

Expresión de BAX y Bcl-2 en folículos dentales: Estudio preliminar BAX and Bcl-2 expression on dental follicles: A Preliminary Study

Isis Mateos-Corral¹, Luis Fernando Jacinto-Alemán,² Rogelio González-González,³ Anna González-Rascon,⁴ Fátima Del Muro-Casas,⁵ Marcelo Gómez Palacio-Gastélum⁶, Nicolas Addiel Serafin-Higuera.^{7*}

¹ Clínica de Cirugía Bucal. Facultad de Odontología Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California. Mexicali, México.

² Doctor en ciencias, Departamento de Patología y Medicina Bucal, División de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México.

³ Doctor en ciencias. Departamento de Investigación, Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, México.

⁴ Doctor en Ciencias. Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Baja California, Facultad de Odontología, Mexicali México.

⁵ Doctor en ciencias. Profesor en Ciencia Farmacológica, Unidad Académica de Odontología, Universidad Autónoma de Zacatecas México .

⁶ Doctor en ciencias. Departamento de Investigación, Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, México.

⁷ Doctor en Ciencias. Laboratorio de Biología Celular, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Baja California, Facultad de Odontología, Mexicali México.

* Autor para correspondencia: nserafin@uabc.edu.mx

Resumen

Los terceros molares pueden presentar complicaciones, como pericoronitis e impactación, en las cuales participan procesos celulares como proliferación celular y apoptosis, que a su vez se han relacionado con lesiones epiteliales odontogénicas. Estudios sobre la expresión de proteínas que regulan la apoptosis, como BAX y Bcl-2, en folículos dentarios de terceros molares impactados y pericoronitis son escasos. Este estudio analizó clínicamente y radiográficamente casos de pacientes con terceros molares, y evaluó la expresión de BAX y Bcl-2 en folículos mediante inmunohistoquímica. Se encontró expresión no uniforme de BAX y Bcl-2 en los folículos con una intensidad de la expresión de BAX mayor en presencia de pericoronitis, mientras que la expresión de Bcl-2 fue menor. El análisis de otros marcadores de apoptosis podría ayudar a entender la importancia del proceso en complicaciones en terceros molares.

Palabras clave: Pericoronitis, Tercer molar impactado, Apoptosis, BAX, Bcl-2.

Abstract

Third molars may present complications, such as pericoronitis and impaction, in which cellular processes such as cell proliferation and apoptosis participate, which are related to odontogenic epithelial lesions. Studies of the expression of proteins that regulate apoptosis, such as Bax and Bcl-2, in dental follicles of impacted third molars and pericoronitis are scarce. This study analyzed clinically and radiographically cases of patients with third molars and evaluated the expression of BAX and Bcl-2 in follicles by immunohistochemistry. The analysis showed non-uniform expression of BAX and Bcl-2 in the follicles with a higher intensity of expression in the presence of pericoronitis. Further studies analyzing more apoptosis markers could help to understand the importance of this process in complications in third molars. Since pericoronitis is an inflammatory process, more studies are necessary to determine the effect it has on apoptosis in dental follicles.

Key words: Pericoronitis, Impacted Third Molar, Apoptosis, BAX, Bcl-2.

Introducción

La reducción progresiva del tamaño de los maxilares humanos ha disminuido el espacio disponible para los terceros molares. Estos dientes, vestigios de la evolución humana y afectados por los cambios en la dieta moderna, presentan alteraciones como pericoronitis e impactación debido a la pérdida de estimulación de crecimiento (Gupta *et al.*, 2020). Los terceros molares son los más propensos a la impactación, con factores etiológicos que varían según la región y alcanzan desde el 15%, 26.04%, 52.3% al 67% en algunas poblaciones (Alhajja *et al.*, 2019; Candotto *et al.*, 2019).

La erupción tardía de los terceros molares conlleva múltiples complicaciones, siendo la pericoronitis una de las más comunes. Esta inflamación dolorosa puede provocar síntomas graves como fiebre, disfagia, y trismo, afectando significativamente la calidad de vida del paciente (Alalwani *et al.*, 2019). La pericoronitis resulta de la interacción del tejido inflamado con la microbiota oral en el saco pericoronario del diente en erupción, favoreciendo el desarrollo de infecciones (Ribeiro *et al.*, 2019). La enfermedad puede ser aguda, subaguda o crónica y está asociada a la higiene oral (Caymaz *et al.*, 2021;), y es la principal causa de extracción de terceros molares, afectando hasta el 43% de los pacientes odontológicos (Peñarrocha-Diago *et al.*, 2021) y en los jóvenes entre 20 a 25 años llega hasta el 72.41% (Katsarou *et al.*, 2019).

Los terceros molares están recubiertos por un tejido de origen ectomesenquimatoso que es parte del germen dentario llamado folículo, y ocasionalmente persiste unido a la corona de los dientes impactados, y está compuesto por tejido conectivo fibroso que frecuentemente contiene residuos epiteliales de la odontogénesis que pueden ser el origen de alguna patología. La impactación de los terceros molares mandibulares puede causar daños en el segundo molar adyacente, como caries y enfermedad periodontal, así como la formación de quistes y tumores odontogénicos (Ye *et al.*, 2021; Candotto *et al.*, 2019).

El retraso en la extracción puede agravar los cambios patológicos en los folículos, incluso sin síntomas visibles (Esen *et al.*, 2021). La incidencia de alteraciones histopatológicas en terceros molares incluidos varía, y los folículos asociados pueden sufrir degeneración e hiperplasia, requiriendo estudios clínicos, radiográficos, histopatológicos e inmunohistoquímicos para una evaluación adecuada (Satheesan *et al.*, 2016).

Es muy importante que se correlacionen los hallazgos radiográficos con los análisis histopatológicos y que se identifiquen correctamente lesiones radiolúcidas que podrían resultar ser quistes dentígeros (Caruso *et al.*, 2022). Se recomienda que se realice un análisis histopatológico a los folículos con un espesor entre el borde esclerótico óseo y el tercer molar de 2.5 a 3 mm, ya que cambios patológicos pueden ocurrir aún sin este parámetro (Haidry *et al.*, 2018, de Mello-Palma *et al.*, 2018, da Silva *et al.*, 2020, y Dongol *et al.*, 2018).

Pese a la evidencia de las complicaciones derivadas de la presencia de los terceros molares, todavía no hay consenso para la indicación de extraer los terceros molares impactados asintomáticos (Ghaeminia *et al.*, 2016; Hounsoume *et al.*, 2020). En varias revisiones, aún no está justificada la extracción de terceros molares, pese a los riesgos que suponen. Existen algunas guías de tratamiento que sugieren en caso de caries en la superficie distal del segundo molar, deberán extraerse los terceros molares. Algunos aspectos económicos también han influido en esta toma de decisiones (Toedtling *et al.*, 2023).

La inflamación crónica en el folículo dentario puede inducir proliferación celular en el epitelio odontogénico, desarrollando quistes y tumores odontogénicos, y factores como la edad del paciente y el tamaño de las lesiones fueron factores independientes para las entidades patológicas (Caruso *et al.*, 2022). Estudios recientes han asociado la desregulación de la apoptosis en terceros molares con radiolucidez mayor o iguales a 2.5 mm, sugiriendo que la apoptosis, crucial para la homeostasis celular, podría activar mecanismos oncogénicos.

La inmunohistoquímica ha enriquecido las herramientas de diagnóstico para analizar tumores y quistes. gracias al análisis de diferentes marcadores (Saravani *et al.*, 2024 y Almeida *et al.*, 2024). La proteína Bcl-2, fue encontrada primero en linfomas de células B, y es el prototipo de los genes que regulan la muerte celular, en caso de presentación anormal, contribuye a la inmortalización de las células debido a que es considerada una proteína anti-apoptótica, que podría inhibir la permeabilización mitocondrial y la muerte celular al interactuar con BAX y BAK (Korshunova *et al.*, 2021) Su expresión está presente en el desarrollo de quistes y tumores odontogénicos, y también ha sido encontrada en folículos dentales de terceros molares impactados (Rahman *et al.*, 2013).

Por otra parte, la proteína BAX, regula la liberación de Citocromo C y del Factor Inductor de la Apoptosis a partir de las mitocondrias. Es importante en la regulación de la apoptosis, y proporciona información valiosa sobre la actividad tumoral. La expresión de BAX esta aumentada en el desarrollo de ameloblastomas convencionales, sin embargo, es necesaria mayor investigación para lograr establecer claramente la interacción entre las diferentes proteínas y la patogénesis de lesiones odontogénicas presentes en el folículo de terceros molares. (Escobar *et al.*, 2023)

El objetivo de este estudio preliminar fue analizar la expresión de BAX y Bcl-2 en folículos de terceros molares inferiores, incluyendo aquellos con pericoronitis, para determinar su expresión en la impactación dental, así como sus implicaciones en el desarrollo de esta patología.

Material y Métodos

El estudio incluyó las muestras de cuatro pacientes, (Tabla 1) que presentaban, en radiografías panorámicas, terceros molares mandibulares impactados; con necesidad de tratamiento quirúrgico, tres de los cuales eran sintomáticos, y con espacio correspondiente al folículo menor a 2.5 mm. (Figura 1)

A estos pacientes les fue realizada historia clínica detallada y fueron programados para cirugía de tercer molar, previa firma de consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1964 y la Ley General de Salud, en su artículo 17, este estudio presentó nivel de riesgo I.

Previo al tratamiento, se realizó examen clínico y radiográfico, se elaboró diagnóstico, se estableció el tipo de dificultad quirúrgica, se indicó antibiótico y analgésico antiinflamatorio, mínimo 72 horas antes del procedimiento. La cirugía de cada tercer molar fue realizada por el mismo clínico, especialista en cirugía bucal y maxilofacial, bajo anestesia local infiltrada con técnica regional, realizándose un colgajo mucoperióstico de tipo triangular, se realizó osteotomía, y odontosección en los casos que fue requerido; fue obtenida una muestra del folículo dental mediante curetaje de manera convencional y posteriormente fue reposicionado el colgajo, y posteriormente fueron suturados, y fue colocado un apósito quirúrgico, a los paciente les fueron leídas y explicadas las indicaciones posquirúrgicas y fueron citados a revisión posoperatoria a los 7 días. Las muestras lavadas y posteriormente fueron fijadas en formaldehído al 10% y llevadas al laboratorio histopatológico donde posteriormente fueron incluidas en parafina.

TABLA 1 Características de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad (años)	Características clínicas
1	F	20	Con tercer molar inferior izquierdo incluido sin pericoronitis
2	M	23	Con tercer molar inferior izquierdo incluido sin pericoronitis
3	M	25	Con tercer molar inferior derecho incluido con pericoronitis
4	F	54	Con tercer molar inferior derecho retenido, sin pericoronitis

F, femenino. M, masculino

Fuente: elaboración propia

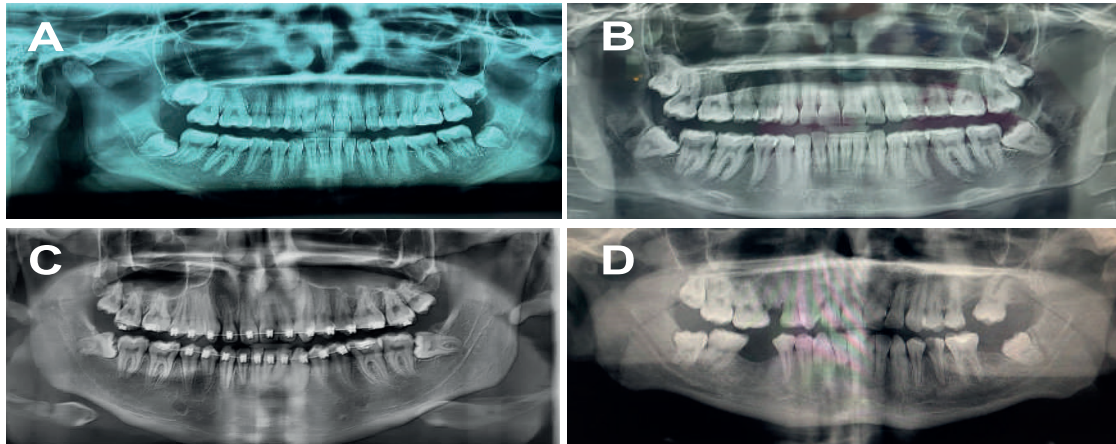


Figura 1. Características radiográficas de los pacientes. (A) paciente 1; (B) paciente 2, (C) paciente 3 y (D) paciente 4

Fuente: elaboración propia

Inmunohistoquímica

Se realizaron cortes de 4 micras de grosor de los bloques de parafina, que se colocaron en portaobjetos cubiertos con poly-L-lisina (Biogenex, EE. UU.). El proceso de desparafinación incluyó xilol y posteriormente alcohol en concentraciones decrecientes como ha sido reportado por Aggarwal *et al.*, en 2023, y Escobar *et al.*, 2023. Se realizó la recuperación de antígenos mediante ebullición a 95 °C en buffer de citratos al 0.01M. Las muestras fueron tratadas con una solución de PBS, lavando tres veces, posteriormente se lavaron con Tritón al 2% y después una solución de albúmina al 2%. A continuación, fue agregado el anticuerpo primario Bax, SC-6226 (Santa Cruz Biotechnology) en concentración 1:100; así como el anticuerpo Bcl-2 SC-492 (Santa Cruz Biotechnology) en concentración 1:100.

Las muestras se incubaron en una cámara húmeda en refrigeración a 4°C durante toda la noche. Posteriormente se realizó la incubación con el anticuerpo secundario, el análisis se llevó a cabo utilizando el kit BIO SB Immuno-detector de acuerdo con las recomendaciones del fabricante para realizar la incubación con la enzima HRP y el sustrato cromógeno DAB. Finalmente, se realizó la contratinción nuclear con hematoxilina. Las muestras fueron montadas en resina hidrofóbica (Entellan, Merck, EE. UU.) para posteriormente ser analizadas al microscopio óptico (Leica DM750, la cámara ICC50 HD y el software LAS EZ 3.0, Leica Microsystems, Suiza).

Evaluación

Se realizó la observación de las muestras mediante microscopía a 10x y 40x. El análisis se llevó a cabo de acuerdo con los parámetros establecidos en la clasificación del índice semicuantitativo Allred (Scoring Guidelines for Immunohistochemical Staining of Estrogen-receptor-Assessment of Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer by Immunohistochemistry. D. Craig Allred, MD Breast Center, Baylor College of Medicine, Houston Texas) (Ilić *et al.*, 2019) cuyas categorías son: Negativo=0 (si no se encuentra nada con tinción), débil=1 (si se encuentra muy poca intensidad en la tinción), intermedio=2 (si hay una intensidad marcada en la tinción) y fuerte= 3 (Si hay una tinción muy marcada). Posteriormente, fueron tomadas varias microfotografías para documentar y analizar los resultados

Resultados

Los resultados representativos que fueron encontrados en las muestras de los cuatro pacientes a los que les fue realizada inmunohistoquímica en sus muestras son mostrados en la figura 2. Fue posible observar que hubo señal positiva que correspondió a la expresión de BAX en la mayoría de las muestras (Figura 2). El resultado del análisis semicuantitativo de acuerdo con la escala de Allred, ya descrita en materiales y métodos se puede observar en la Tabla 2. Es de mencionar el hecho del aumento de la expresión de BAX en la mues-

tra del paciente que había presentado el proceso infeccioso agudo (paciente 3) previo a la cirugía del tercer molar impactado.

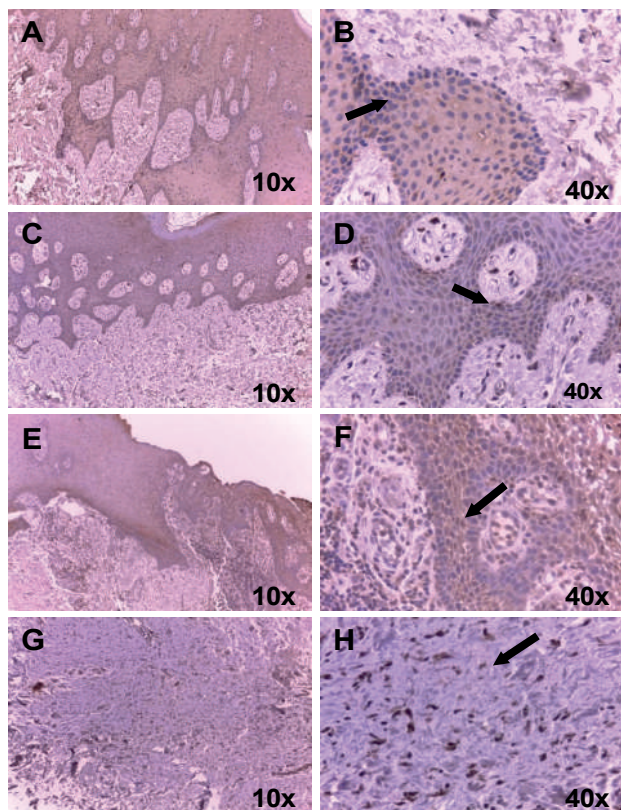


Figura 2. Expresión de BAX en folículos dentarios. (A, B) paciente 1; (C, D) paciente 2; (E, F) paciente 3; (G, H) paciente 4. Las flechas indican señal positiva.

Tabla 2 Análisis semicuantitativo- BAX

Paciente	Expresión de BAX
1	Positivo Leve (+)
2	Positivo Moderado (++)
3	Positivo Intenso (+++)
4	Positivo Leve (+)

Las Cruces en los paréntesis indican: Negativo (-) Tinción de \leq 5% de las células. Positivo (+) Tinción del 5 al 50% de las células; Positivo intenso (++) Tinción \geq 50% de las células. Extremadamente positivo (+++) Tinción \geq 75% de las células. (Desderain et al., 2022)

En cuanto a la expresión de Bcl-2, fue observada una intensa señal en las muestras de los pacientes 1 y 2; mientras que la señal positiva para Bcl-2 estuvo reducida en el paciente 3 y ausente en el paciente 4 (Figura 3 y tabla 3). El

análisis semicuantitativo (Tabla 3). En este sentido, el paciente que presentaba edad mayor (54 años) fue negativo a la expresión de Bcl-2.

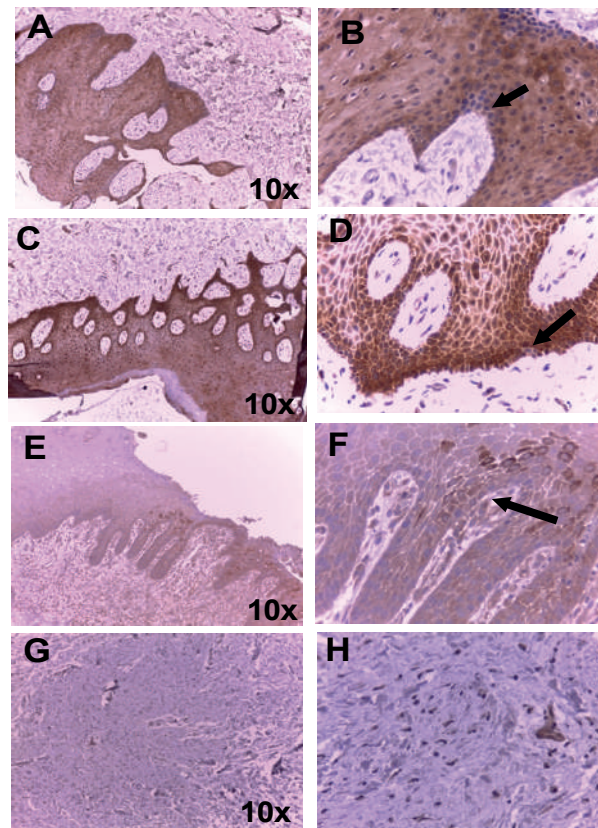


Figura 3. Expresión de Bcl-2, en folículos dentarios de terceros molares impactados: (A, B) Paciente 1; (C, D) Paciente 2; (E, F) Paciente 3; (G, H) Paciente 4. Las flechas indican señal positiva

Tabla 3 Análisis semicuantitativo- Bcl-2

Paciente	Expresión de Bcl-2
1	Fuerte (3)
2	Fuerte (3)
3	Débil (1)
4	Negativo (0)

Índice semicuantitativo Scoring Guidelines for Immunohistochemical Staining of Estrogen-receptor-Assessment of Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer by Immunohistochemistry. D. Craig Allred, MD Breast Center, Baylor College of Medicine, Houston Texas. Categorías: Negativo=0 (No se encuentra tinción), débil=1 (Poca intensidad en tinción) intermedio=2 (Intensidad marcada en tinción) y fuerte= 3 (Tinción muy marcada).

Fuente: elaboración propia

Discusión

La decisión de extraer terceros molares asintomáticos e impactados sigue siendo controvertida. Los consensos actuales sobre la decisión de retirar los terceros molares, sugieren que no es necesario realizar una cirugía profiláctica en ausencia de dolor o patologías evidentes, y esto es apoyado por varias revisiones sistemáticas, esto ha sido apoyado la conferencia Nacional de los Institutos de Salud NIH 2022, (Hounsoume *et al.*, 2020) y la base de datos Cochreine (Ghaeminia *et al.*, 2016). Sin embargo, otros estudios sobre la alteración de los folículos dentales y su potencial de desarrollar quistes, tumores, (Almeida *et al.*, 2024) daño a estructuras adyacentes (Gupta *et al.*, 2020,) y la relación con el estrés oxidativo con la inflamación alrededor de terceros molares con y sin pericoronitis, (Hendek *et al.*, 2017; Diaz *et al.*, 2020) indican que estos factores pueden contribuir al desarrollo de enfermedades bucales, sistémicas así como el envejecimiento (Kumar *et al.*, 2017; Liguori *et al.*, 2018). Estas observaciones subrayan la importancia de considerar la extracción de terceros molares impactados para prevenir la formación de quistes y tumores de origen odontogénico (de Mello *et al.*, 2018; Haidry *et al.*, 2018; Gupta *et al.*, 2018; Dongol *et al.*, 2018; da Silva *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2021; Costa *et al.*, 2022, Aggarwal *et al.*, 2023).

Las alteraciones de las vías de la señalización celular pueden llevar a una desregulación, promoviendo el crecimiento tumoral. Los procesos de apoptosis pueden ser de dos tipos, intrínsecos y extrínsecos. Dentro de estas vías las moléculas BAX, Bcl-2, así como p53 son las más estudiadas dentro de los mecanismos intrínsecos. Bcl-2 es una molécula anti-apoptótica que regula la producción de citocromo C y la integración de los factores activadores de caspasa 9, y BAX que es considerado un pro-apoptótico y es supresor del potencial tumoral. Estas proteínas han sido estudiadas ampliamente en lesiones patológicas, pero la información en lesiones odontogénicas tanto quísticas como tumorales, es escasa, especialmente hay pocos estudios utilizando muestras en Latinoamérica (Escobar *et al.*, 2023).

En el presente estudio fue posible observar que hubo señal positiva que correspondió a la expresión de BAX en la mayoría de las muestras en comparación con los estudios sobre la expresión de BAX en folículos dentales donde se encontró que la proteína proapoptótica tiene una correlación negativa en su expresión comparada con Bcl-2 en ameloblastomas y queraquistes odontogénicos (Tenório *et al.*, 2018).

En el estudio por de Mello *et al.*, (2019), compararon ameloblastomas con folículos de terceros molares, y encontraron que Bcl-2 y BAX intervienen en los mecanismos pro y antiapoptóticos. En su estudio encontraron que el folículo dental sano, presento expresión de Bcl-2 y BAX mediante estudios de inmunohistoquímica y sus resultados concuerdan con lo obtenido en el estudio que se presenta.

Diferentes autores coinciden en que la expresión de la proteína Bcl-2, que tiene características anti apoptóticas y está presente en epitelio odontogénico de folículos dentales (Razavi *et al.* 2012; Rahman *et al.*, 2013).

En estos estudios, si los pacientes presentaban radiográficamente aumento de la radiolucidez pericoronar mayor a 2.5mm, la expresión de Bcl-2 incrementaba, existiendo una correlación. (Razavi *et al.*, 2012) En el estudio realizado por este equipo en cuanto a la expresión de Bcl-2, fue observada una intensa señal en las muestras de los pacientes 1 y 2; mientras que la señal positiva para Bcl-2.

No se incluyeron muestras de pacientes que presentaran un aumento en la radiolucidez mayor a 2.5 mm; sin embargo, si se observó expresión de Bcl-2 en la mayoría de las muestras. Esto último concuerda con lo reportado previamente, en donde se ha observado expresión de Bcl-2 de manera variable en muestras de pacientes que presentan radiolucideces menores de 2.5mm, que es lo que se considera normal. Ellos concluyeron que la elevación de la expresión de Bcl-2 está asociada con la desregulación de la muerte celular y concluyen que la remoción de los terceros molares mandibulares impactados debe ser considerada para la prevención de complica-

ciones (Razavi *et al.*, 2012; Rahman *et al.*, 2013; Valladares *et al.*, 2021.).

Estudios que correlacionan los hallazgos histopatológicos con inmunohistoquímicos y radiográficos son escasos, pero Villalba y colaboradores (Villalba *et al.*, 2012). Encontraron datos de metaplasia escamosa y epitelio quístico en los casos con estudios radiográficos que mostraban espacio mayor a 2.5 mm de espesor encontrado entre el diente impactado y el hueso mandibular; en su estudio observaron que los índices de proliferación celular y apoptosis medidos a través de Bcl-2 y Ki-67 no se encontraban elevados en dientes con espacio menor a 2.5mm, pero tendían a aumentar en los espacios mayores a 2.5mm. Entre sus conclusiones encontraron que la inflamación puede estar asociada al crecimiento del folículo, lo que puede predisponer a la transformación quística o neoplásica.

En el estudio realizado en este trabajo muestra que el paciente de edad mayor presento expresión negativa de Bcl-2, en contraste con lo encontrado por Kucukkolbasi *et al.*, (2014) que reportaron que los folículos dentales de los pacientes de edad avanzada tienen mayor potencial proliferativo y pudiera ser un signo temprano del desarrollo de lesiones de origen odontogénico. Se sugiere que, en los terceros molares sin inflamación, sería poco probable el desarrollo de patología quística. Interesantemente, en el presente estudio, se observó una expresión reducida de Bcl-2 en la muestra con pericoronitis. Es necesario estudiar las características radiográficas del espacio entre los terceros molares y el hueso mandibular también podrían influir en la variabilidad de la expresión de estas proteínas.

Hasta el momento de este trabajo, no se tiene conocimiento de la existencia de estudios analizando dichas proteínas (Bcl-2 y BAX) específicamente en pericoronitis. El análisis inmunohistoquímico de la pericoronitis no ha sido estudiado anteriormente y pareció pertinente para el equipo realizarlo para comparar los resultados con los pacientes con terceros molares impactados asintomáticos, en los que se han conducido algunos estudios.

Este estudio se centró en analizar los patrones de expresión de BAX y Bcl-2 en folículos dentales de terceros molares impactados con y sin pericoronitis, ya que existe muy poca cantidad de estudios al respecto. Estudios posteriores con un mayor número de muestras determinarán el papel de estas proteínas en este tipo de lesiones. Evidentemente hace falta realizar estudios más amplios y con el análisis de mayor número de marcadores, como Ki-67 y p-53 que ayuden a establecer el comportamiento de la expresión de las proteínas, sus índices de proliferación celular-apoptosis y determinen contundentemente la necesidad de remover los terceros molares aun que se encuentren asintomáticos. (Razavi *et al.*, 2012; Kucukkolbasi *et al.*, 2014; Peñarrocha *et al.* 2021; Li *et al.*, 2022; Aggarwal *et al.*, 2023,)

Es necesario realizar estudios adicionales con un mayor número de muestras y marcadores como Ki-67 y p53 para obtener información relevante sobre el comportamiento de estos biomarcadores, que han demostrado ser importantes tanto en el diagnóstico, como en el pronóstico de las enfermedades quísticas y tumorales relacionadas con el tercer molar. La expresión elevada de estos marcadores podría ser útil para determinar las conductas quirúrgicas en base a la agresividad de las patologías además de impulsar el desarrollo de tecnología diagnóstica no invasiva para lograr una detección temprana de la enfermedad y mejorar el cuidado de los pacientes. Esto subraya la importancia de destinar recursos hacia investigaciones más profundas que faciliten la toma de decisiones clínicas sobre cuándo es necesario retirar los terceros molares impactados.

Conclusiones

Los folículos de terceros molares impactados, cuyos tejidos fueron analizados, mostraron positividad para los antígenos BAX, lo que sugiere la presencia de apoptosis. La expresión de BAX fue más intensa en el caso con pericoronitis, mientras que fue negativa en la paciente adulta de mayor edad.

La proteína Bcl-2, clave en la regulación de la

muerte celular y frecuentemente alterada en tumores odontogénicos, también estuvo presente en los folículos de terceros molares impactados. En este estudio, la expresión de Bcl-2 fue fuertemente positiva en los casos de los pacientes jóvenes con terceros molares impactados, mostrando menor expresión en los casos de pericoronitis y fue negativa en la paciente de mayor edad.

La identificación de apoptosis en los folículos resultó fundamental, ayudar a establecer una posible asociación entre los terceros molares impactados y patología quística o tumoral, la cual puede provocar destrucción ósea y afectar la calidad de vida de los pacientes.

Referencias bibliográficas

- Aggarwal D., Chandra, A., Gupta, S., Jain, A., & Shetty, D. C. (2023). Assessing impacted third molars: Cellular activity in dental follicles and dentigerous cysts. *SRM Journal of Research in Dental Sciences*, 14(4), 184-188.
- Alalwani, A., Buhara, O., & Tüzüm, M. Ş. (2019). Oral health-related quality of life and the use of oral and topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pericoronitis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 9200.
- Alhaija, E. S. A., & Wazwaz, F. T. (2019). Third molar tooth agenesis and pattern of impaction in patients with palatally displaced canines. *The Angle Orthodontist*, 89(1), 64-70.
- Almeida, L. E., Lloyd, D., Boettcher, D., Kraft, O., & Zammuto, S. (2024). Immunohistochemical Analysis of Dentigerous Cysts and Odontogenic Keratocysts Associated with Impacted Third Molars—A Systematic Review. *Diagnostics*, 14(12), 1246.
- Candotto, V., Oberti, L., Gabrione, F., Scarno, A., Rossi, D., & Romano, M. (2019). Complication in third molar extractions. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 33(3 Suppl. 1), 169-172.
- Caruso, D. P., Lee, C. C., & Peacock, Z. S. (2022). What factors differentiate dentigerous cysts from other pericoronal lesions?. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 133(1), 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.05.003>
- Caymaz, M. G., & Buhara, O. (2021). Association of Oral Hygiene and Periodontal Health with Third Molar Pericoronitis: A Cross-Sectional Study. *BioMed research international*, 2021(1), 6664434.
- Chand, P., Garg, A., Singla, V., & Rani, N. (2018). Evaluation of immunohistochemical profile of breast cancer for prognostics and therapeutic use. *Nigerian Journal of Surgery*, 24(2), 100-106.
- Costa, C. S. O., Mafra, R. P., Rolim, L. S. A., Souza, L. B., & Pinto, L. P. (2022). Immunohistochemical study of the plasminogen activator system in benign epithelial odontogenic lesions. *Brazilian oral research*, 36, e071. <https://doi.org/10.1590/1807-3107-bor-2022.vol36.0071>
- Da Silva, V. P., de Luca Meyer, G., Daroit, N. B., Maraschin, B. J., de Oliveira, M. G., Visiolli, F., & Rados, P. V. (2020). Pericoronal follicles revealing unsuspected odontogenic cysts and inflammatory lesions: A retrospective microscopy study. *Indian Journal of Dental Research*, 31(1), 80-84.
- De Mello Palma, V., Danesi, C. C., Arend, C. F., Venturini, A. B., Blaya, D. S., Neto, M. M., ... & Ferrazzo, K. L. (2018). Study of pathological changes in the dental follicle of disease-free impacted third molars. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 17, 611-615.
- Dongol, A., Sagtani, A., Jaisani, M. R., Singh, A., Shrestha, A., Pradhan, A., ... & Pradhan, L. (2018). Dentigerous cystic changes in the follicles associated with radiographically normal impacted mandibular third molars. *International Journal of Dentistry*, 2018(1), 2645878.
- Escobar, E., Gómez-Valenzuela, F., Peñafiel,

- C., Chimenos-Küstner, E., & Pérez-Tomás, R. (2023). Aberrant immunoeexpression of p53 tumour-suppressor and Bcl-2 family proteins (Bcl-2 and Bax) in ameloblastomas and odontogenic keratocysts. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 15(2), e125.
- Ghaemina, H., Perry, J., Nienhuijs, M. E., Toedtling, V., Tummers, M., Hoppenreijts, T. J., ... & Mettes, T. G. (2016). Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).
- Gupta, P., Naik, S. R., Ashok, L., Khaitan, T., & Shukla, A. K. (2020). Prevalence of periodontitis and caries on the distal aspect of mandibular second molar adjacent to impacted mandibular third molar: A guide for oral health promotion. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(5), 2370-2374.
- Haidry, N., Singh, M., Mamatha, N. S., Shivhare, P., Girish, H. C., Ranganatha, N., & Kashyap, S. (2018). Histopathological evaluation of dental follicle associated with radiographically normal impacted mandibular third molars. *Annals of maxillofacial surgery*, 8(2), 259-264.
- Hendek, M. K., Şenses, F., Kisa, Ü., Aksoy, N., & Tekin, U. (2017). Is the Level of Nitric Oxide in the Dental Follicular Tissues of Impacted Third Molars With a History of Recurrent Pericoronitis a True Marker of Oxidative Stress?. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 75(10), 2058–2062. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.03.057>
- Hounsoume, J., Pilkington, G., Mahon, J., Boland, A., Beale, S., Kotas, E., ... & Dickson, R. (2020). Prophylactic removal of impacted mandibular third molars: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 24(30), 1.
- Ilić, I. R., Stojanović, N. M., Radulović, N. S., Živković, V. V., Randjelović, P. J., Petrović, A. S., & Ilić, ... R. S. (2019). The quantitative ER immunohistochemical analysis in breast cancer: Detecting the 3+ 0, 4+ 0, and 5+ 0 allred score cases. *Medicina*, 55(8), 461.
- Katsarou, T., Kapsalas, A., Souliou, C., Stefaniotis, T., & Kalyvas, D. (2019). Pericoronitis: A clinical and epidemiological study in greek military recruits. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 11(2), e133.
- Korshunova, A. Y., Blagonravov, M. L., Neborak, E. V., Syatkin, S. P., Sklifasovskaya, A. P., Semyatov, S. M., & Agostinelli, E. (2021). BCL2-regulated apoptotic process in myocardial ischemia-reperfusion injury. *International journal of molecular medicine*, 47(1), 23-36.
- Kucukkolbasi, H., Esen, A., & Erinanc, O. H. (2014). Immunohistochemical analysis of Ki-67 in dental follicle of asymptomatic impacted third molars. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 18(2), 189-193.
- Li, K., Xu, W., Zhou, T., Chen, J., & He, Y. (2022). The radiological and histological investigation of the dental follicle of asymptomatic impacted mandibular third molars. *BMC oral health*, 22(1), 642. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02681-6>
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 757-772.
- Peñarrocha-Diago, M., Camps-Font, O., Sánchez-Torres, A., Figueiredo, R., Sánchez-Garcés, M. A., & Gay-Escoda, C. (2021). Indications of the extraction of symptomatic impacted third molars. A systematic review. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 13(3), e278–e286. <https://doi.org/10.4317/jced.56887>
- Rahman, F., Bhargava, A., Tippu, S. R., Kalra, M., Bhargava, N., Kaur, I., & Srivastava, S. (2013). Analysis of the immunoeexpression of Ki-67 and Bcl-2 in the pericoronar tissues of impacted teeth, dentigerous cysts and gingiva

using software image analysis. *Dental research journal*, 10(1), 31

Rahman, F., Bhargava, A., Tippu, S. R., Kalra, M., Bhargava, N., Kaur, I., & Srivastava, S. (2013). Analysis of the immunoexpression of Ki-67 and Bcl-2 in the pericoronal tissues of impacted teeth, dentigerous cysts and gingiva using software image analysis. *Dental research journal*, 10(1), 31.

Razavi, S. M., Hasheminia, D., Mehdizade, M., Movahedian, B., & Keshani, F. (2012). The relation of pericoronal third molar follicle dimension and bcl-2/ki-67 expression: An immunohistochemical study. *Dental research journal*, 9(Suppl 1), S26.

Ribeiro, M. H. B., Ribeiro, P. C., Retamal-Valdes, B., Feres, M., & Canabarro, A. (2019). Microbial profile of symptomatic pericoronitis lesions: a cross-sectional study. *Journal of Applied Oral Science*, 28, e20190266.

Saravani, S., Nemati Rezvani, H., Shahraki, M., & Kadeh, H. (2024). A Comparison of Immunohistochemical Expression of Epidermal Growth Factor Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 in Dental Follicles with Different Radiographic Sizes. *Iranian journal of medical sciences*, 49(8), 508–514. <https://doi.org/10.30476/I-JMS.2023.98602.3121>

Surana, K. A., Pandiar, D., & Krishnan, R. P. (2024). Immunohistochemical Expression of MDM2, Bcl-2, SATB2 and Ki-67 in Histological Variants of Unicystic Ameloblastoma. *Head and neck pathology*, 18(1), 100.<https://doi.org/10.1007/s12105-024-01705-7>

Tenório, J. R., Santana, T., Queiroz, S. I., de Oliveira, D. H., & Queiroz, L. M. (2018). Apoptosis and cell cycle aberrations in epithelial odontogenic lesions: An evidence by the expression of p53, Bcl-2 and Bax. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 23(2), e120–e125. <https://doi.org/10.4317/mcdoral.22019>

Toedtling, V., Forouzanfar, T., & Brand, H. S. (2023). Historical aspects about third molar removal versus retention and distal surface caries in the second mandibular molar adjacent to impacted third molars. *British dental journal*, 234(4), 268-273.

Valladares, K. J. P., Balbinot, K. M., Lopes de Moraes, A. T., Kataoka, M. S. D. S., Ramos, A. M. P. C., Ramos, R. T. J., ... & Pinheiro, J. D. J. V. (2021). HIF-1 α Is Associated with Resistance to Hypoxia-Induced Apoptosis in Ameloblastoma. *International Journal of Dentistry*, 2021(1), 3060375.

Ye, Z. X., Qian, W. H., Wu, Y. B., & Yang, C. (2021). Pathologies associated with the mandibular third molar impaction. *Science Progress*, 104(2), 00368504211013247.