



**UADY**  
CIENCIAS DE LA SALUD  
FACULTAD DE  
ODONTOLOGÍA

# DETECCIÓN DEL POLIMORFISMO IL-6 EN PACIENTES CON PERIODONTITIS CRÓNICA

Tesis presentada por:  
JOSÉ ALEJANDRO CRUZ RUBIO

En opción al Diploma de Especialización en:  
PERIODONCIA

Directores:  
M. EN INV. EN S. VÍCTOR MANUEL MARTÍNEZ AGUILAR  
DRA. NINA VALADEZ GONZÁLEZ

Mérida, Yucatán, Julio 2018





**UADY**  
CIENCIAS DE LA SALUD  
FACULTAD DE  
ODONTOLOGÍA

UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Mérida, Yucatán, 1 de Julio de 2018

**C. JOSÉ ALEJANDRO CRUZ RUBIO**

Con base en el dictamen emitido por su Directores y revisoras, le informo que la Tesis titulada **"DETECCIÓN DEL POLIMORFISMO IL-6 EN PACIENTES CON PERIODONTITIS CRÓNICA"**, presentada como cumplimiento a uno de los requisitos establecidos para optar al Diploma de la Especialización en Periodoncia, ha sido aprobada en su contenido científico, por lo tanto, se le otorga la autorización para que una vez concluidos los trámites administrativos necesarios, se le asigne la fecha y hora en la que deberá realizar su presentación y defensa.



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
UNIDAD DE POSGRADO  
E INVESTIGACIÓN

**M. C. O. José Rubén Herrera Atoche**  
Jefe de la Unidad de Posgrado e Investigación



M. en Inv. en S. Víctor Manuel Martínez Aguilar  
Director de Tesis



Dra. Nina Valadez González  
Directora de Tesis



M.I.N.E. Bertha Arely Carrillo Ávila  
Revisora



C. D. Eugena Rodríguez Solís  
Revisora

Artículo 78 del reglamento interno  
de la Facultad de Odontología de la  
Universidad Autónoma de Yucatán

Aunque una tesis hubiera servido  
para el examen profesional y  
hubiera sido aprobada por el sínodo,  
solo su autor o autores son  
responsables de las doctrinas en ella  
emitidas.

Este trabajo se realizó en la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Yucatán y en el laboratorio de Hematología del Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” bajo la dirección del M. en I. en S. Víctor M. Martínez Aguilar y lleva por nombre Detección del polimorfismo IL-6 en pacientes con periodontitis crónica y forma parte del proyecto de investigación “ Detección del polimorfismo TNF-alfa -308 G/A en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y/o periodontitis crónica” con número de registro FODO-2017-0001 a través del PAIFO.

## AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis M. en INV.en S. Victor M. Martínez Aguilar y a la Dra. Nina Valadez González por sus enseñanzas durante mi paso por esta facultad, por guiarme y dirigirme siempre con la mejor disposición en la realización de este trabajo, gracias por la confianza y amistad otorgada.

A Lorena Ruiz García que con toda su disposición y paciencia colaboró conmigo en el laboratorio de hematología del Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” de la Universidad Autónoma de Yucatán

A mis revisores M.I.N.E. Bertha Arelly Carrillo Ávila y a la C.D. Eugenia Rodríguez Solís por el apoyo que me brindaron y el tiempo que se tomaron para la revisión y corrección de este trabajo, gracias.

## DEDICATORIAS

En primer lugar a Dios por regalarme la vida, por dejarme disfrutar de esta bella etapa y por guiar mi camino.

A mis padres y familia, por creer en mí, por todo el apoyo que me brindaron durante estos años, por escucharme y por alentarme a seguir adelante, por enseñarme que todo esfuerzo tiene una recompensa.

A todas las personas que en algún momento me acompañaron en el recorrido de este trayecto, por estar ahí en los buenos y los malos momentos, por el apoyo brindado y por tener las palabras para impulsarme a seguir adelante.

## ÍNDICE

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	1
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	3
JUSTIFICACIÓN	18
HIPÓTESIS	20
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIÓN	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXO 1. Carta de consentimiento informado	40
ANEXO 2. Periodontograma	41

## INDICE DE CUADROS

CUADRO 1. Clasificación de las enfermedades periodontales.

7

## INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Distribución genotípica del polimorfismo -174 G/C en distintos países europeos

17

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1. Relación de las características clínicas en los grupos de casos y controles	28
TABLA 2. Análisis de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo IL-6 -174 G/C y su factor de riesgo asociado a la periodontitis crónica	30

## DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La periodontitis se caracteriza por un proceso inflamatorio destructivo provocado por bacterias que afecta los tejidos de soporte del diente, causa la resorción del hueso alveolar, la formación de bolsas periodontales y la pérdida del diente.

En México, en el reporte de 2012 del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales, la prevalencia de enfermedad periodontal estimada fue de 62.6 % y se observó que aumentó con la edad (1).

Se considera actualmente una infección crónica localizada en la cavidad oral, que puede activar la respuesta inmunitaria inflamatoria del hospedador a nivel local y sistémico, y que además puede ser una fuente de bacteriemia. Los macrófagos y los linfocitos T activados que infiltran el tejido de pacientes con esta enfermedad son fuente importante de producción de citoquinas, que han sido implicados en la patogénesis de enfermedad periodontal.

Hoy en día se sabe que la periodontitis tiene una influencia sobre la patogénesis de ciertas enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus.

Estudios recientes en inmunohisto-patogénesis de periodontitis se han centrado en las citoquinas porque estos mediadores gobiernan la actividad biológica en los tejidos inflamados en proceso de destrucción, se han reportado estudios de citoquinas, en muestras de tejidos gingivales, fluido crevicular, cultivos celulares de fibroblastos gingivales y sangre periférica, los resultados obtenidos sugieren que las citoquinas están involucradas en los procesos inflamatorios de los tejidos periodontales.

La concentración de citoquinas debe ser adecuada para mantener la homeostasis de los tejidos; IL-6 es una citoquina pleiotrópica de compleja actividad biológica, cuya función principal vinculada a la periodontitis es la inducción de la reabsorción ósea, y una variación genética de la proteína, conocida como polimorfismo, puede aumentar su efecto, lo que afectaría negativamente el pronóstico en los tratamientos odontológicos.

Si el número de pacientes dentro de la población yucateca que presente este polimorfismo resultara considerable, en materia de atención odontológica, la información sobre el riesgo de una velocidad aumentada de progresión en la destrucción ósea sería incompleta, dejando vulnerable al grupo poblacional que la presenta, y expuesta a pérdida de órganos dentarios, baja calidad de fonación, digestión y estética, son mencionar las implicaciones sistémicas que conlleva la periodontitis avanzada.

La detección de este polimorfismo podría ayudar a un tratamiento oportuno en pacientes con periodontitis crónica y enfocar los esfuerzos en materia de prevención hacia la población que presente dicha condición. Esto nos lleva a formular la siguiente pregunta de investigación.

¿La presencia del polimorfismo IL-6 -174 G/C es un factor de riesgo para el desarrollo de periodontitis crónica en la población yucateca?

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 1. ANATOMIA DEL PERIODONTO.

El periodonto, son estructuras anatómicas que rodean a un diente y está compuesto por estructuras anatómicas que conforman una unidad funcional: encía, ligamento periodontal, cemento, y hueso alveolar (2).

#### 1.2 MUCOSA MASTICATORIA: ENCÍA

Por su importancia funcional y estructural, es uno de los tejidos más estudiados del periodonto. Es la mucosa expuesta al efecto abrasivo del bolo alimenticio durante la masticación, consecuentemente es una mucosa protegida por una capa superficial de queratina. También es llamada encía, y para fines descriptivos se divide en dos: encía insertada y encía libre (2).

#### 1.3 ENCÍA INSERTADA O ADHERIDA

Es la más abundante de las dos, cubre los alvéolos dentarios por bucal y lingual, así como el paladar duro. Se inserta a periostio, hueso alveolar y cemento radicular mediante fibras colágenas fundamentalmente, por lo que su consistencia es firme y resiliente. Su color es generalmente rosado pálido o salmón, con una apariencia punteada similar a la cáscara de naranja. Puede presentar pigmentos oscuros cuando presenta melanina en el estrato basal de su epitelio. Su límite apical es la unión mucogingival y su límite coronal es la línea que demarca el inicio de la encía libre, llamada surco de la encía libre (2, 3).

#### 1.4 ENCIA LIBRE

Es llamada así a la porción de encía que no está insertada al diente ni al hueso. Para describirla mejor, puede dividirse en dos porciones: Encía marginal y Encía papilar.

Encía Marginal: es la porción de encía libre que rodea al diente en sus caras: bucal y lingual. Se limita en la porción apical por el epitelio de unión, y coronalmente por su borde o margen gingival, a sus lados está limitada por las papilas interdentarias vecinas. El borde de la encía libre (margen gingival) en condiciones normales es ahusada (en forma

de filo de cuchillo) y se ubica a 0.5 o 1 mm hacia coronal de la unión esmalte cemento. Su ubicación es importante por razones estéticas, por ejemplo: cuando se desplaza hacia apical descubre tejido radicular aparentando dientes largos; mientras que, cuando está más coronalmente sobre esmalte, da la apariencia también antiestética, de dientes anchos y cortos. Por lo tanto es importante reconocer que la parte más apical (cenit) de la parábola que forma el margen gingival bucal de los dientes anteriores, varía entre cada uno de ellos; los incisivos centrales superiores por ejemplo, se caracterizan por presentar una corona de forma triangular con vértice superior ligeramente hacia distal, es decir que la encía marginal tiene su cenit ligeramente hacia distal en el cuello dentario. Mientras que los incisivos laterales presentan una forma coronal triangular isométrica, es decir que el cenit sí está en el centro en el cuello dentario (2,3).

Encía papilar interdental: es la porción de encía libre que ocupa los espacios Interdentarios, por debajo de la superficie de contacto. En dientes anteriores se presenta como una papila de forma piramidal y en dientes posteriores se presentan 2 papilas, una bucal y otra palatina o lingual, separados por una depresión en forma de silla de montar, que se conoce con el nombre de col o collado. El tamaño del col depende de la cantidad de superficie de contacto entre dos dientes vecinos: a mayor superficie de contacto más amplio el col (4).

## 1.5 CEMENTO

Es un tejido conectivo mineralizado, derivado del ectomesénquima del saco que rodea al germen dentario. Cubre a la dentina solo en la porción radicular y su función principal es la de anclar las fibras del ligamento periodontal a la raíz del diente (4).

Se relaciona con la dentina por su cara interna, con el ligamento periodontal por su cara externa, con el esmalte en su parte coronaria y con la pulpa dental en su extremo apical (3, 4).

Presenta un color más oscuro y opaco que el esmalte, pero menos amarillento que la dentina. Menos duro que la dentina y el esmalte y aunque es permeable, es menos que la dentina. El cemento está formado por elementos celulares, cementoblastos y cementocitos y una matriz extracelular calcificada, que contiene 50 % de matriz

inorgánica, 22 % de materia orgánica y 32 % de agua. Hay dos tipos de cemento, el acelular y el celular (2).

## 1.6 LIGAMENTO PERIODONTAL

Es una delgada capa de tejido conectivo fibroso que une el elemento dentario al hueso alveolar que lo aloja. Sus fibras principales se insertan por un lado en el cemento y por el otro en la lámina cribosa del hueso alveolar. Sus funciones son la de mantener el diente en el alveolo, soportar y resistir las fuerzas de la masticación y como receptor sensorial, función necesaria para una correcta oclusión (3,4).

Se ubica entre la porción radicular del elemento dentario y la porción compacta periodóntica del hueso alveolar. A nivel del ápice dentario se pone en contacto con el conectivo pulpar y a nivel coronal con el corion gingival, esta relación es muy importante pues las infecciones que se producen en esta zona, pueden conectarse entre sí y extenderse a otras zonas lo que constituirían las lesiones endoperiodónticas (3).

Su ancho varía entre un individuo a otro, entre los distintos elementos dentarios e incluso entre las diferentes zonas de un mismo diente. En general su espesor varía entre 0,10 y 0,38 mm, disminuye con la edad y aumenta con la función masticatoria.

Las células que forman al ligamento son: formadoras, resortivas, defensivas, células epiteliales de malassez y células madres ectomesenquimáticas.

Las fibras que se encuentran en orden de importancia son: colágenas, reticulares, elásticas, oxitalánicas y de elaunina. Las fibras colágenas, forman los grupos principales del ligamento que son: grupo crestalveolar, grupo horizontal, grupo oblicuo descendente, grupo apical y en los dientes multirradiculares, el grupo interradicular. (2,3).

Las fibras colágenas del ligamento periodontal se insertan por un lado, en el cemento y por otro en el hueso que rodea al alvéolo, formando la articulación alveolodentaria, que mantiene al diente en su sitio y le permite resistir las fuerzas masticatorias (2,3).

La remodelación permanente de las fibras periodontales y del tejido óseo, así como la aposición continuada y selectiva del cemento, se relacionan a lo largo de la vida del

diente. El cemento y parte del ligamento periodontal se pierden si el diente es extraído, mientras que el hueso alveolar y las fibras periodontales remanentes sufren regresión total (3).

### 1.7 HUESO ALVEOLAR

Forma las apófisis alveolares, llamadas también procesos alveolares y bordes alveolares, forma parte de los huesos maxilares superior e inferior, no existe un límite anatómico específico entre el cuerpo del maxilar y los procesos alveolares propiamente dichos, aunque existen diferencias en cuanto al origen y funcionalidad de ambas estructuras (1-3).

Los procesos alveolares forman parte de las porciones de los huesos maxilares que rodean y contienen los alveolos dentarios, que son cavidades cónicas elaboradas especialmente para mantener los elementos dentarios.

La porción del hueso alveolar que limita directamente el alveolo pertenece al ligamento de inserción que junto al cemento y ligamento periodontal, forma la articulación alveolodentaria (2,3)

En la cavidad bucal, existe una gran variedad de patógenos, los cuales viven de forma común y sin producir daño alguno. Sin embargo, también existen bacterias que si son patógenas y que se desarrollan como oportunistas dentro de la cavidad. Se conoce que las bacterias, representan un gran porcentaje en el desarrollo de la enfermedad periodontal, sin embargo entran también diversos factores que en conjunto con ellas, desencadenan los síntomas de las diferentes enfermedades periodontales. Entre estos factores, se encuentran: locales, sistémicos, ambientales, genéticos (2, 4, 5).

## 2. ENFERMEDADES PERIODONTALES

Las enfermedades periodontales son un conjunto de enfermedades de naturaleza infecciosa e inflamatoria. Según la clasificación de enfermedades y condiciones periodontales del International Workshop de 1999, se acordó una nueva clasificación para las mismas y es la que rige hasta la actualidad. (6).

Cuadro 1. Clasificación de las enfermedades periodontales International Workshop 1999

<b>CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES Y SU CONDICIÓN</b>	
<b>Periodontitis crónica</b>	-Localizada (leve, moderada, severa) -Generalizada (leve, moderada, severa)
<b>Periodontitis agresiva</b>	-Localizada -Generalizada
<b>Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas</b>	-Asociada con desordenes hematológicos -Asociada con desordenes genéticos
<b>Enfermedades periodontales necrosantes</b>	-GUN (Gingivitis ulcerativa necrosante) -PUN (Periodontitis ulcerativa necrosante)
<b>Abscesos del periodonto</b>	-Absceso gingival -Absceso periodontal -Absceso pericoronario
<b>Periodontitis relacionada con lesiones endodónticas</b>	-Lesión endodóntica-periodontal -Lesión periodontal-endodóntica -Lesión combinada
<b>Malformaciones y lesiones congénitas adquiridas</b>	-Factores localizados relacionados con un diente que predispone a enfermedades gingivales inducidas por placa o periodontitis -Deformidades mucogingivales y lesiones en torno a dientes -Deformidades mucogingivales y lesiones en rebordes -trauma oclusal

## 2.1 CARACTERISTICAS DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

Gingivitis: Es una inflamación reversible de la encía, causada por la presencia de placa bacteriana que se forma en la superficie del diente. Esta enfermedad se resuelve muy rápido cuando se restituye la higiene oral y se retira el biofilm de la superficie dentaria. “la mayoría de las personas experimentarían gingivitis leve o transitoria al menos en algún momento de su vida” (7).

Periodontitis: La enfermedad periodontal es una afección inflamatoria de los tejidos que rodean a los dientes y que destruye gradualmente las estructuras de soporte de los dientes. La progresiva destrucción de los tejidos periodontales como el ligamento periodontal y hueso alveolar resulta en la formación de bolsas, resorción ósea y en el último de los casos la pérdida de dientes si no se trata a tiempo esta enfermedad. La periodontitis es una de las principales causas de pérdida de piezas dentales en el mundo, además, ha demostrado ser un importante factor de riesgo para algunas enfermedades sistémicas como lo son la diabetes mellitus, artritis reumatoide, enfermedades vasculares, enfermedades autoinmunes, etc.(8).

Esta patología a su vez se ha subclasificado dependiendo en el tiempo en que aparece la enfermedad y el grado de destrucción periodontal, así como los dientes que afecta.

En la actualidad se ha definido la periodontitis crónica “una enfermedad infecciosa que produce inflamación en los tejidos de soporte de los dientes, pérdida de inserción progresiva y pérdida ósea” (8,9).

Las características clínicas en pacientes con periodontitis crónica incluyen acumulación de la placa subgingival y supragingival, que por lo regular se relaciona con la formación de cálculo, inflamación gingival, formación de bolsas, pérdida de inserción periodontal y pérdida de hueso alveolar. Las enfermedades periodontales crónicas son muy frecuentes en personas mayores, ya que tiene una prevalencia muy alta, que llega al 98% (9).

## 2.3 DISTRIBUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La clasificación de la periodontitis crónica se establece en función de los siguientes criterios.

1. Por su extensión: Puede describirse como localizada o generalizada; Periodontitis localizada cuando <30% de los sitios evaluados en la boca presenta pérdida de inserción y de hueso. Periodontitis generalizada cuando > 30% de los sitios revisados en la boca sufre pérdida de inserción ósea.

2. Por su severidad: Leve: Cuando la pérdida de inserción es de 1 a 2 milímetros. Moderada: Cuando la pérdida de inserción es de 3 a 4 mm. Severa o avanzada: Cuando la pérdida de inserción es superior a 5 mm. (6).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

El examen del estado periodontal de un paciente incluye la valoración de una serie de pruebas diagnósticas, basadas en parámetros clínicos, como la evaluación clínica de la inflamación, el nivel de inserción (NI) y profundidad de sondaje (PS), y a parámetros radiográficos para estimar la pérdida ósea (6).

Las limitaciones de este tipo de mediciones es la falta de información sobre las localizaciones que están desarrollando un proceso en actividad; ya que este tipo de pruebas solo indican la destrucción tisular acontecida (5).

## 2.5 ETIOPATOGENIA

En determinadas ocasiones, la enfermedad periodontal está relacionada con el sujeto, porque a pesar de la importancia de la placa en esta enfermedad, sólo algunas personas desarrollan una destrucción avanzada, y su progresión es continua, con breves episodios de exacerbación y remisión localizados. Por lo tanto, determinados individuos con defectos en su sistema inflamatorio o inmunitario pueden generar periodontitis; incluso, se podría llegar a demostrar cierta predisposición genética (7,8).

El término infección se emplea para referirse a la presencia y multiplicación de microorganismos en el cuerpo, por lo tanto denominamos infección periodontal a la enfermedad que, localizada en encía y estructuras de soporte del diente, ligamento y hueso alveolar, está producida por un grupo determinado de bacterias provenientes de la placa subgingival que funcionan normalmente individualmente o en biofilms, cuando se produce un desequilibrio entre la carga microbiana de la bolsa periodontal y los mecanismos locales y sistémicos de la respuesta del huésped. El papel que desempeñan estas bacterias en dicho desequilibrio, es el desarrollo de la periodontitis participando en la formación de la bolsa periodontal, destrucción del tejido conectivo y reabsorción del hueso alveolar a través de un mecanismo inmunopatogénico (4-6).

### 3. FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD

Entre los factores de riesgo se encuentran los factores locales, sistémicos, genéticos, ambientales y conductuales.

La manifestación de la enfermedad depende de la interacción entre factores del hospedador, ambientales y del agente microbiológico por lo que es probable que un ambiente específico y factores genéticos sean los que puedan en cierto grado determinar la susceptibilidad del individuo. Por lo tanto la microbiota bacteriana periodontopatógena es necesaria pero no suficiente para que exista enfermedad siendo necesario la presencia de un hospedador susceptible. (2-6)

En cuanto a los factores genéticos que afectan la enfermedad periodontal, se encuentran distintos reportes. Específicamente, distintas variantes alélicas pueden dar lugar a variaciones en la estructura de los tejidos (inmunidad innata), en la respuesta de anticuerpos (inmunidad adaptativa) y en los mediadores inflamatorios (inflamación inespecífica). Las variaciones genéticas también pueden actuar como factores de protección o de riesgo en ciertos procesos patológicos, incluida la periodontitis (3).

La respuesta inflamatoria se caracteriza por una secreción no regulada de mediadores inflamatorios y de destrucción tisular derivados del huésped. Los más extensamente estudiados son interleucina 1b (IL-1-b), IL-6, prostaglandina E2 (PGE2), tumor necrosis factor (TNF, «factor de necrosis tumoral») a, RANKL y las matrix

metaloproteínase (MMP, «metaloproteinasas de matriz extracelular») (particularmente MMP-8, MMP-9 y MMP-13), así como células T reguladoras de citocinas (por ejemplo, IL-12, IL-18) y de quimiocinas. La complejidad del entramado de citocinas en la patogénesis de la enfermedad periodontal es bastante alta, existiendo además una considerable heterogeneidad en la naturaleza de la respuesta inflamatoria entre individuos (10,11).

En la periodontitis se produce la liberación de endotoxinas o lipopolisacáridos (LPS) que inducen la síntesis de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos. Estas citoquinas (IL 8, IL 6, IL- 1) aumentan en el fluido crevicular y tejido conectivo gingival de pacientes con periodontitis y actuando en forma activa en la patogénesis de los diferentes tipos de periodontitis. Así pues los periodontopatógenos liberan antígenos y LPS y el hospedador responde con los polimorfonucleares (PMNs) y anticuerpos. Esta respuesta inmunoinflamatoria se caracteriza por mediadores de la inflamación como son las citoquinas y prostaglandinas que actúan sobre el tejido conectivo y hueso expresándose clínicamente con los signos de la periodontitis. A todo este esquema general se añaden los factores genéticos del hospedador (12,13).

Durante la década pasada, muchos investigadores han enfocado su interés en la búsqueda de marcadores inmunológicos para determinar el curso de la destrucción periodontal. Estos estudios demuestran mediciones clínicas incluyendo la evaluación de placa, sangrado al sondeo, supuración y/o profundidad de surco, sin embargo, son débiles indicadores de la progresión de la enfermedad periodontal (12).

Otra propuesta ha sido la búsqueda del posible valor de las bacterias en la predicción de la destrucción periodontal, algunos autores sugieren que la presencia de *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* son mejores predictores para la enfermedad periodontal, ya que su presencia se asocia con la destrucción, sin embargo los resultados en este sentido aún son contradictorios (13,14).

Las variaciones genéticas en la expresión de las citoquinas son un factor de riesgo para la severidad de la periodontitis; en un trabajo realizado por Kornman y Giovine (1998) afirmaron que la periodontitis es una enfermedad crónica causada por bacterias específicas que activan mecanismos inflamatorios en los tejidos periodontales que

destruyen el hueso y comprometen la estabilidad de los dientes. Aunque la bacteria es esencial para la iniciación de la periodontitis la cantidad y tipos de bacteria no han sido suficientes para dar explicación a las diferencias en cuanto a severidad. En años recientes ha sido evidente que para enfermedades crónicas hay factores modificadores que no causan la enfermedad pero algunas veces amplifican algunos mecanismos para hacer más severa la condición clínica, hay datos que sugieren que algunos que amplifican los procesos inflamatorios hacen que las personas sean susceptibles a un incremento en la severidad de la periodontitis (15,16).

### 3.1 CITOCINAS

Son glucoproteínas producidas por células del organismo, de bajo peso molecular que actúan mediando interacciones complejas entre células linfoides, células inflamatorias y células hematopoyéticas. Se pueden clasificar en varias formas: citocinas de la inmunidad innata (proinflamatorias) y citocinas de la inmunidad adquirida (antiinflamatorias y/o derivadas de linfocitos T) y citocinas hematopoyéticas (16).

Pueden tener funciones autocrinas (actuar sobre células que las produjo), paracrinas (actuar sobre células vecinas) y endocrinas (actuar a distancia sobre otras células) (16,17).

### 3.2 INTERLEUCINA 6

La IL-6 es una citoquina pleiotrópica que puede ser secretada por distintas células, como monocitos/macrófagos, células T, fibroblastos, hepatocitos, células endoteliales, y neuronas. Las principales fuentes en el organismo humano son las células T y B, fibroblastos, y monocitos/macrófagos. La síntesis de IL-6 por células secretoras es compleja y depende de la interrelación celular. De esta manera, las células T requieren de la estimulación previa por monocitos para su secreción, mientras que los monocitos son capaces de sintetizar IL-6 sin la necesidad de otras células (16).

Se han encontrado elevados niveles de IL-6 en sangre, infecciones virales y bacterianas, neoplasia, trauma, y enfermedad crónica inflamatoria. Dentro de este último grupo de enfermedades cabe destacar la artritis reumatoide, enfermedad en la que el papel de la IL-6 no está definido ya que en determinados estudios se refieren niveles elevados

de dicha citoquina en el líquido sinovial, mientras que otros encuentran que los niveles de IL-6 en la sangre periférica de pacientes con artritis reumatoide eran similares a los de los sujetos sanos. Asimismo, se ha establecido una asociación entre elevados niveles sistémicos de IL-6, proteína C reactiva y neutrófilos con el aumento del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. (17-20)

La actividad biológica de la IL-6 es muy diversa: diferenciación de células B a células plasmáticas, activación de células T, liberación de proteínas de fase aguda por parte de los hepatocitos y activación de la cascada del complemento. De particular importancia es la habilidad de IL-6 para inducir reabsorción ósea, tanto de forma aislada como sinérgicamente con IL-1 $\beta$ , hecho que se ha demostrado en estudios in vitro. Esta reabsorción ósea probablemente sea debida a una estimulación y diferenciación por parte de la IL-6 a los precursores de los osteoclastos (21).

En un estudio realizado por Dongari-Bagtzoglou y cols (1998), se observó que varias bacterias periodontopatógenas (*Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Campylobacter rectus*) intensificaron la secreción de IL-6 e IL-8 por fibroblastos gingivales tanto en lesiones periodontales como en localizaciones sanas, sugiriendo que los fibroblastos pueden estar involucrados no sólo en la amplificación sino también en el inicio de la respuesta inflamatoria (22).

La IL-6 es útil en periodoncia como herramienta diagnóstica. Se ha medido su concentración en el fluido gingival crevicular, en sangre periférica y en tejido gingival para determinar la progresión de la enfermedad. Se encontró que la IL-6 es indicador de pérdida de inserción incipiente y de actividad de la enfermedad (17).

La IL-6 juega un importante papel en situaciones de estrés. La liberación de la IL-6 inducida por una situación de estrés puede determinar la transición de una situación de inflamación periodontal crónica a aguda, en la que predominarían las células plasmáticas como células de defensa. La producción de IL-6 en situaciones de estrés se confirmó en un estudio en el que se observaron elevadas concentraciones de IL-6 en la saliva de pacientes con periodontitis agresiva y con estrés postraumático como resultado del estrés generado en la guerra, en comparación con controles sanos sin estrés. En dichas situaciones, se producen en el sistema inmune una serie de cambios locales y sistémicos

frente a antígenos y bacterias que son inducidos por una compleja red de señales que conectan los sistemas nervioso, endocrino e inmune. En concreto, los desequilibrios entre células Th1 y Th2 y la secreción aumentada de IL-6 son fundamentales en la patogenia de la enfermedad periodontal. La IL-6 frecuentemente se ha denominado "citoquina inducible por estrés"(23).

La IL6 es una citoquina que tiene funciones en el metabolismo y en la respuesta inflamatoria. El gen de la IL6 se expresa en tejidos relacionados con el metabolismo energético, como el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hipotálamo; también tiene funciones en la regulación del sistema inmune, la hematopoyesis y el metabolismo del hueso. Este gen se ha relacionado con diversas patologías como la diabetes, la resistencia a la insulina, la nefropatía diabética, arterioesclerosis, artritis reumatoide, entre otros (Márquez et al., 2009; Rego- Pérez et al., 2009), y en poblaciones como la Mexicana (Mirza et al., 2012) y la Estadounidense (Kern et al., 2000), se relacionó la sobreexpresión de la IL6 con un pobre control glucémico (25- 29).

Se ha reportado que la IL 6 se asocia a enfermedades inflamatorias como Castleman's, artritis reumatoidea, psoriasis y glomerulonefritis, se encuentra asociación entre los niveles séricos de IL6 y los tejidos inflamados de estas enfermedades, además se ha reportado la producción de IL6 de células mononucleares aisladas de tejidos gingivales inflamados de pacientes con gingivitis y con periodontitis (24).

### 3.3 GEN IL-6

El gen de la IL6 en humanos se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma 7 (7p21), mientras que el gen de su receptor (IL6-6Ralfa) se sitúa en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21). Posee una estructura helicoidal y comparte similitudes con otras citocinas: IL-11, factor inhibidor de la leucemia, factor neurotrópico ciliar, oncostatina M, cardiotropina-1 y la citocina similar a cardiotropina, IL-27, IL-31, neurotropina-1/factor 3 estimulador de células B. Juntas conforman la superfamilia de citocinas de la IL-6 o familia de la gp130. Además de compartir una homología estructural, dichas citocinas usan una vía común de transducción de señales (gp130) para estimular la activación celular. Todas las citocinas que forman parte de esta superfamilia se unen a receptores de la superficie celular y a receptores solubles. El receptor humano de la IL-6 (IL-6R) es una

glicoproteína de membrana tipo I de 80 kDa que se une a la IL-6 con baja afinidad. Este receptor exhibe un patrón de expresión altamente definido y en gran medida confinado a ciertos tipos celulares como los monocitos/macrófagos, algunos leucocitos y los hepatocitos (23-25).

### 3.4 POLIMORFISMOS

A partir del proyecto del genoma humano, se pudo conocer que el ser humano contiene entre 30,000 y 35,000 genes, y solo alrededor del 5 % participa en la codificación de información, la función del resto es desconocida. Sin embargo, se reveló la existencia de aproximadamente 10 millones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP del inglés Single nucleotide polymorphism) (26).

La variabilidad fenotípica de cada individuo, así como la susceptibilidad o resistencia a enfermedades, radica principalmente en los SNP's, y en menor grado a inserciones, deleciones, secuencias repetidas y/o rearrreglos cromosómicos (26).

EL ADN está expuesto a alteraciones, y en su mayoría son en uno o en pocos nucleótidos. Estos cambios en el ADN son llamados mutaciones, los cuales pueden ser originados por errores en la replicación o reparación del ADN, que dan lugar a lo que se conoce como polimorfismos, los cuales proveen variación alélica entre individuos y diversidad de la especie. Un polimorfismo se define cuando la frecuencia de uno de sus alelos en la población es superior al 1 %. Hay varios tipos de polimorfismos (inserciones, deleciones, cambios en el número de secuencias repetidas), pero los más frecuentes son los SNP's (24, 25).

Las aplicaciones del estudio de los polimorfismos son diversas: pueden servir para tratar de explicar el origen de las poblaciones y así construir su historia evolutiva, en la medicina forense para la identificación de cadáveres, y el estudio de las enfermedades multigénicas (25).

### 3.5 POLIMORFISMO -174 G/C DE IL-6

En los últimos años se han descrito distintos polimorfismos de la región promotora de este gen, como son el -572 G/C, -373(n)T(n), -597G/C, -174 G/C y el Asp358Ala, siendo estos dos últimos los más estudiados (16).

Existen tres genotipos para el polimorfismo -174 G/C, estos son: G/G (silvestre), G/C (heterocigoto mutado) y C/C (mutado), que parecen afectar a la transcripción de la citoquina. El genotipo G/C presenta la prevalencia más elevada en la mayoría de estudios poblacionales realizados hasta el momento (Fig. 1). El genotipo CC, normalmente el de menor incidencia, ha sido relacionado con una menor expresión del gen y con niveles menores de IL-6 circulante. Otros estudios, han relacionado al alelo G con una mayor transcripción del gen y con una mayor producción de IL-6 (16).

La distribución alélica del polimorfismo -174 G/C del gen de la IL-6 parece estar influida por el origen étnico y la distribución geográfica. Por un lado, se puede observar una distribución alélica diferente entre la raza blanca y la afroamericana. El genotipo GG en americanos nativos y caucásicos, ha sido asociado a DT2, mientras un estudio sueco y otro de población franco-canadiense han relacionado al alelo C con índices de obesidad. En la población española, se ha asociado al alelo G con hiperglucemia, con una disminución en la sensibilidad a la insulina y con alteraciones lipídicas.

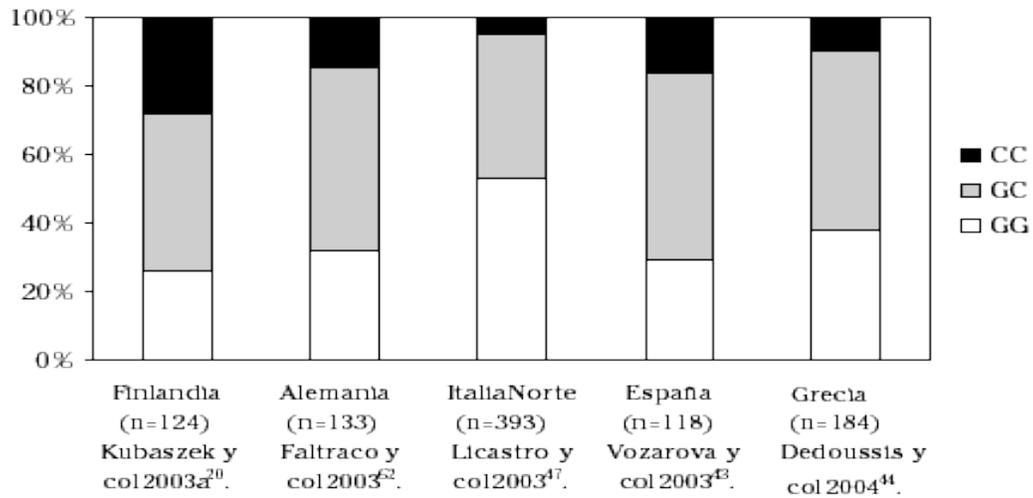


Figura 1. Distribución genotípica del polimorfismo -174 G/C en distintos países europeos, que muestra que el genotipo GC es el de mayor frecuencia, mientras que el CC, parece acompañarse de más alteraciones metabólicas, es el que aparece en menor frecuencia.

## JUSTIFICACIÓN

La periodontitis es una enfermedad infecciosa en los tejidos que rodean y soportan los dientes. Su etiología es multifactorial e involucra además del factor microbiano, factores genéticos y hábitos del paciente. Aunque los microorganismos son los principales iniciadores de esta enfermedad no son suficientes para el establecimiento y pérdida de soporte óseo, tanto las características del huésped como el componente genético van a contribuir para determinar la apariencia clínica o fenotipo de esta patología.

El papel de las citoquinas en la enfermedad periodontal ha sido el objetivo de muchos estudios, particularmente la IL-6 debido a su gran actividad proinflamatoria.

La variación genética en estas citoquinas puede influenciar los resultados clínicos, susceptibilidad y progresión de esta enfermedad. Muchos estudios han investigado el polimorfismo genético de las citoquinas como potenciales marcadores genéticos para el desarrollo de periodontitis.

La presencia de estos polimorfismos no causa la enfermedad, pero puede exacerbar el proceso al aumentar la respuesta inflamatoria en presencia de placa dentobacteriana. La prevalencia de estos polimorfismos ha sido relacionada con la severidad de la enfermedad periodontal y varía entre las diferentes poblaciones

En la literatura científica hay evidencia disponible donde relacionan la presencia de estos polimorfismos con el aumento de la severidad de enfermedad periodontal, sin embargo, no existe una conclusión definitiva que explique que la presencia de polimorfismos sea un factor de riesgo genético para el desarrollo de la enfermedad periodontal. Los estudios realizados hasta la fecha difieren en el origen étnico poblacional y tamaño de muestra, por lo tanto no se pueden extrapolar los resultados en todas las poblaciones.

Si se detecta la presencia del polimorfismo IL 6 -174 G/C en pacientes de nuestra población, permitiría enfocar estrategias hacia la prevención de dichas enfermedades, de acuerdo a la predisposición genética de cada individuo. Además aumentaría el sustento científico para este polimorfismo en particular en cuanto a patologías orales.

## HIPÓTESIS

La frecuencia del polimorfismo IL-6 -174 G/C es diferente en pacientes con periodontitis crónica en comparación con sujetos sanos.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación del polimorfismo IL 6 -174 G/C a periodontitis crónica en usuarios de la clínica de periodoncia

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Estimar la frecuencia genotípica del polimorfismo IL-6 -174 G/C en pacientes con periodontitis crónica
2. Estimar la frecuencia genotípica del polimorfismo IL-6 -174 G/C en sujetos sanos.
3. Calcular la frecuencia alélica del polimorfismo IL-6 -174 G/C en ambos grupos
4. Determinar la asociación del polimorfismo IL-6 -174 G/C a periodontitis crónica

## MATERIAL Y MÉTODOS.

### DISEÑO DE ESTUDIO

El estudio fue de tipo descriptivo transversal-prospectivo de casos y controles.

## VARIABLES Y ANALISIS ESTADÍSTICO

### 1. Presencia del polimorfismo IL-6 -174G/C:

Genotipo G/G: homocigoto silvestre, es el genotipo que presenta la mayoría de la población

Genotipo G/C: heterocigoto mutado, uno de los alelos se encuentra mutado

Genotipo C/C: homocigoto mutado, es el que presenta la minoría de la población

2. Periodontitis crónica: Enfermedad bucal que presenta infección bacteriana en los tejidos periodontales provocando una inflamación crónica y ocasionando la pérdida de inserción, bolsas periodontales, destrucción ósea y movilidad dental.

3. Pacientes sanos, sujetos que no manifiestan enfermedad periodontal ni sistémica

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

### 1. UNIVERSO

Pacientes que acudieron a la Facultad de Odontología de la U.A.D.Y. en el período comprendido entre mayo 2017 y marzo del 2018.

### 2. MUESTRA.

Pacientes de 25 a 65 años que acudieron al programa de especialización en periodoncia de la Facultad de Odontología de la U.A.D.Y. y presentaban periodontitis crónica en el período comprendido entre mayo de 2017 y marzo del 2018.

### 3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA CASOS

3.1. Pacientes de entre 25 y 65 años de edad, que presenten periodontitis crónica.

3.2. Ambos sexos

3.4. No emparentados.

3.5 Que acepten participar en el estudio, con consentimiento por escrito.

#### 4. CRITERIOS DE INCLUSION PARA CONTROLES

4.1 Personas de entre 25 y 65 años de edad que tengan condición periodontalmente sano

4.2 Ambos sexos

4.3 No emparentados

4.4 Que acepten participar en el estudio, con consentimiento por escrito

#### 4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA CASOS Y CONTROLES

4.1. Pacientes que presenten otros compromisos sistémicos relacionados al polimorfismo (diabetes, enfermedades autoinmunes, enfermedades renales)

4.2. Enfermedades gingivales activas.

4.3 Pacientes con tratamiento previo de antibióticos en los últimos 3 meses.

4.4. Pacientes con tratamiento periodontal en el último año.

4.5. Estar embarazada o en lactancia.

#### 5. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN PARA CASOS Y CONTROLES

5.1. Pacientes en los cuales se obtengan muestras pequeñas de sangre o de la cual no se obtenga DNA de buena calidad.

#### METODOLOGÍA.

El trabajo se realizó en la clínica del programa de especialización en periodoncia de la Facultad de Odontología de la U.A.D.Y. y en el laboratorio de hematología “Dr. Hideyo Noguchi”. Se estudiaron pacientes adultos de uno u otro género, que acudieron a dicha área de la facultad, en el periodo de Enero del 2017 a Marzo del 2018.

En la clínica de admisión de la Facultad de odontología se ubicó a los pacientes que acudieron para profilaxis únicamente, es decir por demás sanos, se les ofreció participar en el estudio, y después de solicitarles el consentimiento informado, se les realizaron pruebas de gabinete para determinar la presencia o ausencia del polimorfismo

IL-6. Dichas pruebas fueron procesadas en el laboratorio de hematología del Centro de Investigaciones Regionales Hideyo Noguchi.

A todos los pacientes que acudieron a la especialización en periodoncia en el período especificado, y que presentaban signos clínicos de periodontitis, se les realizó una historia clínica, sondeo periodontal, empleando para ello una sonda de Carolina del Norte, y vaciando los datos en el periodontograma SEPA, y se tomaron radiografías periapicales (serie), para analizar los patrones de pérdida ósea en cada paciente. A los pacientes que recibieron el diagnóstico de periodontitis crónica, de acuerdo al Workshop de periodoncia de 1999 para la clasificación de enfermedades periodontales se les invitó a participar en el estudio, y tras firmar la carta de consentimiento informado, se le realizaron pruebas de gabinete para obtener muestras de ADN y por medio de PCR en tiempo real determinar la presencia del polimorfismo de la IL-6.

Los pacientes se distribuyeron en dos grupos:

Grupo 1. Pacientes con periodontitis. Crónica

Grupo 2. Pacientes periodontalmente sanos. Estos sujetos demostraron radiográficamente un nivel óseo normal (esto es una distancia < 3mm entre la cresta alveolar y la unión cemento-esmalte y la presencia de cresta alveolar en un 95% de los sitios interproximales de cada diente). Ninguno de estos pacientes presentó algún desorden sistémico que pueda afectar la condición periodontal.

Una vez clasificados los pacientes en cada grupo, se les tomó una muestra de sangre periférica obtenida por venopunción de la fosa antecubital, la cual se recolectó en tubos con EDTA. Las muestras fueron codificadas y almacenadas a 4°C.

Extracción de ADN

Las muestras de sangre obtenidas en los casos y controles fueron utilizadas para purificar DNA con el kit Dneasy blood and tissue (Qiagen) (24,25). El DNA fue utilizado para determinar el polimorfismo IL 6 -174 G/C mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCRc) utilizando sondas TaqMan (applied biosystem). El master mix utilizado fue Type-it Fast SNP probe PCR kit, TaqMan SNP assay MTO, Human SM IL-6 -174 G/C rs1800796 y agua libre de nucleasas (26).

## Protocolo de sondeo

Se midió la profundidad del surco gingival o bolsa periodontal y pérdida de inserción con una sonda periodontal de Carolina del Norte. Se sondearon todos los dientes presentes de acuerdo con el criterio clínico propuesto en el taller internacional para la clasificación de las condiciones y enfermedades periodontales en 1999 y el consenso reportado en el 5° Taller Europeo en Periodontología (6).

## Plan de procesamiento de datos y presentación de resultados.

Todos los datos de los pacientes fueron capturados en una hoja de cálculo que concentró esa información junto con los resultados obtenidos en el estudio, Estos datos se procesaron con el programa estadístico SPSS. Se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo IL-6 -174 G/C por conteo simple en todos los sujetos estudiados, tanto para casos como para controles y se analizó su distribución de acuerdo a parámetros poblacionales para el equilibrio de Hardy-Weinberg. Se determinó la asociación del polimorfismo con el riesgo para periodontitis, mediante análisis Univariados y posteriormente también un análisis bivariado (prueba de Ji cuadrada, p de Fisher y razón de momios).

## ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto fue sometido a evaluación por el comité de Bioética local correspondiente (CIR Biomédicas, Universidad Autónoma De Yucatán). Después de la apropiada evaluación y aceptación del protocolo propuesto por la instancia correspondiente, se procedió con la recolección de la muestra propuesta con anterioridad.

Todos los individuos fueron invitados a participar en el presente estudio, se les solicitó la firma de su consentimiento libre e informado, garantizándoles anonimato y confidencialidad, así como la seguridad, en caso de no aceptar participar, de que seguirían recibiendo la atención sin cambio alguno, de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su versión adoptada en la LII Asamblea General de Edimburgo del año 2000. Nota de aclaración en párrafo 29 añadido por la Asamblea Médica Mundial, Washington 2002, nota de aclaración del

párrafo 30, añadido por la Asamblea Médica Mundial, Tokio 2004. No se condicionó la atención a los pacientes en caso de no querer participar en el estudio, así como tampoco se suspendió la misma, si en algún momento decide retirarse del mismo.

## RESULTADOS

Se incluyeron 102 sujetos, que se agruparon en 52 casos y 50 controles, las características clínicas de los grupos de estudio se presentan en la tabla 1. Los datos de control de las características metabólicas fueron similares para ambos grupos.

Tabla 1. Relación de las Características clínicas en los grupos de casos y controles

N= 102	Casos PC		Controles sanos	
	Media±DE (Rangos)		Media±DE (Rangos)	
<b>Sexo</b>	M=37 (36.3%)	H=15 (14.7%)	F=29 (28.4%)	M=21 (20.6%)
<b>Edad</b>	46.71±12.15 (25-65)		30.06±13.34 (25-65)	
<b>IMC</b>	26.66±3.65 (23.31-38.45)		28.07±5.61 (18.49-44.27)	
<b>Glucosa</b>	94.55±10.15 (75-123)		95.76±14.99 (75-151)	
<b>HbA1c</b>	5.39±0.47 (4.30-6.10)		5.57±0.69 (4.00-8.30)	
<b>PI</b>	2.85±0.83* (1.70-5.60)		1.93±0.36 (1.50-3.60)	

N= número de individuos M= Mujeres H= Hombres \*DE= Desviación estándar \*PC= Periodontitis crónica \*HbA1C= Hemoglobina glicosilada \*PI= Perdida de inserción

Los resultados obtenidos muestran que en el grupo de casos 36.3% mujeres y 14.7% hombres; la edad promedio fue de 46.7 años; la pérdida de inserción ( $2.85\pm 0.83$ ); el índice de masa corporal ( $26.6\pm 3.65$ ); la glucosa ( $94.5\pm 10.1$ ); la HbA1c es de ( $5.39\pm 0.47$ ) (Tabla 1).

En el grupo de controles los resultados obtenidos fueron en la edad (28.4% mujeres y 20.6% hombres); la edad promedio ( $30.06\pm 13.3$ ); la pérdida de inserción ( $1.93\pm 0.36$ ); El índice de masa corporal ( $28.07\pm 5.61$ ), en cuanto los niveles de glucosa ( $95.76\pm 14.9$ ); y la HbA1c ( $5.57\pm 0.69$ ) (Tabla 1).

Las frecuencias genotípicas del polimorfismo -174 G/C en el grupo de casos son para un GG (silvestre) 90.4% (n= 47), GC (heterocigoto) 9.6% (n=5) y 0% (n=0) CC (mutado). En el grupo de los controles se presentó 78% (n=39) GG (silvestre), 20% (n=10) GC (heterocigoto) y 11.9% (n=1) CC (mutado) (Tabla 2).

Con respecto a las frecuencias alélicas se observó un 95.2% (n=99) en el alelo G y un 4.8% (n=5) en el alelo C en los casos y en los controles 88% (n=88) en el alelo G y 12% (n=12) en el alelo C. El alelo más prevalente fue el G, siendo homocigoto silvestre el más prevalente. El alelo c es el de menor frecuencia presentando un caso homocigoto mutado en el grupo control. (Tabla 2).

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo IL-6 -174G / C y la periodontitis crónica en nuestra población de estudio, OR para el genotipo GC: 0.414; intervalo de confianza (0.130-1.131) p (0.135); para el genotipo CC: 0.277; intervalo de confianza (0.11-6.996) p (0.436) por lo que se sugiere de más estudios, puesto que los polimorfismos varían entre razas y diferentes poblaciones.

Tabla 2. Analisis de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo IL 6 -174 G/C y su factor de riesgo asociado a la periodontitis crónica.

<b>IL-6 -174 G/C</b>			
	Casos		Controles
	n=52		n=50
<b>Frecuencias alélicas</b>			
<b>G</b>	0.95		0.88
<b>C</b>	0.05		0.12
<b>Frecuencias Genotípicas</b>			
<b>%dentro del grupo</b>			
<b>GG</b>	47		39
	90.4%		78%
<b>GC</b>	5		10
	9.6%		20%
<b>CC</b>	0		1
	0%		2%
	OR	(IC 95%)	p
<b>GG</b>	Referencia		
<b>GC</b>	0.414	(0.130-1.131)	0.135
<b>CC</b>	0.277	(0.11-6.996)	0.436

GG (silvestre), GC (heterocigoto); CC (mutado); OR odds ratio

## DISCUSIÓN

Según lo revelado por un gran conjunto de estudios, las asociaciones entre polimorfismos genéticos y ciertas enfermedades varían en diferentes regiones geográficas y grupos étnicos (30).

El polimorfismo IL6 -174 G/C se ha relacionado de manera significativa con enfermedades crónicas inflamatorias, autoinmunes y metabólicas. Los resultados de este estudio muestran que el polimorfismo no tiene una relación directa con la periodontitis crónica en nuestra población yucateca; a diferencia en la población Hindú, que se relaciona con la diabetes mellitus siendo el alelo G el de riesgo (31).

La mayoría de los estudios muestran que la población que porta el alelo G en el polimorfismo IL-6 -174G / C tiene un nivel de IL-6 más alto que el genotipo CC. El alelo G puede promover la respuesta inflamatoria (41-44).

Los resultados muestran que la edad influye en la periodontitis crónica, siendo los sujetos con mayor edad los afectados por esta enfermedad inflamatoria iniciada por principio por los agentes patógenos del biofilm subgingival similar a los estudios de Nibali et al (2011) que proponen una asociación positiva entre el genotipo IL-6 -174 GG y la presencia de *A. actinomycetemcomitans* y *Capnocytophaga sputigena* en el biofilm subgingival (40). Los estudios realizados por Raunio et al. (2007) y D'Aiuto et al. (2012) ambos demostraron los vínculos entre el polimorfismo IL-6 -174 y la presencia de IL-6 en pacientes con periodontitis severa (41).

Shao et al.(2009), realizó la revisión sistemática y el metanálisis basados en la asociación entre el polimorfismo y la periodontitis con IL-6 -174 G/C y demostró que el genotipo GG aumentaba el riesgo de periodontitis (45).

Un estudio en población brasileña indicó que el alelo C desempeña un rol de protección para periodontitis crónica, y el genotipo GG contribuye a la susceptibilidad de la enfermedad (46).

En el estudio no se encontró asociación entre el polimorfismo y la periodontitis crónica pudiendo influir el tamaño de nuestra muestra (n=52) y la baja frecuencia del alelo C en la población estudiada, así como la etnia; ya que los estudios demuestran que los polimorfismos se presentan de manera diferente en cada región y grupos raciales.

Según estos resultados, podemos afirmar que la presencia de polimorfismos en los genes IL-6 -174 G/C no suponen un factor de riesgo para la aparición de la enfermedad periodontal crónica en nuestra población. Walker y colaboradores (2017) obtuvieron un resultado similar estudiando a la periodontitis agresiva, dándose este en población afro-americana de la zona oeste de Carolina del Norte.

Pociot y colaboradores (1992) ya habían encontrado resultados similares a los nuestros, determinaron que la severidad de la enfermedad periodontal era la misma tanto para individuos con genotipo GC como para individuos con genotipo GG

## CONCLUSIÓN

El estudio de los polimorfismos genéticos va en aumento. A partir de los datos generados del estudio de los polimorfismos se han logrado entender parcialmente los mecanismos de susceptibilidad a ciertas enfermedades. Con el desarrollo de nuevas metodologías a nivel de ADN y celular, se espera que los estudios de asociación aceleren el entendimiento de enfermedades relacionadas con ciertos genes, y establecer la relevancia de un polimorfismo en el contexto funcional. En los últimos años se están desarrollando nuevas metodologías para identificar los polimorfismos funcionales que afecten o regulen la expresión genética. Por otra parte, es necesario estudiar el papel del medio ambiente y su influencia en los polimorfismos genéticos. En este contexto, se han demostrado asociaciones de cierto gen con una enfermedad, que son potencializados dependiendo de algunas condiciones ambientales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. SIVEPAD. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Patologías Bucales. 2012; Disponible de: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig\\_epid\\_manuales/20\\_2012\\_Manual\\_PatBucal\\_vFinal.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/20_2012_Manual_PatBucal_vFinal.pdf)
2. Lindhe J. Periodontología clínica e implantología oral. 4a. ed. Buenos aires: Panamericana; 2005.
3. Michael G. Newman, Henry H. Takei, Perry R. Klokkevold, Fermin A. Carranza. Clinical periodontology. 11a. Ed. Clasificación de enfermedades y lesiones que afectan al periodoncio. Amolaca ;2014
4. Gómez M, Campos A. Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodenetal: 3ª Edición, México:Panamericana; 2009
5. American Academy of Periodontology. Diagnosis of Periodontal Diseases. Science J Periodontol 2003; 74(1), 1237-1247.
6. Armitage, G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditons. Anual of periodontology. 1999; 4:1: 1-6
7. Nagarajan R, Miller CS, Dawsson D III, Al-Sabbagh M, Ebesole JL. Crosstalk between clinical nd host-response parameters of periodontitis in smokers. K 2016; Periodont Res
8. Jiang,H. Su, Y. Xiong, X. Harville, E. Wu, H. Qian, X Prevalence and risk factors of periodontal disease among pre-conception Chinese woman. Repoductive Health 2016; 13:141
9. Ojehanon. P, Ehizele. A. Periodontal conditions seen in a group of nigerian older adult patients. J Interdiscip Dentistry 2016; 6:121-7.
10. Lozano E., Reza O., Urtiz N. Polimorfismos genéticos asociados a diabetes mellitus tipo 2. Rev Mex ciencias farmacéuticas. 2010; Vol. 41 no. 4.

11. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: A two-way relationship. *Diabetologia*. 2012; 55: 21–31
12. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol*. 2013; 84(4 Suppl):S113–34.
13. Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *J Clin Periodontol* 1993; 10: 257-265.
14. Nieminen A, Asikainen S, Torkko H, Kari K, Uitto V, Saxen L. Value of some laboratory and clinical measurements in the treatment plan for advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 572-581.
15. Neminem A, Siren E, Wolf Jk, Askainen S. Prognostic criteria for the efficiency of non-surgical periodontal therapy in advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 153-161.
16. Kornman Giovine. Genetic variations in cytokine expression A risk for severity of adult periodontitis. *Annals of Periodontology*. 1998; 3 (1): 327- 337.
17. Carrillo de Albornoz Sainz A, García Kass A, Bascones Martínez A. Papel de la IL-6 y TNF-  $\alpha$  en la enfermedad periodonta I. *Av Periodon Implantol*. 2006; 18, 2: 83-89.
18. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleuquin 6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-9.
19. Bertazzolo N, Punzi L, Stefani MP et al. Interrelationships between IL-1, IL-6 and IL-8 in synovial fluid of various arthropaties. *Agents Actions* 1994;41:90-2.
20. Houssiau FA, Devogelaer J, Van Damme J, Nagant de Deuxchaisnes C, Van Snick J. Interleuquin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthirides. *Arthritis Rheum* 1988;3:784-8.

21. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PME. Elevation of systemic markers to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000;71:1528-34.
22. Abbas AK, Lichtman AH: *inmunología celular y molecular*. 5ª ed. España: Elsevier, 2004; 243-273.
23. Dongari-Bagtzoglou AI, Ebersole JL. Increased presence of IL-6 and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis. *J Periodontol* 1998;69:899-910.
24. Giannoupoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 2003; 30:14553.
25. Márquez J, Sabán J y Rey D. 2009, 'Importancia de la genética en la enfermedad cardiovascular', En J Sabán (Coord.), *Control global del riesgo cardiometabolico: La disfunción endotelial como diana preferencial*, volumen 1 Bases fisiopatológicas, clínicas, diagnosticas de los factores de riesgo cardiovascular, Patogenia de los órganos Diana, España, Madrid, pp 232.
26. Checa, MA. 2007, 'Polimorfismos genéticos: importancia y aplicaciones'. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, vol. 20, no.3, pp. 213-221.
27. Rego-Pérez I, Fernández-Moreno M, Carreira-García V y Blanco F., 'Polimorfismos genéticos y farmacogenética en la artirtis reumatoide'. *Reumatologia Clinica*, 2009; vol. 5, no. 6, pp. 268-279, consultado: 14 de Marzo 2015, Doi:10.1016/j.reuma.2008.12.001
28. Mirza S, Hossain M, Mathews C, Martinez P, Pino P, Gay JL, Rentfro A, McCormick JB y Fisher-Hoch SP. 2012, 'Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: A cross-sectional study', *Cytokine*, Vol. 57, pp. 136-142. doi:10.1016/j.cyto.2011.09.029
29. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, y Ranganathan G. 2001, 'Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin

resistance', American Journal of Physiology and Endocrinology Metabolism, vol. 208, pp. E745-E71.

30. Vignal A, Milan D, Magali S y Eggen E 2002, 'A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics', Genetic Selection Evolution, vol. 34, pp. 275-305, consultado 11 Abrila 2015, Doi: 10.1051/gse:2002009

31. Saxena M, Agrawal CG, Sricvstava N y Banerjee M. 2012, 'interleukin-6 (IL-6)-597 A/G (rs1800797) & -174 G/C (rs1800795) gene polymorphisms in type 2 diabetes', Indian J Med Res, vol 140, pp. 60-68

32. Kubaszek A, Pihlajamaki J, Komarovski V, Lindi V, Lindstrom J, Eriksson J, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M y Laakso M. 2003, Promoter Polymorphisms of the TNF-ALFA (G-308A) and IL-6 (C31 174G) Genes Predict the Conversion From Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes, Diabetes, vol.52, pp. 1872-1876.

33. Bouhaha R, Baroudi T, Ennafaa H, Vaillant E, Abid H, Sassi R, Vatin V, Froguel P, Benammar-el Gaiied A, Meyre D, Vaxillaire M. 2010, 'tudy of TNF -308G/A and IL6 - 174G/C polymorphisms in type 2 diabetes and obesity risk in the Tunisian population', Clinical Biochemistry, Vol. 43, pp. 549-552. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.01.008

34. Kristiansen OP y Mandrup-Poulsen T. 2005, 'Interleukin-6 and Diabetes: The Good, the Bad, or the Indifferent?', Diabetes, Vol. 54, Sup. 2, pp. S114-S124.

35. Papaoikonomou S, Tentolouris N, Tousoulis D, Papadodiannis d, mILIOU a, Papageorgiou N, Hatzis G y Stefanadis C. 2013, 'The association of the 174G N C polymorphism of interleukin 6 gene with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus', Journal of Diabetes and Its Complications, Vol. 27, pp. 576-579. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.06.006>

36. Karadeniz M, Erdogan M, Bedeli A y Yilmaz C. 2014, 'Association of Interleukin-6 -174 G > C Promoter Polymorphism with Increased Risk of Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Diabetic Nephropathy in Turkey', Genetic testing and molecular biomarkers, Vol. 18, no.1, pp. 62-65. doi: 10.1089/gtmb.2013.0357

37. Nakayama T, Soma M, Rahmutula D. Isolation of the 5' flanking of genes thermal asymmetric interlaced polymerase chain reaction. *Med Sci Monit.* 2001;7:345-9.
38. S. Matsui and Y. Ogata, "Effect of miR-223 on expression of IL1beta and IL-6 in human gingival fibroblasts," *Journal of Oral Science*, vol.58, no.1, pp.101–108, 2016. [43]
39. L. Nibali, S. Fedele, F. D' Aiuto, and N. Donos, "Interleukin-6 in oral diseases: a review," *Oral Diseases*, vol.18, no.3, pp.236–243, 2012.
40. L. Nibali, I. Madden, F. Franch Chillida, L. J. A. Heitz-Mayfield, P. M. Brett, and N. Donos, "IL6 -174 genotype associated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in Indians," *Oral Diseases*, vol.17, no.2, pp.232–237, 2011.
41. T. Raunio, M. Nixdorf, M. Knuuttila, R. Karttunen, O. Vainio, and T. Tervonen, "The extent of periodontal disease and the IL6 -174 genotype as determinants of serum IL-6 level," *Journal of Clinical Periodontology*, vol.34, no.12, pp.1025–1030, 2007
42. Y. Komatsu, H. Tai, J. C. Galicia et al., "Interleukin-6 (IL-6)—373 A>T allele is associated with reduced susceptibility to chronic periodontitis in Japanese subjects and decreased serum IL-6 level," *Tissue Antigens*, vol.65, no.1, pp.110–114, 2005.
43. G. G. Song, S. J. Choi, J. D. Ji, and Y. H. Lee, "Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  promoter-308A/G, -238A/G, interleukin-6-174G/C and -572G/C polymorphisms and periodontal disease: a meta-analysis," *Molecular Biology Reports*, vol.40, no.8, pp.5191–5203, 2013.
44. F. Gabriela Teixeira, S. A. Mendonca, K. Menezes Oliveira et al., "Interleukin-6c.-174G>C polymorphism and periodontitis in a Brazilian population," *Molecular Biology International*, vol. 2014.
45. M.-Y. Shao, P. Huang, R. Cheng, and T. Hu, "Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis," *Journal of Zhejiang University Science B*, vol. 10, no.12, pp.920–927, 2009

46. G. G. Song, S. J. Choi, J. D. Ji, and Y. H. Lee, "Association between tumor necrosis factor- $\alpha$ promoter-308A/G,-238A/G, interleukin-6-174 G/C and -572 G/C polymorphisms and periodontal disease: a meta-analysis," *Molecular Biology Reports*, vol.40,no.8,pp.5191–5203,2013. [21] F.
47. Walker SJ, Van Dyke TE, Rich S, Kornman KS, di Giovine FS, Hart TC. Genetic polymorphisms of the IL-1A and IL-1B genes in African American LJP patients and an African-American control population. *J Periodontol* 2000; 71: 723-728
48. Pociot F, Molving J, Wogensen L. A Taq1 polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992;22: 396-402

ANEXO 1:

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE YUCATÁN  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
PERIODONCIA



Fecha: \_\_\_\_\_

Estimado Paciente:

Por este medio se le invita a participar en la investigación denominada: “Detección del polimorfismo IL6 -174 G/C en pacientes con periodontitis crónica”. En caso de aceptar deberá firmar esta hoja como consentimiento de su participación, la cual consiste en proporcionar una muestra sanguínea para la detección en laboratorio, del polimorfismo IL6 -174 G/C La muestra es gratuita y no recibirá pago alguno por ella.

Este estudio no representa peligro para su salud y en caso de no aceptar participar, no modificará en absoluto la calidad de su atención.

Los resultados de dicho estudio son completamente anónimos y servirán para ampliar los conocimientos acerca de este polimorfismo y las enfermedades relacionadas a él. Con el fin de brindarles mayor información de todo lo relacionado al tema. De antemano agradezco su cooperación y me pongo a su disposición.

Nombre y firma de autorización:

\_\_\_\_\_

Nombre y firma del responsable:

\_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo: \_\_\_\_\_

ANEXO 2:

**MANDIBLE** Chart #: \_\_\_\_\_

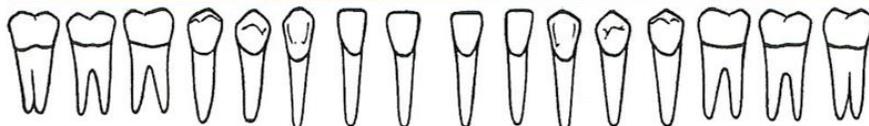
48 47 46 45 44					MOBILITY (0-3) 43 42 41 31 32 33					34 35 36 37 38					Date

RECESSION

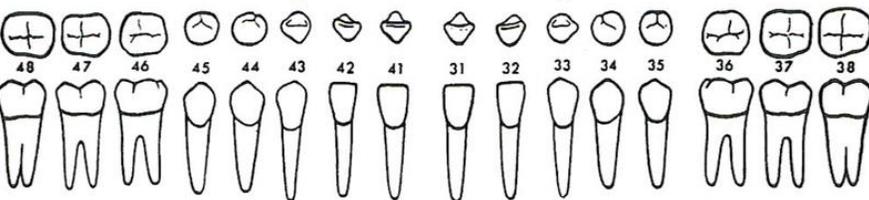

BLEEDING ON PROBING


PROBING DEPTH

48 47 46 45 44					43 42 41 31 32 33					34 35 36 37 38					Date



L  
I  
N  
G  
U  
A  
L



F  
A  
C  
I  
A  
L

PROBING DEPTH

48 47 46 45 44					43 42 41 31 32 33					34 35 36 37 38					Date

BLEEDING ON PROBING


RECESSION


AMOUNT OF ATTACHED GINGIVA


Date:	Signature: