

Polimorfismo de il 1- β como marcador genético en enfermedad periodontal

Andrés Duque¹, Ana Milena Herrera², Lina Maria Salazar³,
Maria Isabel Vélez⁴, Carlos Andrés Martínez⁴

Resumen

El objetivo de esta revisión es analizar la literatura publicada acerca de la importancia del polimorfismo de la interleuquina IL-1 β como marcador genético en enfermedad periodontal. La evidencia demuestra una variabilidad intra-paciente en la historia natural y la respuesta de la terapia en periodontitis. Los factores genéticos e inmuoinflamatorios individuales pueden ser determinantes en el diagnóstico, pronóstico y plan de tratamiento del paciente comprometido. La IL-1 actúa como eje central en la regulación de la respuesta inmuoinflamatoria y su polimorfismo ha sido estudiado en numerosas poblaciones. Se realizó una búsqueda en Pubmed, Cochrane y manual desde 1995 hasta el 2006. En algunos estudios en humanos con destrucción periodontal severa y niveles elevados de IL-1, se detectó un polimorfismo en el gen que codifica para esta citoquina. Los polimorfismos más frecuentes son los de la IL-1 β -889 y la IL-1 β +3954. La presencia de estos no causan la enfermedad directamente, pero pueden exacerbar el proceso, incrementando la respuesta inflamatoria cuando hay placa dentobacteriana presente. Basados en el conocimiento actual falta evidencia que justifique que la presencia del polimorfismo de la IL-1 β sea un factor de riesgo para desarrollar enfermedad periodontal. **Palabras clave:** Polymorphism, IL-1 β , Interleukin-1, Periodontitis, Epidemiology, Genotype, Gene polymorphism, Risk Factors.

IL 1- β polymorphism as genetic marker of periodontal illness

Abstract

The objective of this review is to analyze the published literature about the importance of interleukin IL-1 β polymorphism as a genetic marker of periodontal illness. The evidence shows variability in natural history and therapeutic response of this pathology within patients. Genetic and immunoinflammatory factors could determine diagnosis, prognosis and treatment strategy of the compromised patients. IL-1 acts as the key stone in the regulation of immunoinflammatory response and its polymorphism has been studied in many populations. A literature search in PubMed and Cochrane from 1995 to 2006 was performed. In some studies of humans with severe periodontal destruction and IL-1high levels, a polymorphism of the gene that codes this cytokine was detected. The most frequent polymorphisms are IL-1 β -889 and IL-1 β +3954. The sole presence of these polymorphisms does not cause the illness, but can accelerate and worsen the process, increasing the inflammatory response when there is a dentobacterial plaque. Based on the present knowledge, there is a lack of evidence that supports IL-1 β polymorphism as a risk factor to develop periodontal illness. **Key words:** Polymorphism, IL-1 β , Interleukin-1, Periodontitis, Epidemiology, Genotype, Gene polymorphism, Risk Factors.

Introducción

La Periodontitis es una enfermedad inflamatoria en los tejidos de soporte del diente.^{1,2} Es la segunda patología oral más frecuente y la principal causa de pérdida dental.³ En Colombia el índice de extensión y severidad de la enfermedad periodontal es (16,1.2); lo que significa que en promedio un 16% de la boca en pacientes de todas las edades, está comprometida con un promedio de 1,2 mm de pérdida de inserción. El 50.2% de la población

presenta pérdida de inserción periodontal. Con la edad se incrementa el porcentaje de sitios y la severidad de la pérdida de soporte.⁴

Los índices propuestos para la medición de la enfermedad periodontal se han basado en pérdida de inserción, pérdida ósea radiográfica, profundidad de bolsa y sangrado al sondaje. La severidad del compromiso periodontal se considera leve cuando la

1. Periodoncista Docente Postgrado Periodoncia CES.

2. Medico. Docente CESPhD. Patología.

3. Bacteriologa, ICMT CES.

4. Periodoncista CES.

pérdida de inserción es de 2 a 2.9mm, moderada de 3 a 4.9mm y severa de 5mm en adelante.⁵ La extensión es localizada cuando compromete 30% o menos de la boca y generalizada cuando es más del 30%. La extensión y la severidad también se ha definido según el número de dientes comprometidos y la presencia de sitios con pérdidas de inserción o bolsas periodontales. Un consenso reciente propone dos niveles de enfermedad, el primero cuando se presenta pérdida de inserción interproximal mayor o igual a 3mm en dos o más dientes no adyacentes y el segundo cuando la presencia de pérdida de inserción interproximal de más de 5mm está presente en un porcentaje igual o superior al 30% de los dientes.⁶ Para estudios de casos y controles se ha planteado la evaluación de la pérdida ósea radiográfica para definir la severidad de la enfermedad periodontal.^{5,7}

Anteriormente, la presencia de placa bacteriana y la edad avanzada eran los principales factores de riesgo de la enfermedad periodontal. Más adelante se determinó que existen otros factores como tabaquismo, diabetes y otras enfermedades y compromisos sistémicos. Las bacterias son necesarias pero no suficientes para el establecimiento y desarrollo de la pérdida de soporte. Existe una gran variabilidad individual en la predisposición genética y la respuesta inmunoinflamatoria frente al desafío microbiano.⁸

La IL-1 es una citoquina multifuncional potente que actúa como eje central en la regulación de la respuesta inmunoinflamatoria. En los últimos años se ha investigado en diferentes poblaciones la asociación entre los polimorfismos y la enfermedad periodontal, entre ellos, el del gen que codifica para la IL-1.^{9,10} El desafío moderno de la investigación en periodoncia, es la evaluación de los componentes genéticos de la enfermedad periodontal, con el fin de esclarecer su papel, bien sea como factores determinantes o coadyuvantes.

Este artículo, es una revisión de la literatura acerca del polimorfismo de la interleuquina IL-1 como marcador genético en la enfermedad periodontal.

Estrategia De Búsqueda

Se realizó una búsqueda en bases de datos especializadas como Pubmed, Chocrane Oral Health Group y búsqueda manual desde 1995 hasta el 2006.

En dicha búsqueda las palabras clave utilizadas fueron : Polimorfism, IL1, IL-1, Interleukin -1,

Periodontitis, Periodontitis/ Epidemiology, Genotype, Gene polymorphism, Risk Factor.

Participación de las citoquinas en la respuesta inmunoinflamatoria del periodonto.

La etiología de la periodontitis es multifactorial. La destrucción tisular ocurre por mecanismos directos de las bacterias y sus productos o por mecanismos indirectos de la respuesta inmunoinflamatoria del huésped.¹¹⁻¹³

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleuquina 1 (IL-1) son dos citoquinas implicadas en la respuesta inflamatoria de enfermedades crónicas como la periodontitis, la diabetes y la enfermedad cardiovascular. Estas poseen características proinflamatorias que producen reabsorción ósea.⁹

En el fluido crevicular y en las biopsias de los tejidos gingivales de los casos con periodontitis moderada y severa se han observado diferentes concentraciones de IL-1, por lo que se ha propuesto una relación entre esta citoquina y una mayor actividad inflamatoria. En algunos pacientes con destrucción periodontal severa y niveles altos de IL-1, se ha detectado un polimorfismo en el gen que codifica para esta citoquina.¹⁴ Los polimorfismos más frecuentes son los de la IL-1 \square -889 y la IL-1 \square +3954 antes denominado polimorfismo de IL1 \square +3953 (La nomenclatura anterior tomaba en cuenta el 1 como punto inicial del conteo para la posición del locus, situación que fue reevaluada y modificada teniendo en cuenta el 0 como punto inicial).¹⁵⁻¹⁷

La presencia de estos polimorfismos no causan la enfermedad, pero pueden exacerbar el proceso, al aumentar la respuesta inflamatoria en presencia de placa dentobacteriana.¹² Diferentes polimorfismos deben ser considerados en la actualidad como posibles marcadores de susceptibilidad de la Periodontitis o en la progresión de esta. La prevalencia de estos polimorfismos varía entre las diferentes poblaciones y el impacto que tengan en cada una de estas aún está por determinar.^{7,18-21}

El proceso inflamatorio crónico de la Periodontitis ocurre lentamente, aún bajo el estímulo constante de los agentes causales. Los principales microorganismos involucrados son bacilos anaerobios gram negativos estrictos o facultativos. Cada uno de los miembros de la biopelícula, posee factores de patogenicidad que estimulan las células del huésped a sintetizar citoquinas pro-inflamatorias.²² Algunas de las principales bacterias

periodontopatógenas, son: *Tanerella foryithensis* (Tf), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Porfiromonas gingivalis* (Pg) y *Prevotella intermedia* (Pi).²³⁻²⁷ Los productos de su metabolismo generalmente son solubles y pueden penetrar las capas superficiales que recubren el epitelio del surco, produciendo una gran variedad de mediadores biológicos activos, dentro de los cuales se encuentran varias citoquinas proinflamatorias. (IL-1, IL-8, prostaglandinas, TNF- α y metaloproteinasas de matriz).

Las citoquinas producidas por monocitos, macrófagos, queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales y osteoblastos; están encargadas del reclutamiento de los neutrófilos en el sitio de la inflamación, el incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la extravasación de proteínas plasmáticas hacia los tejidos. Esto provoca una respuesta epitelial produciendo péptidos antimicrobianos (defensinas y calprotectinas) e incremento del fluido crevicular para controlar la agregación bacteriana.^{28,29} También pueden inducir al fibroblasto para producir prostaglandinas (PGE2) y metaloproteinasas de matriz (MMPs), lo cual desencadena la destrucción de la matriz de tejido conectivo, la activación de linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y células Natural Killer (NK).^{28,29}

Las células responden a la IL-1 por medio de dos tipos de receptores específicos. El receptor tipo 1 en células T, fibroblastos, osteoblastos, hepatocitos, células endoteliales y epiteliales, y el receptor tipo 2 en células B, Macrófagos y neutrófilos. Los osteoblastos producen prostaglandinas y modulan la expresión génica de otras citoquinas y enzimas que inhiben la formación ósea. La IL-1 promueve la reabsorción ósea por el osteoclasto utilizando al osteoblasto como mediador de señal.²⁸

La IL-1 regula la adhesión de moléculas (ICAM, VCAM) sobre fibroblastos, células endoteliales, linfocitos, neutrófilos y monocitos. Además, activa a los queratinocitos de la bolsa periodontal y las células de Langerhans del epitelio.

Cuando el individuo no realiza una adecuada higiene oral y su sistema inmune es incapaz de controlar el efecto de los productos bacterianos, se exagera el proceso inflamatorio, se destruyen las fibras colágenas y se presenta reabsorción ósea.

La predisposición genética ha ganado importancia en la investigación en periodoncia. Los factores de riesgo genéticos pueden ayudar a explicar por qué la severidad de la enfermedad periodontal en algunos casos no es

directamente proporcional con las cantidades de placa dentobacteriana.

Polimorfismo genético de la IL-1 y enfermedad periodontal

La IL-1 es una citoquina pro-inflamatoria importante en numerosas enfermedades, entre ellas, la Periodontitis. Algunas variaciones en la secuencia alélica de genes que codifican para la IL-1, han sido asociadas con el aumento en la severidad de enfermedades como el Lupus Eritematoso Sistémico,³⁰ la tuberculosis,³¹ la esclerosis múltiple,³² el mieloma múltiple,³³ la nefropatía diabética,³⁴ la artritis reumatoidea,³⁵ la alopecia areata,⁷ la colitis ulcerativa,³⁶ y la enfermedad periodontal severa. Se han identificado dos isoformas de IL-1: la IL-1 α y la IL-1 β ; siendo ésta última la que se encuentra en mayor concentración en el fluido crevicular y en biopsias de tejidos de individuos con periodontitis.²⁰

Investigación clínica sobre la relación de la Interleuquina 1 en fluido crevicular de pacientes con periodontitis

Estudios de Massada y col., y Wilton y col. que evaluaron el fluido crevicular de pacientes con Periodontitis, demostraron altas concentraciones de IL-1 α e IL-1 β en el 90% de los sitios. La concentración de IL-1 β fue 8 veces mayor que la de IL-1 α en el surco gingival. Los niveles totales de IL-1 se reducen después de la terapia periodontal, por lo que se concluyó que la IL-1 puede servir como marcador de destrucción tisular en la enfermedad periodontal.^{37,38}

Preiss y col.,³⁹ y Meyle y col.,⁴⁷ encontraron que la IL-1 β se expresa en muestras de fluido crevicular de pacientes con enfermedad periodontal moderada y severa, y en pacientes sanos. Los individuos con periodontitis presentaron niveles de IL-1 β 6 veces más altos que los pacientes sanos.^{38,39} Rawlinson y col. en el 2000, al evaluar muestras de fluido crevicular de pacientes con periodontitis reportaron que la concentración de IL-1 β en los sitios enfermos era mayor que en los sitios sanos. Se reportó asociación entre la severidad de la periodontitis y el aumento de los niveles de IL-1 β en el fluido crevicular.⁴⁰

En poblaciones asiáticas también se ha detectado la presencia de IL-1 β en el fluido crevicular de sitios enfermos y sanos. En sitios enfermos la concentración fue mayor que en sanos. Después de realizar la terapia periodontal, se presentó una disminución del 77% en la concentración de IL-1 β .⁴¹

Gamonal y col. en 1999 determinaron las concentraciones de IL-1 α en el fluido crevicular de pacientes enfermos y sanos, antes y después del tratamiento periodontal. Encontraron un aumento del 94.4% en la concentración de la citoquina en el fluido crevicular de pacientes enfermos; en los pacientes sanos esta no fue detectada.⁴²

Prevalencia del genotipo positivo en diferentes poblaciones

La tabla 1 muestra los resultados de los estudios realizados sobre la prevalencia del genotipo positivo en diferentes poblaciones. (Tabla 1)

Tabla 1. Prevalencia del polimorfismo en la posición +3954 en el gen que codifica para IL- B en pacientes sanos y enfermos periodontalmente.

Autor/Año	País	Origen/raza	Prevalencia del polimorfismo de IL-1 α con genotipo (+)
Kornman y cols. 1997	USA	Caucásicos	Enfermos 36.3%
Gore y cols. 1998	USA	Caucásicos	Enfermos 34% Sanos 28%
Galbraith y cols. 1999	USA	Caucásicos	Enfermos 35% Sanos 20%
McGuire & Nunn. 1999	USA	Caucásicos	Enfermos 38%
Armitage y cols. 2000	USA	Herencia China	Enfermos 2.3%
Caffesse y cols. 2002	USA	Mexicanos/Hispanos	Enfermos 26%
Ehmke y cols. 1999	Alemania	Caucásicos	Enfermos 48%
Laine y cols. 2001	Alemania	Caucásicos	Enfermos 47.2% Sanos 37.7%
Cattabriga y cols. 2001	Italia	Caucásicos	Enfermos 38.3%
Cullinan y cols. 2001	Suiza	Caucásicos	Enfermos 38.9%
Papapanou y cols. 2001	Suecia	Caucásicos	Enfermos 45.2% Sanos 41.7%
Sakellari y cols. 2003	Grecia	Caucásicos	Enfermos 44.4% Sanos 38.2%
Meisel y cols. 2003	Alemania	Caucásicos	Enfermos 36.4%
López y cols. 2005	Chile	Latinos Herencia Caucásica	Enfermos 26.06% Sanos 9.9%
Thomson y cols. 2001	Nueva Zelandia	Caucásicos	Enfermos 20% Sanos 34.8%
Anusaksathien y cols. 2003	Tailandia	Thai	Enfermos 1.6%

Asociación del genotipo positivo y la enfermedad periodontal en diferentes poblaciones (tabla 2 y 3)

Tabla 2. Asociación del polimorfismo de interleukina 1 con as enfermedades periodontales en pacientes fumadores y no fumadores.

Autor/Año	País/Raza	Fumador	No Fumador	Valor P
Kornman y cols. 1997	USA/ Caucaásicos	---	O.R: 6.8 I.C:(1.01-45.95)	P:<0.002
McGuire y cols. 1999	USA/ Caucaásicos	Fumador pesado OR:7.7	---	P: 0.040
McDevitt y cols. 2000	USA/ Caucaásico	Fumadores moderados OR: 7.43 IC 95%:(1.20-46.20)	PARA PERIODONTITIS MODERADA OR: 3.75 IC:(1.04-13.50) ** PARA PERIODONTITIS SEVERA OR: 5.27 IC:(1.23-22.70)**	P:0.031* P:0.043** P:0.026***
Armitage y cols. 2000	USA/ Herencia China	Fumadores actuales OR: 6.42 IC:(0.25-20) Fumadores esporádicos OR:13.25 IC:(2.5-44)	---	---
Laine y cols. 2001	Alemania/ Caucaásicos	OR: 0.74 IC(0.34-1.64)*	OR:1.83 IC:(0.85-3.97)**	P:0.55* P:0.17**
Meisel y cols. 2004	Alemania/ Caucaásicos	OR:4.50 IC 95%:(2.30-8.82)	OR:0.98 IC:(0.83-1.14)	
López y cols 2005	Chile/Hispanos Herencia Caucásica	OR:2.28 IC:95%(1.22-4.23) *	OR:2.42 IC: (1.34-4.37)**	P:0.012* P:0.004**

OR: odds ratio
IC 95%

TABLA 3. Asociación del Polimorfismo de IL-1 B con la presencia y severidad de la periodontitis.

Referencia	Etnia de los sujetos	Asociado con periodontitis	Asociado con severidad de periodontitis
Kornman y cols. 1999	Caucásico	N.E	+
Gore y cols. 1998	Caucásico	(-)	(-)
McGuire & Nunn 1999	Caucásico	N.E	+
Ehmke y cols. 1999	Caucásico	N.E	(-)
McDevitt y cols. 2000	Caucásico	+	N.E
Laine y cols. 2001	Caucásico	(-)	N.E
Papapanou y cols. 2001	Caucásico	(-)	+
Cattabriga y cols. 2001	Caucásico	N.E	(-)
Cullinan y cols. 2001	Caucásico	(-)	N.E
Thomson y cols. 2001	Caucásico	(-)	N.E
Armitage y cols. 2000	Chino	(-)	(-)
Anusaksathien y cols. 2003	Thai	(-)	N.E

N.E: No evaluado
(+) Asociación
(-) No asociación

Estudios en caucásicos

El primer estudio que evaluó polimorfismos en el gen de la IL-1 en pacientes con Periodontitis fue realizado por Kornman y col. en 1997. Encontraron asociación entre el polimorfismo del gen que codifica para la IL-1 β (-889) y para la IL-1 β (+3953) y enfermedad periodontal. Los pacientes con genotipo positivo, tuvieron un OR: 6.8 (IC: 1.01-45.95) para periodontitis severa comparado con Periodontitis leve o no tener Periodontitis. En pacientes fumadores no encontraron un resultado significativo entre el estado periodontal y el genotipo del paciente.⁷

Kornman y col. en el 2000; McGuire y col. en 1999, y Cullinan y col. en el 2001 confirmaron estos resultados en pacientes caucasoideos con periodontitis y genotipo positivo.^{7,43-45}

En el estudio de McDevitt y col. se demostró que en pacientes no fumadores o fumadores leves (≤ 5 paquetes/año), el genotipo positivo de IL-1 incrementa el riesgo de tener enfermedad periodontal moderada (OR: 3.75 IC: 1.04-13.50) y Periodontitis severa (OR: 5.27 IC: 1.23-22.70). Los autores concluyeron que el cigarrillo y el genotipo positivo puede estar asociado con la periodontitis severa.^{7,44}

Cattabriga y col. proponen identificar este polimorfismo al iniciar el tratamiento periodontal para predecir variaciones en el nivel óseo después de la terapia.⁵ Laine y col. en el 2001 reportan que el polimorfismo de la IL-1 esta asociado con periodontitis severa en ausencia de otros factores de riesgo.⁴⁶ Meisel y col. en el 2004 encontraron asociación positiva entre el cigarrillo y la expresión de la IL-1 en pacientes con periodontitis.⁴⁷ Gore y col., concluyeron que el polimorfismo de la IL-1 β posiblemente juega un papel muy importante en la susceptibilidad de la periodontitis del adulto.⁹

Papapanou y col., no encontraron asociación del genotipo positivo entre pacientes con y sin Periodontitis pero correlacionan esta asociación con la severidad de la enfermedad periodontal.¹⁸ Thomson y col. concluyeron que el polimorfismo puede ser un factor predictor en la prevalencia de la periodontitis.⁴⁸

Estudios en asiáticos

Anusakathien y col. en el 2003 concluyeron que el polimorfismo de IL-1 β + 3954 tiene una predicibilidad

limitada para determinar la severidad de la enfermedad periodontal en una población tailandesa.⁴⁹

Estudios en hispanos

López y col en el 2005, evaluaron una población hispana en Santiago de Chile con herencia caucásica, mostrando en sus resultados que individuos con genotipo positivo tienen un riesgo significativamente alto para desarrollar periodontitis.⁵⁰

Conclusión

No existe una conclusión definitiva que explique si el polimorfismo de IL-1 β +3954 es un factor de riesgo genético determinante para el desarrollo de la enfermedad periodontal. Los estudios realizados hasta ahora difieren en sus criterios de selección, origen étnico poblacional y tamaños de muestra. Igualmente no existe un consenso sobre la definición de enfermedad periodontal y no son homogéneos los criterios para clasificar la severidad de la misma. Por esta razón, no se pueden extrapolar los resultados obtenidos en diferentes poblaciones estudiadas.

Con el desarrollo del genoma humano, se abren nuevas puertas para la investigación en genética periodontal. En latinoamericana, son pocos los estudios realizados, por lo que se hace necesario investigar más sobre esta asociación ya que los resultados obtenidos en otras etnias no pueden ser extrapolados a nuestra población por las diferencias genéticas existentes.

Basados en el conocimiento actual falta evidencia que justifique que la presencia del polimorfismo de la IL-1 β sea un factor de riesgo para desarrollar enfermedad periodontal.

Referencias

1. Lindhe J. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 3a ed. Copenhagen: Munksgaard. 1998;10:335-359.
2. Schaffer W, Hine M, Levy B. Tratado de Patología Bucal. Enfermedades del Periodonto. Editorial Interamericana. México 1986.
3. Kinane F, Denis C. Causation and pathogenesis of periodontal disease. Periodontology 2000; 2001;25:8-20.

4. Ministerio de Salud. III Estudio Nacional de Salud Bucal, Colombia 1998.
5. Cattabriga M, Rotundo R, Muzzi L, Nieri M, Verrocchi G, Cairo F, Pini Prato G. Retrospective evaluation of the influence of the interleukin-1 genotype on radiographic bone levels in treated periodontal patients over 10 years. *J Periodontol* 2001;72:767-773.
6. Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantinidis A. Prevalence of IL-1A and IL-1B Polymorphism in a Greek population. *J Clin Periodontol* 2003;30:35-41.
7. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG, Higginbottom FL, Duff GW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin. Periodontol* 1997; 24:72-77.
8. Michalowics BS, Diehl SR, Gunsolley JC, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult Periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71:1699-1707.
9. Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith GMP. Interleukin 1B +3953 allele2; association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1998;25:781-785.
10. International Workshop for a Classification of Periodontal Disease and Conditions. *Annals of Periodontology*, 1999,4(1).
11. Burt B. Epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol* 1996;67:935-945.
12. Lang NP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J. Periodontol Res* 2000;35:102-107.
13. Duque A, Becerra MA, Isaza S, Navarro JC, Vásquez NA, Orjuela A. Asociación del genotipo de la IL-1B en pacientes con enfermedad periodontal crónica. Medellín 2005 [tesis de grado] 1-18.
14. Engebretson SP, Lamster IB, Herrera- Abreu M, Celenti RS, Timms JM, Chaudhary AGA, Giovine FS, Kornman KS. The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1 α and tumor necrosis factor in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J. Periodontol* 1999;70:567-573.
15. Ehmke B, Kress W, Karch H, Grimm T, Klaiber B and Flemmig TF. Interleukin-1 halotype and periodontal disease progression following therapy. *J Clin Periodontol* 1999;26(12):810-813.
16. McDevitt MJ, Wang H-Y, Knobelmann, Newman MG, di Giovine FS, Timms J, Duff GW, Kornman KS. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol* 2000;71(2):156-163.
17. Diehl SR, Wang YF, Beck H, Gao Y, Khanna A, Gu X, Burmeister JA, Schenkein HA. Interleukin-1 genotypes and risk of early onset periodontitis—A family based study of linkage disequilibrium (abstract). *J Dent Res* 1998;77(A):717.
18. Papapanou PN, Neiderud A-A, Sandros J, Dahlen G. Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. *J. Clin Periodontol* 2001; 28:389-396.
19. Cullinan MP, Westernman B, Palmer JE, Faddy MJ, Seymour GJ. IL-1 genotype and progression of periodontal disease in an Australian population. *J. Dent. Res.* 2000;79:171-171.
20. Armitage GC, Wu Y, Wang HY, Sorrell J, di Giovine FS, Duff GW. Low prevalence of periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. *J Periodontol* 2000;71:164-171.
21. Galbraith GM, Hendley TM, Sanders JJ, Palesch Y, Pandey JP. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *J. Clin Periodontol* 1999;26:705-709.
22. Carranza N. *Clinical Periodontology*. W.B. Saunders Company. 9th edition. 2004;9:162-177.
23. Nishida E, Hara Y, Kaneko T, Ikeda Y, Ukai T, Kato I. Bone resorption and local interleukin-1 α and interleukin-1 β synthesis induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *J Periodont Res* 2001;36:1-8.
24. Zambon J. J. Periodontal diseases: Microbial factors. *Annals of periodontology* 1996;1(1): 879-892.
25. Wilson M, Reddi K, Henderson B. Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. *J. Periodont Res.* 1996;31:393-407.
26. Kinane FD, Podmore M, Ebersole J. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontology* 2000 2001;26:54-91.

27. Socransky S, Haffajee A, Smith C. Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphism patients. *J Clin Periodontol* 2000;27:810-818
28. Tatakis D. Interleukin-1 and Bone Metabolism: A Review. *J. Periodontol* 1993;64:416-431.
29. Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1:821-878.
30. Blakemore A, Tarlow J, Cork M, Gordon C, Emery P, Duff G. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism as a disease severity factor in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37:1380-1385
31. Wilkinson RJ, Patel P, Llewelyn M, Hirsch CS, Pasvol G, Snounou G, Davidson RN, Toosi Z. Influence of polymorphism in the genes for the interleukin-1 receptor antagonist and IL-1 α on tuberculosis. *J Experimental Medicine* 1999; 189 (2):1863-1873.
32. Schrijver HM, Crusius JBA, Uitdehag BMJ, Gonzalez MAG, Kostrene PJ, Polman CH, Pena AS. Association of interleukin-1 α and interleukin receptor antagonist genes with disease severity in Multiple-Sclerosis. *Neurology* 1999; 52(3):595-599.
33. Lust JA, Donovan KA. The role of interleukin-1 α in the pathogenesis of Multiple Myeloma. *Hematology-Oncology Clinics of North America* 1999;13(6):1117-1125.
34. Loughrey BV, Maxwell AP, Fogarty DG, Middleton D, Harron JC, Patterson CC, Darke C, Savage DA. An interleukin- α allele, which correlates with a high secretor phenotype, is associated with diabetic nephropathy. *Cytokine* 1998;10(12):984-988.
35. Cantagrel A, Navaux F, Loubet-Leuscoulie P, Nourhashemi F, Enault G, Abbal M, Constain A, Laroche M, Mazieres BI. Interleukin-1 α , Interleukin-1 receptor antagonist, Interleukin-4 and Interleukin-10 polymorphism-relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42(6):1093-1100.
36. Heresbach D, Alizadeh M, Dabadie A, et al. Significance of interleukin-1 α and interleukin-1 receptor antagonist genetic polymorphism in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1164-1169.
37. Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1 α and -1 β in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J. Periodontal Res* 1990;25:156-163.
38. Wilton JMA, Bampton JLM, Griffiths GS, Curtis MA, Life JS, Jonson NW, Powell JR, Harrap GJ and Critchley P. Interleukin-1 α (IL-1 α) levels in gingival crevicular fluid from adults with previous evidence of destructive periodontitis. A cross sectional study. *J. Clin Periodontol* 1992;53-57.
39. Preiss D, Meyle J. Interleukin-1 α concentration of gingival crevicular fluid. *J. Periodontol* 1994;65: 423-428.
40. Rawlinson A, Dalati MHN, Rahman S, Walsh TF, Fairclough AL. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2000;27:738-743.
41. Hou L-T, Liu C-M, Rossomando EF. Crevicular interleukin-1 Beta in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase 1 periodontal treatment. *J. Clin Periodontol* 1995;22:162-167.
42. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 α , -8 and 10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the Effect of Periodontal Treatment. *J Periodontol* 2000;71:1535-1545.
43. Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: A risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol* 1998;3:327-338.
44. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol* 1999;70:49-56.
45. Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Lang NP, Seymour GJ. A Longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population. *J Clin Periodontol* 2001;28:1137-1144.
46. Laine M, Farré M, Garcia M, Van Deijk L, Ham A, Winkel E, Crusius J, Vandenbroucke J, Van Winkelhoff A, Peña A. Polymorphism of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. *J Dent Res* 2001;80(8):1695-1699.
47. Meisel P, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Kocher T. Dose-Effect relation of smoking and the interleukin-1 gene polymorphism in periodontal disease. *J Periodontol* 2004;75:236-242.

48. Thomson WM, Edwards SJ, Dobson-Le DP, Tompkins GR, Poulton R, Knight DA, Braithwaite AW. IL-1 Genotype and Adult Periodontitis among Young New Zealanders. *J Dent Res* 2001;80(8):1700-1703.
49. Anusaksathien O, Sukboon A, Sitthiphong P, Teanpaisan R. Distribution of Interleukin-1 β +3954 and IL-1 β -889 Genetic Variations in a Thai Population Group. *J Periodontol* 2003;74:1796-1802.

50. López NJ, Jara L, Valenzuela CY. Association of Interleukin-1 Polymorphism with Periodontal Disease. *J Periodontol* 2005;76:234-243.

Correspondencia:
aduqed@ces.edu.co

Recibido para publicación: Noviembre de 2006
Aprobado para publicación: Mayo de 2007

