nivel de expresión relativa de manera significativa en comparación con los grupos Sp y Rp. Esto podría deberse a que IL-1ra/IL-1F3 estaría aumentado en pacientes ya sea con periodontitis o con rosácea producto de estos cuadros inflamatorios, con el fin de contrarrestar el aumento de IL-1 β y IL-1 α (9), también medidas en nuestro estudio. Ambas citoquinas afectan tanto las respuestas inmunes adaptativas e innatas y debido a su alta potencia y diversidad de efectos puede modular la progresión de diversas patologías como artritis reumatoide, diabetes tipo I, aterosclerosis, incluyendo la rosácea y periodontitis. Por un lado influyen en la maduración de células T y proliferación de células y por otro lado, promueven la expresión de varias moléculas inflamatorias como óxido nítrico, fosfolipasa A2, ciclooxigenasa-2 y prostaglandina E2 (30). IL-1ra/IL-1F3 se ha detectado en otros estudios que midieron citoquinas en el FGC de pacientes con periodontitis y controles sanos mediante ELISA (29). Sin embargo, hasta la fecha no se ha considerado como un marcador que pudiese estar asociado al pronóstico o evolución de la rosácea como periodontitis. Si bien la síntesis de IL-1 α y IL-1 β depende de múltiples factores y su nivel no va a estar mediada solo por la acción de IL-1ra/IL-1F3, nuestros hallazgos indican los niveles de IL-1ra/IL-1F3 serían inversamente proporcional a los niveles de expresión IL-1 α como IL-

1 β en pacientes con rosácea y periodontitis, quizás contribuyendo a frenar los procesos inflamatorios de ambas enfermedades (31).

La principal falencia de nuestro estudio fue el escaso número de pacientes utilizados por grupo, pudiendo tener esto un importante impacto en nuestros resultados, por lo que hay que validar los hallazgos usando una cohorte mayor. Sin embargo, se le puede considerar como un estudio preliminar en el inicio de una línea de investigación que estudia la relación entre enfermedades dermatológicas y la enfermedad periodontal. A futuro, se podría realizar este mismo estudio, con los mismos objetivos y metodología, no sólo ampliando la muestra si no que además de ampliar el número de citoquinas medidas utilizando el “Proteome Profiler Human XL Cytokine Array Kit” que mide 106 citoquinas, 70 más que el kit utilizado en nuestro estudio.

Referencias bibliográficas

1. Van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1754–64.
2. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea Management. *Ski Appendage Disord*. 2016;2(1–2):26–34.
3. Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, Heidenheim M, Kappinnen A, Bjerring P, et al. Rosacea: A clinical review. *Dermatology Reports*. 2016;8(1):8–12.
4. Moura AKA, Guedes F, Rivitti-Machado MC, Sotto MN. Inate immunity in rosacea. Langerhans cells, plasmacytoid dendritic cells, Toll-like receptors and inducible oxide nitric synthase (iNOS) expression in skin specimens: case-control study. *Arch Dermatol Res [Internet]*. 2018;310(2):139–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-018-1806-z>
5. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *J Invest Dermatol*. 2015;135(9):2198–208.

6. Dye BA. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontol 2000*. 2012;58(1):10–25.
7. Garlet GP. Critical reviews in oral biology & medicine: Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: A re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res*. 2010;89(12):1349–63.
8. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015;69(1):7–17.
9. Sakai A, Ohshima M, Sugano N, Otsuka K, Ito K. Profiling the Cytokines in Gingival Crevicular Fluid Using a Cytokine Antibody Array. *J Periodontol*. 2006;77(5):856–64.
10. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89(February):S237–48.
11. Monsarrat P, Blaizot A, Kémoun P, Ravaud P, Nabet C, Sixou M, et al. Clinical research activity in periodontal medicine: A systematic mapping of trial registers. *J Clin Periodontol*. 2016;43(5):390–400.
12. Wen S, Beltrán V, Chaparro A, Espinoza F, Riedemann JP. ¿La periodontitis crónica modifica la morbilidad de la artritis reumatoide?: Aspectos clínicos y moleculares. Una revisión sistemática. *Rev Med Chil*. 2019;147(6):762–75.
13. Vashisth P, Jaiswal D, Aggarwal M, Mittal M, Dwivedi S. Butterfly rash with periodontitis: A diagnostic dilemma. *Contemp Clin Dent*. 2012;3(3):356.
14. Warshaw EM, Hillman YJ, Greer NL, Hagel EM, MacDonald R, Rutks IR, et al. Teledermatology for diagnosis and management of skin conditions: A systematic review. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2011;64(4):759–772.e21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.026>
15. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. *J*

- Periodontol. 2012;83(12):1449–54.
16. Woo YR, Lim JH, Cho DH, Park HJ. Rosacea: Molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1–23.
 17. Houh YK, Kim KE, Park HJ, Cho D. Roles of erythroid differentiation regulator 1 (Erdr1) on inflammatory skin diseases. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):1–10.
 18. Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: The cytokine and chemokine network. *J Investig Dermatology Symp Proc [Internet].* 2011;15(1):40–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jidsymp.2011.9>
 19. Wang Q, Liu J. Regulation and immune function of IL-27. *Adv Exp Med Biol.* 2016;941:191–211.
 20. Bai L, Fang H, Xia S, Zhang R, Li L, Ochando J, et al. STAT1 activation represses IL-22 gene expression and psoriasis pathogenesis. *Biochem Biophys Res Commun [Internet].* 2018;501(2):563–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.05.042>
 21. Lee YS, Han SB, Ham HJ, Park JH, Lee JS, Hwang DY, et al. IL-32γ suppressed atopic dermatitis through inhibition of miR-205 expression via inactivation of nuclear factor-κB. *J Allergy Clin Immunol [Internet].* 2020;146(1):156–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.905>
 22. Meyer N, Zimmermann M, Bürgler S, Bassin C, Woehrl S, Moritz K, et al. IL-32 is expressed by human primary keratinocytes and modulates keratinocyte apoptosis in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(4).
 23. Havens AM, Chiu E, Taba M, Wang J, Shiozawa Y, Jung Y, et al. Stromal-Derived Factor-1α (CXCL12) Levels Increase in Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2008;79(5):845–53.
 24. Janssens R, Struyf S, Proost P. Pathological roles of the homeostatic chemokine CXCL12. *Cytokine Growth Factor Rev [Internet].* 2018;44:51–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.10.004>
 25. Zhang L, Zhou Y, Sun X, Zhou J, Yang P. CXCL12 overexpression

- promotes the angiogenesis potential of periodontal ligament stem cells. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-10971-1>
26. Yamashiro K, Ideguchi H, Aoyagi H, Yoshihara-Hirata C, Hirai A, Suzuki-Kyoshima R, et al. High Mobility Group Box 1 Expression in Oral Inflammation and Regeneration. *Front Immunol*. 2020;11(July).
 27. Bolonia C De, Filippini F, Estudios C De. Universidad Complutense de Madrid 1-. 2011;1–16.
 28. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):749–58.
 29. Bostanci V, Toker H, Senel S, Poyraz O, Akpınar A, Görgün EP, et al. Evaluation of IL-1 β , IL-1ra, and IL-10 levels and outcome of periodontal therapy in chronic periodontitis with familial Mediterranean fever. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2017;21(1):469–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-016-1816-1>
 30. Gupta P, Barthwal MK. IL-1 β genesis: the art of regulating the regulator. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2018;15(11):998–1000. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-018-0054-7>
 31. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol*. 2003;30(2):145–53.