



Revisión
Bibliográfica



Piñas Caballero, Laura
Odontóloga. Clínica Eduardo
Anitua, Vitoria.

Pérez Aguilar, Mariano
D.U.E., instrumentista cirugía
maxilofacial, Guadalajara.

Caballín García, Armando
Odontólogo. Práctica Privada
Madrid. Profesor Odontología
Legal y Forense, URJC
(Alcorcón), Madrid.

Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:

C/ Júpiter, 7. Urb. Las Villas
19162 Pioz (Guadalajara)

Fecha de recepción: 3 de mayo de 2012.
Fecha de aceptación para su publicación:
24 de mayo de 2012.

POLIMORFISMOS DE LA INTERLEUKINA 1 (IL-1) EN LA PERIODONTITIS: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Piñas Caballero, L.; Pérez Aguilar, M.; Caballín García, A. Polimorfismos de la Interleukina 1 (IL-1) en la periodontitis: revisión de la literatura. Cient. Dent. 2012; 9; 2: 00-00.

RESUMEN

Introducción

El objetivo principal de la revisión fue determinar la asociación entre los polimorfismos de la interleukina 1 (IL-1) y la posible repercusión de los mismos en la severidad de la enfermedad periodontal.

Material y método

Se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y estudios longitudinales publicados desde 1990 hasta el año 2011 sobre los polimorfismos de la IL-1 en las bases de datos: PubMed, EMBASE y Cochrane.

Resultados

De los artículos revisados que tratan de establecer correlación entre los polimorfismos de la IL-1 y la enfermedad periodontal, 24 fueron estudios longitudinales y 1 un estudio retrospectivo. De los 25 estudios, 9 establecen relación entre diferentes variables clínicas y los polimorfismos de la IL-1. Los 16 restantes intentan relacionar la presencia de ciertos polimorfismos de la IL-1 con la presencia y/o ausencia de periodontitis.

Discusión

Existe una relación demostrada entre los polimorfismos de la IL-1 y la severidad de la enfermedad periodontal constada en numerosos estudios por el empeoramiento de las variables clínicas. En cuanto a la repercusión del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre los pacientes IL-1 positivos no parece existir una gran diferencia de evolución comparado con los sujetos IL-1 negativos, ni tampoco en la pérdida ósea a largo plazo. La repercusión sobre la influencia de los polimorfismos de la IL-1 en la flora

INTERLEUKIN 1 (IL-1) POLYMORPHISMS IN PERIODONTITIS: REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT

Introduction

The principal aim of the review was to determine the association between interleukin 1 (IL-1) and periodontitis, and the possible repercussions of the same for the severity of periodontal disease.

Material and method

A bibliographic search was conducted, looking for systematic reviews and longitudinal studies published between 1990 and 2011 into IL-1 polymorphisms, in the following databases: PubMed, EMBASE and Cochrane.

Results

Of the articles reviewed that sought to establish a correlation between IL-1 polymorphisms and periodontal disease, 24 were longitudinal studies and 1 was a retrospective study. Of the 25 studies, 9 established a relationship between different clinical variables and the IL-1 polymorphisms. The remaining 16 sought to relate the presence of certain polymorphisms to IL-1 with the presence and/or absence of periodontitis.

Discussion

There is a demonstrated relationship between IL-1 polymorphisms and the severity of the periodontal disease, recorded in numerous studies as the worsening of the clinical variables. In terms of the repercussion of non-surgical periodontal treatment in IL-1

bacteriana es un tema sobre el que no existe demasiada evidencia científica aún.

Conclusiones

Existe una relación avalada por varios estudios que demuestra que los polimorfismos de la IL-1 se encuentran asociados con la periodontitis crónica, sobre todo los IL-1B. Hay una cierta controversia en los estudios revisados acerca de si la asociación de estos polimorfismos con otros factores de riesgo reconocidos para la enfermedad periodontal como el tabaco podrían agravar o desencadenar de forma más precoz la periodontitis crónica. En la periodontitis agresiva en cambio, no existen apenas evidencias de que los polimorfismos de la IL-1 jueguen un papel importante y los pocos que existen muestran una mayor asociación con el polimorfismo IL-1 A.

PALABRAS CLAVE

Polimorfismo; IL-1; Enfermedad periodontal.

positive patients, there does not seem to be a great difference in evolution, or long term bone loss, compared to IL-1 negative subjects. The repercussions of the influence of IL-1 polymorphisms on bacterial flora is an issue about which there is, as yet, not much scientific evidence.

Conclusions

There is a relationship, backed up by a number of studies that demonstrate that IL-1 polymorphisms, particularly IL-B, are associated with chronic periodontitis. There is some controversy in the studies reviewed as to the association of these polymorphisms with other factors recognised as risk factors for periodontal disease, such as tobacco which could aggravate or act as a trigger for the earlier onset of chronic periodontitis. On the other hand, in aggressive periodontitis there is hardly any evidence that IL-1 polymorphisms play an important role. What little evidence there is indicates that there is a greater association with the polymorphism IL-1 A.

KEY WORDS

Polymorphism; IL-1; Periodontal disease.

Todos estos trabajos, y algunos posteriores apuntan al hecho de que las características del huésped están involucradas en definir un patrón de susceptibilidad que sufrirá al mismo tiempo modificaciones en las características típicas de la enfermedad como son la inflamación o la respuesta inmunológica a través de los factores ambientales y características propias del paciente. Los principales factores ambientales que pueden generar variaciones en el desarrollo y severidad de la enfermedad son: nutrición y estatus socioeconómico^{8,9,10}.

Los principales factores dependientes del paciente son: enfermedades sistémicas con repercusión periodontal como la diabetes, hábito tabáquico y estrés psicosocial^{1,8,9}.

Por estas razones, la periodontitis es considerada como una enfermedad compleja cuyo fenotipo es determinado por los rasgos genéticos con una gran influencia de los factores ambientales y etiológicos⁸. Los factores genéticos tendrían una función modificadora específica junto a los agentes etiológicos primarios (bacterias periodontopáticas) y los factores moderadores del medio ambiente, cuya interacción conduciría a la manifestación clínica de la salud/enfermedad del periodonto^{8,9,10}.

Periodontitis: clasificación

Según los criterios establecidos por la clasificación periodontal de la Workshop Internacional 1999, la periodontitis puede clasificarse en agresiva y crónica. Posteriormente cada uno de estos tipos de periodontitis se subdivide en localizada o generalizada en función de la afectación. En esta misma clasificación se definen los criterios diagnósticos para cada una de las dos entidades que se detallan a continuación:

Periodontitis agresiva:

Existen una serie de características primarias o comunes, que deben darse en todos los pacientes para que sea diagnosticada una periodontitis agresiva. Estas características son las siguientes:

- Los pacientes, excepto por la presencia de periodontitis, están clínicamente sanos.
- Rápida pérdida de inserción y rápida destrucción de hueso.
- Agregación familiar.

Además de estas características comunes para la periodontitis agresiva en general, existen características particulares para cada uno de sus dos tipos:

– Periodontitis agresiva localizada:

- Comienzo circumpuberal.
- Localizada en primeros molares/incisivos, con pérdida de inserción interproximal en al menos dos dientes permanentes, uno de los cuales es un primer molar, y que afecta a no más de otros dos dientes, aparte de los primeros molares e incisivos.
- Se asocia frecuentemente con *A. actinomycetemcomitans* y con deficiencias en la función neutrófila.

– Periodontitis agresiva generalizada:

- Normalmente afecta a sujetos por debajo de los 30 años, pero pueden ser mayores.
- Pérdida de inserción interproximal generalizada que afecta como mínimo a tres dientes permanentes además de los primeros molares e incisivos.
- Se asocia frecuentemente con *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis*.
- Se asocia frecuentemente con deficiencias en la función neutrófila.
- Se asocia frecuentemente con una baja respuesta de anticuerpos séricos contra los patógenos
- Forma de pérdida de inserción y de hueso de naturaleza episódica.

Periodontitis crónica:

La periodontitis crónica se diferencia de la agresiva fundamentalmente en la evolución. El curso clínico es mucho más lento y la afectación suele ser desigual, afectándose distintos grupos dentarios de forma no ordenada.

La periodontitis crónica se clasificará a su vez en localizada y generalizada en función a las zonas afectadas y en leve, moderada y severa en función de la intensidad.

– Localizada/Generalizada:

- Localizada cuando la afectación es de menos del 30%.
- Generalizada cuando la afectación es de más del 30%.

– Gravedad:

- Leve: pérdida de inserción clínica 1-2 mm.
- Moderada: pérdida de inserción clínica de 3-4 mm.
- Severa: pérdida de inserción mayor o igual a 5 mm.

Bases de la transmisión genética de las enfermedades

Tradicionalmente se han dividido las enfermedades con base genética en dos grupos: transmisión simple o herencia mendeliana y transmisión compleja, en función a la forma en que los genes contribuyen a la transmisión de la enfermedad¹⁰.

La herencia simple o mendeliana es aquella que se transmite de forma monofactorial, siendo generalmente un locus de un gen el determinante del fenotipo que da lugar a la patología sin mediación de agentes externos. Esta transmisión se realiza de forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, siendo la prevalencia de estos procesos mendelianos muy baja 0,1%¹⁰. Un ejemplo de patología dental que se transmite mediante herencia mendeliana es la amelogenesis imperfecta¹⁰.

La herencia compleja es mucho más prevalente, representando aproximadamente un 1% en el total de la población. Este tipo de transmisión es el resultado de la interacción de múltiples y diferentes loci en distintos genes, jugando los factores ambientales un papel importante en el desarrollo de la patología precipitando la aparición o modificando el curso de forma sustancial⁹. Un ejemplo de patología dental que se transmite mediante este tipo de herencia es la periodontitis^{8,10}.

Métodos de análisis para identificar la base genética de una enfermedad

Los genetistas utilizan diferentes métodos para demostrar las bases genéticas de una patología. Algunos de ellos realizan una identificación muy general mientras que otros facilitan la identificación precisa de ciertas variantes genéticas que causan o contribuyen al desarrollo de la patología¹⁰.

Los métodos de análisis genéticos más utilizados en la actualidad son los siguientes:

• Agregación familiar:

Cuando en una misma familia aparecen varios casos de una enfermedad y este patrón de herencia familiar se repite en varias familias de forma similar puede considerarse que existe una agregación familiar. Esta forma de análisis genético únicamente indica una posible transmisión para posteriormente realizar estudios en mayor profundidad sobre el tema, siendo por lo tanto un primer paso de screening para algunas patologías¹⁰.

• Estudios en gemelos:

Los gemelos homocigóticos son una gran herramienta para

realizar este tipo de estudios, al portar la misma carga genética y complementarlos con la afectación de los factores ambientales a la susceptibilidad genética individual cuando estos gemelos son sometidos a la influencia de factores ambientales diferentes¹⁰.

• Análisis de segregación:

Los genes son transmitidos de padres a hijos de forma predecible mediante las leyes de Mendel. Los estudios de análisis de segregación analizan los modelos de transmisión basados en estas leyes e identifican las rutas predecibles para diferentes patologías sin intentar encontrar el gen o genes causantes¹⁰.

• Estudios de "Linkage" genético:

Los estudios genéticos de Linkage se utilizan para conseguir determinar localizaciones cromosómicas concretas. Se basan en el hecho de que algunas localizaciones se transmiten del mismo modo generación tras generación. Los genetistas pueden aplicar análisis cuantitativos que les permiten fabricar un mapa cromosómico donde lograr identificar posiciones que serán utilizadas como primer paso para estudiar un gen determinado y las posibles mutaciones sobre ese gen que propiciarán la aparición de una patología¹⁰.

• Estudios de asociación:

Cuando la transmisión genética de una enfermedad se realiza de forma compleja encontrándose múltiples genes asociados influenciados por factores ambientales de forma importante es muy difícil poder aislar un gen específico responsable. Para este tipo de patologías, como por ejemplo la periodontitis, los estudios de linkage no son muy efectivos.

Los estudios de asociación buscan coincidencias genéticas en dos grupos: estudios de población determinada con la patología estudiada y estudios de coincidencia en familias donde la enfermedad tiene una elevada incidencia¹⁰.

Polimorfismo genético Vs. Mutación

Las diferentes formas de un gen se definen como variantes alélicas o alelos. Cuando un alelo específico alcanza una frecuencia de al menos un 1% en la población general se le considera un "polimorfismo genético". En cambio, cuando la variación del alelo es muy poco frecuente y no está presente en varios individuos se denomina "mutación". Las mutaciones son consideradas variaciones alélicas anormales que generan variaciones en el fenotipo. Los polimorfismos en cambio son considerados variaciones normales de la población que pueden dar lugar o no a variaciones en el fenotipo. Generalmente, los polimorfismos participan en el desarrollo de la patología pero no existe una relación de causalidad directa, es decir no hay una relación clara entre la presencia del alelo polimórfico y el desarrollo de la enfermedad, aunque si predispone a ella en muchas ocasiones¹¹.

La forma más frecuente de mutación que da origen a los poli-

morfismos es mediante la sustitución de un nucleótido en la transmisión en el par guanina-citosina o en el par adenina-tiamina. Estos cambios se denominan "polimorfismos de un único nucleótido"¹². Este tipo de polimorfismos pueden no tener ningún tipo de repercusión o una gran repercusión orgánica en función del punto del gen en el que se produzca la sustitución¹¹.

El segundo grupo de polimorfismos genéticos son los que se producen por inserciones o deleciones. Se generan cuando un par simple de nucleótidos es insertado en lugar erróneo o eliminado (delección). La forma más frecuente es la repetición de nucleótidos, lo que se conoce con el nombre de "mini-satélites". Suelen consistir en la repetición de 2,3 o 4 nucleótidos en un número variable de ocasiones^{11,12}.

Principales polimorfismos asociados con la enfermedad periodontal

Son muchos los estudios que correlacionan diferentes polimorfismos de distintas citokinas con la enfermedad periodontal. La mayoría de ellos se centran en la IL-1, por ser la interleukina que ha demostrado tener una mayor importancia en cuanto a predisposición genética a desarrollar la enfermedad. Dentro de los estudios sobre los polimorfismos de la IL-1, encontramos una relación con mayor frecuencia para la periodontitis crónica que para la agresiva⁹⁻¹³.

La interleukina 1 (IL-1) es un potente agente antiinflamatorio liberado por los macrófagos, plaquetas y células endoteliales. El gen que codifica esta citokina se encuentra asignado al cromosoma 2q13-21. El papel de esta interleukina ha sido objeto de numerosas investigaciones debido principalmente a que las fases activas de la enfermedad periodontal producen un aumento de los niveles de IL-1A y de IL-1B. La interleukina más predominante en los tejidos periodontales es la IL-1B y debido a sus múltiples propiedades proinflamatorias tiene un papel especialmente relevante en la patogénesis de esta enfermedad⁸.

Conocer si un paciente presenta polimorfismos de la IL-1 relacionados con la enfermedad periodontal nos aporta mucha información sobre la posibilidad de padecer una periodontitis ya que existe una fuerte asociación entre estos polimorfismos y la enfermedad periodontal. La presencia de estos polimorfismos nos orientará sobre la susceptibilidad del individuo aunque esta predisposición se ve modulada por numerosos factores ambientales y dependientes del paciente como hemos descrito anteriormente. La determinación de la presencia de estos polimorfismos la podemos objetivar mediante el test genético de susceptibilidad periodontal (PST)⁸.

Otros polimorfismos asociados con la enfermedad periodontal son los de la IL-6, IL-10, TGF-β1, TNF-α, TNF-β, Antígeno del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) para los antígenos A9, B15, A28 y DR4 y polimorfismos del receptor de la vitamina D^{8,13}.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y estudios longitudinales publicados desde 1990 hasta el año 2011 sobre los polimorfismos de la IL-1 en las bases de datos: PubMed, EMBASE y Cochrane.

Una vez recuperados los artículos, se revisaron las bibliografías de los mismos con el fin de obtener estudios adicionales que no hubiesen sido localizados mediante la búsqueda inicial.

Se diseñó una hoja de extracción de datos y los resultados fueron extraídos de cada uno de los estudios de forma individual.

RESULTADOS

De los artículos revisados que tratan de establecer correlación entre los polimorfismos de la IL-1 y la enfermedad periodontal, 24 de ellos son estudios longitudinales y 1 es un estudio retrospectivo.

De los 25 estudios, 9 establecen relación entre diferentes variables clínicas y los polimorfismos de la IL-1. Los 16 restantes intentan relacionar la presencia de ciertos polimorfismos de la IL-1 con la presencia y/o ausencia de periodontitis.

En las tablas 1 y 2 se muestran las características de cada uno de estos estudios de forma detallada.

TABLA 1. POLIMORFISMOS DE LA IL-1 Y SU CORRELACIÓN CON LAS VARIABLES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Autor	Año	País	Casos	Controles	Tipo Periodontitis	IL-1	Variables clínicas	Resultado
Komatsu et al. ¹⁴	2008	Japón	113 p.c.	108 sanos	Crónica	IL-1 (general)	Dientes remanentes, PD, CAL, BOP, pérdida ósea	• Variables clínicas peores en pacientes IL-1+ (sin significación estadística).
Yoshie et al. ⁸	2007	Japón	11 fumadores con p.c.	38 no fumadores con p.c.	Crónica	IL-A IL-B	Dientes remanentes, PD, CAL, BOP	• No diferencias significativas entre IL-1A+/IL-1B+ tras el tratamiento periodontal en las variables comparado IL-1- • En IL-1A+/IL-1B+ el BOP baseline era mayor.
Drozdik et al. ¹⁶	2006	Polonia	20 p.a.g. (IL-1+) 32 p.c.g. (IL-1+)	52 sanos	Crónica/Agresiva	IL-1A IL-1B	API, MSBI, PD, CAL	Fumar + IL-1 positivo multiplica x12 riesgo de P. crónica y x10 P. agresiva.
Kowalski et al. ¹⁷	2006	Polonia	7 IL-1+	9 IL-1-	Crónica generalizada	IL-A+B	PD, CAL, SBI, SPI, microbiología	• IL-1 ^a +B positivo: aumento de la bolsa, aumento del CAL y mayor porcentaje de bolsas de +4mm. • IL-1 ^a +B positivo: carga bacteriana más elevada excepto (Prevotella Intermedia).
Agerbaek et al. ¹⁸	2006	Suiza	151 IL-1+	170 IL-1-	Crónica/Agresiva	IL-1 (general)	Microbiología, PD,BOP	• IL-1- mayor carga bacteriana que los IL-1+, aunque la clínica en ambos era semejante.
Berdeli et al. ¹⁹	2006	Turquía	52 p.a. 51 p.c.	190 sanos	Crónica/Agresiva	IL-1 (general)	PPD,CAL,BOP,OHI	• IL-1+ y periodontitis crónica mayor sangrado en BOP. • Relación entre IL-1+ y periodontitis (aguda y crónica conjunta).

TABLA 1. POLIMORFISMOS DE LA IL-1 Y SU CORRELACIÓN CON LAS VARIABLES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL (CONT.)

Autor	Año	País	Casos	Controles	Tipo Periodontitis	IL-1	Variables clínicas	Resultado
Meisel <i>et al.</i> ²⁰	2003	Alemania	395 IL+	690 IL-	Crónica/Agresiva	IL-1A IL-1	PD,CAL,BP,OHI, dientes remanentes	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes IL-1+ fumadores mayor porcentaje de localizaciones de CAL > 4mm. • IL-1+ y tabaco mayor pérdida dentaria
Laine <i>et al.</i> ²¹	2001	Alemania	53 fumadores con p.c. 53 no fumadores con p.c.	53 sanos no fumadores	Crónica	IL-1A IL-1B	Microbiología	<ul style="list-style-type: none"> • No diferencia estadísticamente significativa entre IL+ y fumar • Relación significativa entre IL+ y periodontitis crónica
Cattabriga <i>et al.</i> ²²	2001	Italia	23 p.c. y p.a. IL-1+	37 p.c. y p.a. IL-1-	Crónica/Agresiva	IL-1 (general)	Pérdida ósea	<ul style="list-style-type: none"> • No diferencias entre IL-1 + e IL-1 - en cuanto a la pérdida ósea en pacientes tratados durante 10 años con tto perio clásico.

TABLA 2. POLIMORFISMOS DE LA IL-1 Y SU ASOCIACIÓN CON LA PERIODONTITIS

Autor	Año	País	Casos	Controles	Tipo Periodontitis	IL-1	G. Racial	Resultados
Abhijeet <i>et al.</i> ²³	2010	India	43 p.c. 54 p.a.	101 sanos	Crónica/Agresiva	IL-1A IL-1B	Indios	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación significativa entre IL-1B y p. crónica.
Gurumoorthy <i>et al.</i> ²⁴	2009	India	30 p.c.	31 sanos	Crónica	IL-1B	Indios	<ul style="list-style-type: none"> • No asociación entre IL-1B y periodontitis crónica aunque la cifra de IL-1B+ en los casos es elevada.
Guzeldemir <i>et al.</i> ²⁵	2008	Turquía	31 p.a.	31 sanos	Agresiva	IL-1A IL-1B	Caucásicos	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación significativa entre IL-1^a y periodontitis agresiva.
Fiebig <i>et al.</i> ²⁶	2008	Alemania Holanda	415 p.c. y p.a.	501 sanos alemanes 373 sanos holandeses	Crónica/Agresiva	IL-1A IL-1B	Caucásicos	<ul style="list-style-type: none"> • No asociación entre IL-1+ y p. agresiva.
Moreira <i>et al.</i> ²⁷	2007	Brasil	55 p.a. 67 p.c.	41 sanos	Crónica/Agresiva	IL-1A IL-1B	Caucásicos	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación significativa entre IL-1A en pacientes No fumadores.
Wagner <i>et al.</i> ²⁸	2007	Alemania	97 p.c.	97 sanos	Crónica	IL-1 (general)	Caucásicos	<ul style="list-style-type: none"> • No asociación polimorfismos IL-1 con P. crónica.
Agrawal <i>et al.</i> ²⁹	2006	India	30 p.c.l. 30 p.c.m. 30 p.c.g.	30 sanos	Crónica	IL-1A IL-1B IL-1A+B	Indios	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación significativa entre IL-1A+B conjunto y periodontitis crónica grave.

TABLA 2. POLIMORFISMOS DE LA IL-1 Y SU ASOCIACIÓN CON LA PERIODONTITIS (CONT.)

Autor	Año	País	Casos	Controles	Tipo Periodontitis	IL-1	G. Racial	Resultados
Sakellari <i>et al.</i> ³⁰	2006	Grecia	56 p.c. 46 p.a.	90 sanos	Crónica/Agresiva	IL-1 ^a IL-1B	Caucásicos	<ul style="list-style-type: none"> • No relación significativa entre periodontitis crónica, agresiva e IL-1+
Brett <i>et al.</i> ³¹	2005	Inglaterra	51 p.a. 57 p.c.	100 pacientes al azar (algunos con ep leve)	Crónica/Agresiva	IL-1 ^a IL-1B	Caucásicos	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación significativa entre IL-1B y p. agresiva.
Moreira <i>et al.</i> ³²	2005	Brasil	46 p.a. 52 p.c.	31 sanos	Crónica/Agresiva	IL-1A IL-1B	Caucásicos	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación entre IL-1B y periodontitis crónica.
López <i>et al.</i> ³³	2005	Chile	110 p.c.l. 110 p.c.m. 110 p.c.s	101 sanos	Crónica	IL-1A IL-1B	Caucásicos	<ul style="list-style-type: none"> • IL-1A mayor número en casos que controles sin significación. • Asociación significativa entre IL-1B y periodontitis crónica.
Quappe <i>et al.</i> ³⁴	2004	Chile	36 p.a.	75 sanos 75 estado perio desconocido	Agresiva	IL-1A IL-1B	Caucásicos	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación significativa entre polimorfismos IL-B y periodontitis agresiva.
Li <i>et al.</i> ³⁵	2004	China	122 p.a.	95 sanos	Agresiva	IL-1A IL-1B	Asiáticos	<ul style="list-style-type: none"> • No asociación entre IL-1 (A y B) y periodontitis agresiva. • Si significación cuando se hace distribución por sexos entre IL-1A y periodontitis agresiva en hombres.
Anussathien <i>et al.</i> ³⁶	2003	Tailandia	29 p.c.l. 25 p.c.s. 26 p.a.	43 sanos	Crónica/Agresiva	IL-1A IL-1B	Asiáticos	<ul style="list-style-type: none"> • No asociación entre IL-1A y B con la periodontitis crónica y agresiva.
Mc. Devitt <i>et al.</i> ³⁷	2000	EEUU	44 p.c.	46 sanos	Crónica	IL-1 (general)	Multiracial: caucásicos, asiáticos y afro-ame	<ul style="list-style-type: none"> • Relación significativa entre IL-1+ y casos de periodontitis más graves. • Relación significativa entre tabaco + IL-1+ con periodontitis crónica
Walker <i>et al.</i> ³⁸	2000	EEUU	37 p.a.	104 randomizados población	Agresiva	IL-1A IL-1B	Afro-ame	<ul style="list-style-type: none"> • No relación entre IL-1A / IL-1B y p.a. • Gran prevalencia de IL-1B+ en la población afroamericana (84%)

DISCUSIÓN

Existe una relación demostrada entre los polimorfismos de la IL-1 y la severidad de la enfermedad periodontal constada en numerosos estudios por el empeoramiento de las variables clínicas como aumento de la profundidad de las bolsas, aumento promedio del CAL, mayor porcentaje de bolsas ≥ 4 mm. y aumento del BOP^{14,17,19}. Algunos autores afirman además que la unión de estos polimorfismos y el tabaco empeoran aún más las variables anteriormente citadas^{20,16}, hecho no demostrado en el estudio de Laine *et al.*²¹ En cuanto a la repercusión

del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre los pacientes IL-1 positivos no parece existir una gran diferencia de evolución comparado con los sujetos IL-1 negativos, ni tampoco en la pérdida ósea a largo plazo^{15,21}. La carga microbiana de los pacientes con periodontitis y polimorfismos de la IL-1 parece ser un punto con gran controversia. Mientras que algunos autores afirman que tienen una mayor carga bacteriana los pacientes IL-1 positivos y por ello la enfermedad periodontal en ellos puede ser más agresiva¹⁷, otros afirman que estos pacientes presentan una menor carga bacteriana con una repercusión periodontal mayor por lo que el polimorfismo

podría ser un factor agravante de las condiciones al margen de la carga bacteriana¹⁷.

Los estudios que únicamente correlacionan la presencia de los polimorfismos con alguno de los tipos de periodontitis (crónica o agresiva) son más numerosos²³⁻³⁸. Los resultados de estos trabajos son heterogéneos, sobre todo en lo que concierne a la periodontitis agresiva, existiendo algunos que correlacionan los polimorfismos IL-1 A con la periodontitis agresiva^{25,27} y otros con la periodontitis crónica³³ y por último el estudio de Li et al.³⁵ que únicamente encuentra la asociación de estos polimorfismos con la periodontitis agresiva en varones chinos. Otros estudios sin embargo como los trabajos de Brett et al³¹ y Quappe et al³⁴ asocian los polimorfismos de la IL-1B con la periodontitis agresiva y por último encontramos estudios que demuestran que no existe asociación entre los polimorfismos IL-1 y la periodontitis agresiva^{26,30,35,36,38}.

La asociación de la periodontitis crónica con los polimorfismos de la IL-1B parece encontrarse más clara, siendo varios los estudios que lo afirman^{23,24,32,33}. No hemos encontrado ningún estudio que correlacione los polimorfismos IL-1A y la periodontitis crónica directamente aunque si existen algunos que correlacionan a la IL-1 en general, donde se encontraría englobada la fracción 1^{28,37}.

Por último, existe una relación significativa entre la asociación de los polimorfismos conjuntos IL-1 A y B con la periodontitis crónica, sobre todo las formas más severas^{17,19,29}.

De todos los estudios analizados solo uno que intentaba correlacionar polimorfismos de IL-1 A y B con periodontitis crónica y aguda no consiguió establecer asociación con ninguna de las dos, aunque si lo hace con otros polimorfismos como TNF alfa³⁰.

En cuanto a las etnias, se ha demostrado que los polimorfismos de la IL-1 1-A y 1-B son un factor de riesgo para desarrollar periodontitis crónica en caucásicos, brasileños e indios, no encontrándose esta asociación para afroamericanos ni para sujetos chinos en general, sí para los varones en particular, lo que podría explicarse debido a que la prevalencia de estos polimorfismos en la población china es muy baja y a que en los afroamericanos son excesivamente comunes (aproximadamente un 84% de los afroamericanos presentan estos polimorfismos)³¹⁻³⁸.

CONCLUSIONES

Existe una relación avalada por varios estudios que demuestra que los polimorfismos de la IL-1 se encuentran asociados con la periodontitis crónica, sobre todo los IL-1B. Hay una cierta controversia en los estudios revisados acerca de si la asociación de estos polimorfismos con otros factores de riesgo reconocidos para la enfermedad periodontal como el tabaco podrían agravar o desencadenar de forma más precoz la periodontitis crónica.

En algunas razas los polimorfismos de la IL-1 presentan un riesgo significativo para desarrollar periodontitis como los caucásicos y los indios. Otras razas como la china y afroamericana no presentan esta asociación.

En la periodontitis agresiva en cambio, no existen apenas evidencias de que los polimorfismos de la IL-1 jueguen un papel importante y los pocos que existen muestran una mayor asociación con el polimorfismo IL-1 A.



BIBLIOGRAFÍA

1. AAP. Position paper (AAP): The pathogenesis of periodontal diseases. J Periodontol 1999;70:457-70.
2. AAP. Position paper (AAP): Diagnosis of periodontal diseases. J Periodontol 2003;74:1237-47.
3. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol 1999;4:1-6.
4. AAP. Position paper (AAP): Epidemiology of periodontal diseases. J Periodontol 2005;76:1406-19.
5. Lindhe J, Ericsson I. Effect of ligature placement and dental plaque on periodontal tissue breakdown in the dog. J Periodontol. 1978;49:343-50.
6. Wiedemann W, Ketterle A, Naujoks R. [Dental studies on the protective effect of breast feeding] Dtsch Zahnärztl Z. 1979;34:427-9.
7. Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. J Clin Periodontol. 1986;13: 431-45.
8. Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC. The role of genetic polymorphism in periodontitis. Periodontology 2000. 2007;47:102-132.
9. Huynh-Ba G, Lang N.P., Tonetti M.S., Salvi G.E. The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. J Clin Periodontol 2007;34:305-17.
10. Kinane DF, Hart TC. Genes and Gene Polymorphisms Associated With Periodontal Disease. Crit Rev Oral Biol Med 2003;14:430.
11. Loos B, John R, Laine M. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. J Clin Periodontol 2005; 32 (Suppl 6):159-79.
12. Schork NJ, Fallin D, Lanchbury JS. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. Clin Genet 2000;58:250-64.
13. Nikolopoulos G, Dimou N, Hamodrakas S, Bagos P. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. J Clin Periodontol 2008;35:754-67.
14. Komatsu Y, Galicia JC, Kobayashi T, Yamakaki K, Yoshie H. Association of interleukin-1 receptor antagonist +2018 gene polymorphism with Japanese chronic periodontitis patients using a novel genotyping method. Int J Immunog 2008;35:165-70.
15. Yoshie H, et al. Salivary Enzyme Levels After Scaling and Interleukin-1 Genotypes in Japanese Patients With Chronic Periodontitis. J Periodontology 2007;78:498-593.
16. Drozdziak A, Kurzawski M, Safronow k, Banach J. Polymorphism in interleukin-1B gene and the risk of periodontitis in a Polish population. Advances Med Sciences 2006;51:suppl 1.
17. Kowalski J, Gorska R, Dragan M, Kozak I. Clinical State of the patients with periodontitis IL-1 polymorphism and pathogens in periodontal pocket- is there a link? (An introductory report). Adv Med Sci 2006; 51 (Supp 1):9-12.
18. Agerbaek MR, Lang NP, Persson R. Microbiological composition associated with interleukin-1 gene polymorphism in subjects undergoing supportive periodontal therapy. J Periodontol 2006;8:1397-1402.
19. Berdeli A, Emingil G, Gurkan A, Atila G, Kose T. Association of the IL-1RN2 with periodontal diseases. Clinical Biochem 2006;39:357-62.
20. Meisel P, et al. The Interleukin-1 Polymorphism, smoking, and the risk of periodontal disease in the population-based SHIP study. J Dent Res 2003;82(3):189-93.
21. Laine ML, et al. Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. J Dent Res 2001;80(8):1695-99.
22. Cattabriga M, Rotundo R, Muzzi L, Nieri M, Verrochi G, et al. Retrospective evaluation of the influence of the Interleukin-q genotype on radiographic bone levels in treated periodontal patients Over 10 Years. J Periodontol 2001;72(6):767-773.
23. Abhijeet Shete A, Joseph R, Vijayan N, Srinivas L, Banerjee. Association of single nucleotide gene polymorphism at interleukin-1B+3954, -511, and -31 in chronic periodontitis and aggressive periodontitis in dravidian ethnicity. J Periodontol 2010;81:62-69.
24. Gurumoorthy K, Doraisamy N, Padmalatha O, Sheeja V, Sankari M, Anandan B. Analysis of the association between interleukin 1B (+3954) gene polymorphism and chronic periodontitis in a simple of the south Indian population. J Ind Dent Res 2009;20:37-40.
25. Guzeldemir E, Gunhan M, Ozcelik O, Tastan H. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-α gene polymorphisms in Turkish patients with localized aggressive periodontitis. J Oral Sci 2008;50(2):151-59.
26. Fiebig A, Jepsen S, Loos B, Scholz C, Schafer C, et al. Polymorphisms in the Interleukin-1 (IL1) gene cluster are not associated with aggressive periodontitis in a large Caucasian population. Genomics 2008;92:309-15.
27. Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, Gollub KJ, Dutra WO. The IL1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. J Periodont Res 2007;42:23-30.
28. Wagner J, Kaminsky WE, Aslanidis C, Moder D, Hiller KA, et al. Prevalence of OPG and IL-1 gene polymorphisms in chronic periodontitis. J Clin Periodontol 2007;34:823-27.
29. Agrawal AA, Kapley A, Yeltiwar R, Purohit J. Assessment of single nucleotide polymorphism at IL-1A+4845 and IL-1B+3954 as genetic susceptibility test for chronic periodontitis in maharashtrian ethnicity. J Periodontol 2006;77:1515-21.
30. Sakellari D, Katsares V, Georgiadou M, Kouvatsi A, Arsenakis M, Konstantinidis A. No correlation of five gene polymorphisms with periodontal conditions in a Greek population. J Clin Periodontol 2006;33:765-70.
31. Brett PM, Zygiogianni P, Griffiths GS, Tomaz M, Parkar M, D'Aiuto FD, Tonetti M. Functional Gene Polymorphisms in Aggressive and Chronic Periodontitis. J Dent Res 2005;84(12):1149-53.
32. Moreira PR, de Sá AR, Xavier GM, Costa JE, Gomez RS, et al. A functional interleukin-1β gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals. J Periodont Res 2005;40:306-11.
33. López N, Jara L, Valenzuela C. Association of Interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease. J Periodontol 2005;76:234-43.
34. Quappe L, Jara L, López N. Association of Interleukin-1 Polymorphism with aggressive periodontitis. J Periodontol 2004;11:1509-15.

35. Li QY, Zhao HS, Meng HX, Zhang L, Xu L, et al. Association analysis between Interleukin-1 family polymorphisms and generalized aggressive periodontitis in a chinese population. *J Periodontol* 2004;75(12):1627-35.
36. Anussathien O, Sukboon A, Sithiphong P, Teanpaisan R. Distribution of interleukin 1B and IA genetic variations in a thai population group. *J Periodontol* 2003;12:1796-802.
37. Mc. Devitt M, Wang HY, Knobelman C, Newman MG, di Giovine F, et al. Interleukin-1 genetic association with pPeriodontitis in clinical practice. *J Periodontol* 2000;71:156-63.
38. Walker SJ, Van Dyke TE, Rich S, Kornman K, di Giovine FS, Hart TC. Genetic Polymorphisms of the IL-1^a and IL-1B Genes in African-American LJP Patiens and an African-American Control Population. *J Periodontology* 2000;5:723-8.