

Polimorfismo genético para la interleukina-1 β como modulador de los procesos de reabsorción ósea

Rafael Fernández,¹ Diego Mauricio Tobón,¹ Katiana Osorno,¹ Oscar Eduardo Zuluaga¹

Forma de citar: Fernández R, Tobón D, Osorno K, Zuluaga OE. Polimorfismo genético para la interleukina-1 beta como modulador de los procesos de reabsorción ósea. Revisión de Literatura. Rev. CES Odont. 2012;25(1) 92-101.

Resumen

En general, los factores genéticos influyen la respuesta inflamatoria e inmune, haciendo que los individuos puedan responder de manera diferente a un mismo cambio en el ambiente. Así, el perfil genético de cada individuo modula o influencia esa respuesta. La interleukina 1 β (IL-1 β) es un potente activador de la actividad osteoclástica y una variación genética de la proteína, conocida como polimorfismo, puede aumentar su efecto, lo que afectaría negativamente el pronóstico en los tratamientos odontológicos. El estudio de los polimorfismos genéticos de las interleuquinas se ha convertido en tema de gran interés y debate académico en diferentes ramas de la salud, debido a la importancia que parecen tener como moduladores de los procesos de reabsorción ósea. Porque los polimorfismos genéticos pueden ayudar a explicar las diferentes respuestas al tratamiento endodóntico en diferentes pacientes. El propósito de esta revisión es actualizar la información previamente publicada relacionada con los polimorfismos genéticos.

Palabras clave

Polimorfismos genético, Interleukina-1 β , Citoquinas, Periodontitis apical, Enfermedad periodontal.

1. Endodoncista. Universidad CES.

Genetic polymorphism for interleukin-1 β as a modulator of bone resorption processes.

Forma de citar: Fernández R, Tobón D, Osorno K, Zuluaga OE. Polimorfismo genético para la interleukina-1 beta como modulador de los procesos de reabsorción ósea. Revisión de Literatura. Rev. CES Odont. 2012;25(1) 92-101.

Abstract

Genetic factors influence inflammatory and immune responses in general, and individuals may respond differently to common environmental challenges. Therefore the genetic profile for every individual module or influence that response. Interleukin 1 β (IL-1 β) is a potent activator of osteoclastic activity and genetic variation of the protein, known as polymorphism, may increase its effect, which would negatively affect the prognosis of dental treatment. The study of genetic polymorphisms of interleukins has become a topic of great interest and academic debate in different areas of health, given the importance they seem to have as modulators of bone resorption processes. Because of the genetic polymorphisms might help explain the different responses to endodontic treatment in different patients, the purpose of this literature review is to update previously published information regarding genetic polymorphism.

Key words

Genetic polymorphism, Interleukin-1 β , Cytokines, Apical periodontitis, Periodontal disease.

Introducción

El desarrollo y progresión de la reabsorción ósea ha sido motivo de estudio en diferentes ramas de la Salud. En odontología ha demostrado ser de gran interés debido a las implicaciones que puede tener sobre los diferentes tratamientos a realizar en las áreas clínicas de periodoncia, endodoncia, prostodoncia y ortodoncia, donde la pérdida ósea puede comprometer negativamente la supervivencia del diente en la cavidad oral.

La reabsorción ósea es definida como un proceso caracterizado por la pérdida de tejido mineralizado (Hueso) por la acción de células clásticas (osteoclastos) y la participación de colagenasas y otras células inflamatorias.¹

La agresión del tejido pulpar es iniciada principalmente por bacterias, las cuales desencadenan un proceso inflamatorio de la pulpa y puede terminar en la necrosis y la afección del tejido periapical. La interacción entre los agresores bacterianos y el sistema de defensa del huésped puede modular un proceso de reabsorción ósea, que puede variar entre individuos de la misma especie, influenciados por las condiciones sistémicas y el componente genético del individuo.²⁻⁴

Hay variaciones entre individuos en respuesta a la infección que pueden ser causadas por condiciones sistémicas y por el componente genético del individuo.⁴

Existen mediadores inflamatorios que se encuentran implicados en el proceso de reabsorción ósea, entre ellos se encuentran unas proteínas con propiedades antiinflamatorias o proinflamatorias conocidas como citoquinas. Entre las citoquinas proinflamatorias está la IL-1, se ha demostrado que juega un papel importante en enfermedades de tipo crónico como artritis reumatoidea, alzheimer y periodontitis, además estimula la secreción de metaloproteinasas, Ig G2, Pg E2, la actividad osteoclástica, la proliferación celular y destrucción de tejido.⁵ Esta citoquina es producida principalmente por monocitos y

macrófagos aunque también se ha relacionado su producción con neutrófilos,⁶ queratinocitos y células endoteliales.⁷

Se conocen cuatro isoformas de la IL-1, tres agonistas con función proinflamatoria, que son la IL-1 α , la IL-1 β y la IL-18 y un antagonista con función antiinflamatoria conocida como IL-1Ra.⁷

La IL-1 β es la más activa de las citoquinas para estimular la reabsorción ósea, se caracteriza por ser un potente activador de la actividad osteoclástica, lo cual explicaría su responsabilidad en el 60% o más de la actividad de reabsorción ósea total.⁸

Algunas variaciones genéticas pueden generar cambios funcionales de las moléculas codificadas, haciendo al individuo más susceptible a una enfermedad o al aumento de la severidad de alguna patología,^{4,9} entre estas variaciones genéticas se encuentran los polimorfismos, los cuales son producidos por un cambio en la secuencia de un lugar determinado del ADN.⁴

De la IL-1 β , el polimorfismo que más se ha relacionado con procesos de reabsorción es el ubicado en la posición +3954, éste ha sido asociado con el incremento en la producción de ella.⁵ Aunque la presencia de un polimorfismo no desencadena de manera directa el proceso patológico, sí puede llegar a aumentar la respuesta inflamatoria generada frente a un estímulo antigénico de origen microbiano.¹⁰

La existencia de polimorfismos genéticos puede ayudar a explicar porqué el desarrollo de la misma enfermedad se puede manifestar de manera diferente ante el tratamiento en diferentes pacientes.¹

En procesos de reabsorción de tejidos mineralizados en cavidad oral, se ha evidenciado la presencia de este polimorfismo en casos de enfermedad periodontal crónica, reabsorciones apicales externas y en periodontitis apical crónica secundaria.

El objetivo de esta revisión fue analizar la evidencia disponible acerca de la asociación del polimorfismo

+3954 de la IL-1 β y los procesos de reabsorción ósea en cavidad oral.

Bases biológicas de las citoquinas

Las citoquinas son una familia de proteínas compuesta por factores solubles que tienen la habilidad de transmitir mensajes entre las células del sistema inmune, así como entre este y otros sistemas. Estas proteínas poseen un conjunto de propiedades que les permite regular la actividad de sus blancos celulares de manera coordinada, pueden tener características antiinflamatorias o proinflamatorias.¹¹

La respuesta inmune está regulada por una red de citoquinas, en la cual la sinergia y el antagonismo entre ellas deben estar sincronizados para conseguir un resultado correcto. Una respuesta alterada podría lesionar el organismo y conducir a enfermedades inflamatorias (artritis, periodontitis, etc.) o autoinmunes (esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, etc.).¹²

El término interleuquina fue creado para referirse a aquellas citoquinas que median la comunicación entre leucocitos. La IL -1 pertenece a una superfamilia de citoquinas que lleva su nombre, la mayoría con propiedades proinflamatorias dada su habilidad para estimular la expresión de genes asociados con la inflamación.¹³ Las principales fuentes celulares de IL-1 son los macrófagos y monocitos aunque también se han relacionado con los neutrófilos, queratinocitos y células endoteliales.^{12,15} Esta producción es inducida por los lipopolisacáridos bacterianos, otras citoquinas como el FNT, la IL-2, además de inductores no microbianos, como factores de injuria tisular (isquemia), sustancias neuroactivas (sustancia P), moléculas inflamatorias (cristales de urato y pirofosfato de calcio), factores de la coagulación (trombina), lípidos (factor activador de plaquetas) y algunos medicamentos antibacterianos y antiinflamatorios (anfotericina y colchicina).^{13,15}

La IL-1 induce la producción de prostaglandina E2, óxido nítrico y factor activador plaquetario,

responsables de sus principales efectos biológicos como son el aumento de expresión de moléculas de adhesión celular en sitios de inflamación, potenciación de neutrófilos y enzimas proteolíticas, activación de fagocitos, coestimulación de células presentadoras de antígeno y linfocitos T, proliferación de linfocitos B, hematopoyesis, reabsorción ósea e inhibición de su formación.^{2,13,16} Se han encontrado 4 genes que regulan la producción de IL -1: IL-1A, IL-1B, que controlan la producción de las proteínas proinflamatorias IL-1 α e IL-1 β respectivamente, la IL-18 y el IL-1-RN que controla la síntesis de una proteína antagonista IL-1Ra.

Por sus propiedades pro inflamatorias y su papel en la respuesta inmune innata se ha pensado que la IL-1 podría estar implicada en los mecanismos fisiopatológicos de una amplia gama de enfermedades.¹³

De las isoformas de la IL-1, en humanos, la IL-1 β es la que más se ha relacionado con los casos de reabsorción ósea periapical. Ataoglu y col. en su estudio encontraron grandes concentraciones de IL-1 β en casos con grandes áreas radiolúcidas periapicales, comparados con los casos que presentaban áreas radiolúcidas menores.¹⁷

A partir de estudios in vitro, se ha afirmado que la IL-1 β es 500 veces más potente que otras citoquinas como mediador de la reabsorción ósea.^{18,19} La IL-1 β es el principal factor activador de la actividad osteoclástica reflejado en un alto nivel de expresión y potencia biológica.^{2,19} En la actualidad hay un gran interés por el estudio de polimorfismos genéticos que pueden afectar la expresión proteica de estas citoquinas ya sea por aumento o por defecto, afectando el fenotipo de las enfermedades.

La forma específica de cada gen presente en un individuo puede variar. Debido a que se conoce que éstos genes existen en múltiples formas, ellos son llamados genes polimórficos.

El término polimorfismo genético se refiere a un cambio en la secuencia de nucleótidos que

conforman un gen. La nomenclatura referida como +3954 indica que el nucleótido ubicado en esa posición del gen se encuentra alterado. Un polimorfismo de un solo nucleótido es una mutación de una sola base del ADN. Los polimorfismos de un solo nucleótido son la forma más simple y la fuente más común de polimorfismos genéticos en el genoma humano con una prevalencia de hasta el 90% de todos los polimorfismos.²⁰

Existen dos situaciones donde la sustitución de las bases del nucleótido da como resultado un polimorfismo. Una de ellas es la transición, en la cual la sustitución ocurre entre purinas o entre pirimidinas. La segunda es una transversión, donde la sustitución se da entre una purina y una pirimidina. Un polimorfismo en una región codificante puede tener dos efectos diferentes sobre la proteína resultante, sinónimo, cuando la sustitución no ocasiona cambio del aminoácido, también conocido como mutación silente, y no sinónimo, cuando la sustitución ocasiona cambio del aminoácido codificado, alterando por lo tanto la proteína formada,²¹ en este caso se puede generar la respuesta exacerbada que favorezca y acentúe el proceso de reabsorción ósea.

Asociación de polimorfismos de IL- 1 en enfermedad periodontal

La periodontitis es una enfermedad infecciosa en los tejidos de soporte dental. Su etiología es multifactorial, involucra además del factor microbiano (nivel de higiene oral del paciente), factores genéticos y hábitos del paciente (tabaquismo).²² 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.²³

Los diferentes tipos de enfermedad periodontal varían respecto a su etiología. La periodontitis crónica ha sido asociada con factores locales como la presencia de placa bacteriana, a diferencia de la periodontitis agresiva donde se ha encontrado

que el principal factor de riesgo es el componente genético.²⁴

El papel de las citoquinas en la enfermedad periodontal ha sido el objetivo de muchos estudios, particularmente la IL-1 debido a su gran actividad proinflamatoria.²⁵ Esta citoquina estimula células para que produzcan metaloproteinasas, prostaglandinas y otras citoquinas proinflamatorias que van afectar el metabolismo óseo contribuyendo al desarrollo de la enfermedad periodontal.²³ Ha sido detectado un aumento en los niveles de IL-1 en tejido periodontal inflamado y fluido crevicular de pacientes con enfermedad periodontal crónica y agresiva.^{26,27} En la enfermedad periodontal activa se incrementa la cantidad de IL-1 α - β , encontrándose en mayor cantidad la IL-1 β por su gran actividad proinflamatoria.²⁸

La variación genética en estas citoquinas puede influenciar los resultados clínicos, susceptibilidad y progresión de esta enfermedad.²³

Muchos estudios han investigado el polimorfismo genético de las citoquinas como potenciales marcadores genéticos para el desarrollo de periodontitis.²²

En pacientes con enfermedad periodontal severa en diferentes poblaciones, se han detectado niveles altos de IL-1 y polimorfismo para los genes que codifican para esta citoquina. Dentro de los polimorfismos genéticos más estudiados para esta enfermedad están IL-1 α -889 y IL-1 β +3954, los cuales han sido fuertemente asociados con periodontitis en diferentes poblaciones.²⁹

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.^{26,30}

Kornman y col. en 1997, realizaron el primer estudio que evaluó polimorfismo en el gen de IL-1 en pacientes con periodontitis y reportaron una fuerte asociación de estos dos polimorfismos (IL-1 α

-889 y IL-1 β +3954) con el aumento en la severidad de la enfermedad periodontal crónica, en pacientes europeos no fumadores, además encontraron que los pacientes que tenían genotipo positivo para la IL-1 tenían mayor riesgo de desarrollar periodontitis severa con pronóstico desfavorable.³⁰

Caffesse y col. en el 2002, reportaron que en la población hispana había una prevalencia del 26% con genotipo positivo para IL-1, encontrando la prevalencia del alelo 2 homocigoto para ambos polimorfismos IL-1 α -889 y IL-1 β +3954.³¹ Armitage y col. reportaron que en población china solo había una prevalencia del 2,3% con genotipo positivo para este polimorfismo.³² Para la población europea ha sido reportada una prevalencia del genotipo positivo en un rango de 29%-46% y en la población caucásica del 29%-38%.^{33,34} En la población Thaiandesa se encontró una prevalencia de 1,6% y no fue detectado el alelo 2 homocigoto del gen IL-1 β +3954, resultados similares a los encontrados por Armitage y col. en la población china, indicando que en la población Asiática la prevalencia del alelo 2 en el gen IL-1 α -889 y IL-1 β +3954 es menor cuando es comparado con otros grupos étnicos.³⁵

En el estudio de López y col. en el 2009 se evaluaron la presencia de polimorfismos en pacientes con enfermedad periodontal y diabetes y enfermedad periodontal sin diabetes, correlación que se ha hecho debido a que la diabetes es una enfermedad proinflamatoria con altos niveles de citoquinas en la circulación que puede sugerir un papel importante como etiología para que se desarrolle la enfermedad.³⁶ En este estudio se encontró que no había diferencias significativas en la frecuencia de estos polimorfismos y la presencia o no de diabetes, sin embargo encontraron que había un incremento en el riesgo de periodontitis en pacientes con y sin diabetes que presentaban estos dos polimorfismos (IL-1 α -889 y IL-1 β +3954).²⁹

Aunque muchas investigaciones han reportado la importancia de estos polimorfismos en el desarrollo y severidad de la periodontitis, un estudio realizado en población Griega reporta que no hay ninguna correlación con la presencia

de polimorfismos genéticos y desarrollo de la enfermedad periodontal,³⁷ siendo estos datos contradictorios con los reportes de muchos autores donde se ha encontrado una alta correlación de estos polimorfismos con la iniciación y progresión de la enfermedad.

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 puede extrapolar los resultados en todas las poblaciones.

Polimorfismo de IL-1 en reabsorción Apical Externa

La reabsorción radicular es una condición asociada con un proceso fisiológico o patológico que da como resultado la pérdida de dentina y cemento.³⁸

La reabsorción apical externa es una secuela indeseable del tratamiento de ortodoncia, genera una pérdida de estructura dental permanente en el ápice radicular debido a la compresión del ligamento periodontal. Se ha considerado como un resultado iatrogénico, afectando principalmente incisivos centrales superiores.³⁹

La etiología depende de muchos factores como, vulnerabilidad dental, edad del paciente, tipo de ortodoncia, magnitud y duración de la fuerza y dirección del movimiento dental.⁴⁰

La primera descripción de la asociación de la reabsorción radicular apical externa durante el tratamiento de ortodoncia y la presencia de polimorfismo de IL-1 β +3954 fue realizada por Al-Qawasmí y col. en 2003, ellos en su estudio sugieren la participación de la IL-1 β en la patogénesis de la reabsorción apical externa, estimulando las células clásticas durante el movimiento de ortodoncia y

que la baja producción de IL-1 β resulta en menos reabsorción de hueso cortical en la interfase con el ligamento periodontal.⁴¹

La asociación entre la reabsorción radicular apical externa y la presencia del polimorfismo de IL-1 β tiene una estrecha relación con la etiopatología de este diagnóstico, encontrando mayor predisposición en individuos con alelo 1 mientras que los individuos homocigotos para el alelo 2 son protegidos contra esta patología.⁴²

A la fecha no hay información disponible que evalúe un mecanismo seguro para determinar la predisposición de reabsorción radicular apical externa en pacientes que van a iniciar tratamiento de ortodoncia.

Asociación de polimorfismos genéticos en periodontitis apical crónica (P.A.C)

La periodontitis apical crónica es una inflamación persistente del periodonto, de origen endodóntico, caracterizado por la presencia de tejido de granulación, presencia de infiltrado predominantemente por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.⁴³

Cuando la necrosis pulpar es completa, las bacterias y sus toxinas, agentes inmunológicos y los productos de la degeneración pulpar alcanzan la zona perirradicular, haciendo una comunicación directa con el periodonto. La interacción de estos irritantes de origen endodóntico y la defensa celular del huésped resulta en la liberación de mediadores inflamatorios a través del sistema de conductos radiculares. Estos mediadores son capaces de iniciar una reacción inmunológica en los tejidos periapicales que resulta en la formación de una lesión periapical,⁴⁴ sin embargo existen otros factores que pueden potenciar el desarrollo de esta condición en los tejidos perirradiculares, tales como, la diabetes y ciertos polimorfismos genéticos que podrían alterar la defensa del huésped ante la infección.⁴⁵

Las citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, Factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y Factor

de necrosis tumoral beta (FNT- β), promueven inflamación en el tejido periapical y activan los osteoclastos para que se produzca reabsorción ósea, ésta reabsorción es causada principalmente por la producción de IL-1 β por los macrófagos.^{17,46,47}

Se ha reportado que la presencia de IL-10 y (FNT- β), son importantes en el proceso de cicatrización y regulación de la respuesta inflamatoria en lesiones periapicales.⁴⁸

La periodontitis apical de origen endodóntico comparte similitudes con la enfermedad periodontal tales como, microorganismos similares (*Porfiromona gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, entre otros), el ligamento periodontal, el hueso adyacente y la respuesta del huésped a una condición infecciosa.²

Ha sido ampliamente reportada en la literatura la influencia de polimorfismos genéticos y el aumento en la severidad de esta patología.

Se ha generado gran interés en endodoncia por el estudio de estos polimorfismos implicados en el fracaso del tratamiento endodóntico con evidencia de lesión periapical persistente.

Extrapolando esta perspectiva genética a la endodoncia, Jussara y col. en 2011 investigaron si variantes específicas en este gen proinflamatorio (alelo 2 de IL-1 β) contribuyen a la respuesta individual ante el ataque bacteriano predisponiendo a enfermedades multifactoriales complejas como la periodontitis apical persistente. Los resultados de este estudio sugieren que este genotipo específico en la IL-1 β está asociado con un fracaso del tratamiento endodóntico y la presencia del polimorfismo de la IL-1 β +3954 en el alelo 2.²

Aunque podría ser sugerida la influencia de polimorfismos genéticos en el fracaso del tratamiento, parece muy apresurado atribuir la causa de la periodontitis apical postratamiento al componente inmunológico, se debe tener en cuenta primordialmente los factores microbianos tanto intrarradicales como extrarradicales

(biopelícula, materiales de obturación extruídos) y la formación de quistes verdaderos.⁴⁹ La periodontitis apical es una enfermedad compleja en la cual los microorganismos tienen el papel más importante como factor etiológico. Los polimorfismos genéticos pueden ser considerados como modificadores de la enfermedad, lo cual puede influenciar la severidad y/o respuesta ante el tratamiento, pero no son los directamente responsables con el fracaso del tratamiento.⁴⁵⁻⁵⁰

En abscesos apicales agudos se evaluó la asociación de algunos polimorfismos CD14 -260, IL-1 β +3954, IL-6 -174, IL-10 -1082 y TNF α -308, encontrando solo relación del polimorfismo IL-6 -174 y la manifestación de abscesos apicales agudos, lo cual sugiere que los otros polimorfismos evaluados no parecen estar relacionados con esta patología.⁴⁴

Conclusiones

Existe evidencia científica suficiente en el área de periodoncia que relaciona la influencia de los polimorfismos genéticos de la IL-1 β con el aumento y la severidad de la enfermedad. A la fecha, en endodoncia, aunque se ha generado gran interés por estudiar estos polimorfismos genéticos y su relación con la persistencia de lesiones perirradiculares no se tienen resultados concluyentes.

Es importante realizar estudios en diferentes poblaciones, debido a la discrepancia existente en relación con la prevalencia de estos polimorfismos genéticos, de manera que permitan un mejor entendimiento desde el punto de vista genético y molecular de los procesos de reabsorción ósea en los dientes con enfermedad pulpar y periapical.

Referencias

1. Gupta R, Prakash V. Bilateral extensive idiopathic apical root resorption in supraerupted maxillary molars: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Sep;106(3):e44-7.
2. Morsani JM, Aminoshariae A, Han YW, Montagnese TA, Mickel A. Genetic predisposition to persistent apical periodontitis. *J Endod.* 2011 ;37:455-59.
3. Stashenko P, Yu SM, Wang CY. Kinetics of immune cell and bone resorptive responses to endodontic infections. *J Endod.* 1992;18:422-26.
4. Siqueira JF Jr, Rôças IN, Provenzano JC, Daibert FK, Silva MG, Lima KC. Relationship between Fc γ receptor and interleukin-1 gene polymorphisms and post-treatment apical periodontitis. *J Endod.* 2009;35:1186-92. (Esta es la misma que la referencia 45)
5. Kaarthikeyan G, Jayakumar ND, Padmalatha O, Sheeja V, Sankari M, Anandan B. Analysis of the association between interleukin-1 β (+3954) gene polymorphism and chronic periodontitis in a sample of the south Indian population. *Indian J Dent Res* 2009;20:37-40.
6. Miller GA, DeMayo T, Hutter JW. Production of interleukin-1 by polymorphonuclear leukocytes resident in periradicular tissue. *J Endod.* 1996 ;22:346-51.
7. Camargo JF. Bases Moleculares de la familia de la Interleuquina 1. *Revista colombiana de Reumatología.* 11(1):11-39.
8. Lim GC, Torabinejad M, Kettering J, Linkhardt TA, Finkelman RD. Interleukin 1- β in symptomatic and asymptomatic human periradicular lesions. *J Endod.* 1994; 20:225-27.
9. de Sá AR, Moreira PR, Xavier GM, Sampaio I, Kalapothakis E, Dutra WO, et al. Association of CD14, IL1 β , IL6, IL10 and TNF α functional gene polymorphisms with symptomatic dental abscesses. *Int Endod J.* 2007 ;40:563-72.
10. Duque A, Salazar L. Polimorfismo de la IL-1 β como marcador genético en enfermedad periodontal. *Revista CES Odontología* 2007; 20(1):51-8.
11. Quintero M. Osteoartritis : biología, fisiopatología, clínica y tratamiento. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.

12. Laurincová B. Interleukin-1 family: from genes to human disease. *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis Facultatis Medicae*. 2000;143:19–29.
13. Velez-Castrillon S, Camargo JF. Bases moleculares de la familia de la Interleuquina 1. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2004;11(1):11–39.
14. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2002 Oct;20(5 Suppl 27):S1–13.
15. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996 ;87:2095–2147.
16. Ng Y-L, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature – Part 2. Influence of clinical factors. *Int Endod J* 2008;41:6–31.
17. Ataoğlu T, Ungör M, Serpek B, Haliloğlu S, Ataoğlu H, Ari H. Interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha levels in periapical exudates. *Int Endod J*. 2002;35(2):181-85.
18. Stashenko P, Obernesser MS, Dewhirst FE. Effect of immune cytokines on bone. *Immunol. Invest*. 1989;18:239-49.
19. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, Kent RL, Ago JM. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol*. 1987; 138(5):1464-68.
20. Greenstein G, Hart TC. A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2002;73:231–47.
21. Pociot F, Mølviig J, Wogensén L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest*. 1992 ;22(6):396-402.
22. López NJ, Jara L, Valenzuela CY. Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease. *J Periodontol*. 2005;76(2):234-43.
23. Tai H, Endo M, Shimada Y, Gou E, Orima K, Kobayashi T, et al. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol*. 2002;29:882-88.
24. Long JC, Nance WE, Waring P, Burmeister JA, Ranney RR. Early onset periodontitis: a comparison and evaluation of two proposed modes of inheritance. *Genet. Epidemiol* 1987;4:13-24.
25. Matsuki Y, Yamamoto T, Hara K. Detection of inflammatory cytokine messenger RNA (mRNA)-expressing cells in human inflamed gingiva by combined in situ hybridization and immunohistochemistry. *Immunology* 1992 ;76(1):42-47.
26. Grigoriadou ME, Koutayas S-O, Madianos PN, Strub J-R. Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature. *Quintessence Int*. 2010;41(6):517–25.
27. Engbretson SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB. GCF IL-1beta profiles in periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2002;29:48-53.
28. Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J. Periodont. Res*. 1990 May;25(3):156-163. (Esta es la misma que la referencia 26)
29. López NJ, Valenzuela CY, Jara L. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms associated with periodontal disease in type 2 diabetes. *J. Periodontol*. 2009 ;80(10):1590-98.
30. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1997;24:72-77.
31. Caffesse RG, De LaRosa MR, De LaRosa MG, Mota LF. Prevalence of interleukin 1 periodontal genotype in a Hispanic dental population. *Quintessence Int* 2002;33:190-94.
32. Armitage GC, Wu Y, Wang HY, Sorrell J, di Giovine FS, Duff GW. Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. *J. Periodontol* 2000;71:164-71.
33. Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantinidis A. Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *J Clin Periodontol* 2003;30:35-41.
34. Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlén G. Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2001;28(5):389-96.

- 35.** Anusaksathien O, Sukboon A, Sitthiphong P, Teanpaisan R. Distribution of interleukin-1beta(+3954) and IL-1alpha(-889) genetic variations in a Thai population group. *J Periodontol* 2003 ;74:1796-1802.
- 36.** Janket S-J, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *J Dent Res* 2005;84:1154-59.
- 37.** Sakellari D, Katsares V, Georgiadou M, Kouvatzi 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.
- 38.** Glossary of Contemporary Terminology for Endodontics. American Association of Endodontics, 6th edn. Chicago: AAE; 1998. 7 pp
- 39.** Fuss Z, Tsesis I, Lin S. Root resorption: diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. *Dent Traumatol* 2003;19:175-82.
- 40.** Harris EF, Kineret SE, Tolley EA. A heritable component for external apical root resorption in patients treated orthodontically. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997 ;111:301-9.
- 41.** Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK Jr, Everett ET, Flury L, Liu L, Foroud TM, et al. Genetic predisposition to external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003;123:242-52. (Esta es la misma que la referencia 39)
- 42.** Bastos Lages EM, Drummond AF, Pretti H, Costa FO, Lages EJP, Gontijo AI, et al. Association of functional gene polymorphism IL-1beta in patients with external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009 ;136(4):542-46.
- 43.** Lin LM and Huang GTJ. Pathobiology of the periaex. In: Hargreaves KM and Cohen S, editors. *Pathways of the pulp*. 10th ed. Missouri: Elsevier; 2011.p 529-59
- 44.** de Sá AR, Moreira PR, Xavier GM, Sampaio I, Kalapothakis E, Dutra WO, et al. Association of CD14, IL1B, IL6, IL10 and TNFA functional gene polymorphisms with symptomatic dental abscesses. *Int Endod J* 2007 ;40:563-72.
- 45.** Schett G. Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone. *European Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2011 May 25 [citado 2011 Oct 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615394>.
- 46.** Burgener B, Ford AR, Situ H, Fayad MI, Hao JJ, Wenckus CS, et al. Biologic markers for odontogenic periradicular periodontitis. *J Endod* 2010 ;36:1307-10.
- 47.** Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15:348-81.
- 48.** Danin J, Linder LE, Lundqvist G, Andersson L. Tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta1 in chronic periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000 ;90:514-17.
- 49.** Siqueira JF Jr. Aetiology of root canal treatment failure: why well-treated teeth can fail. *Int Endod J.* 2001;34:1-10.
- 50.** 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

Correspondencia:
rfernandez@ces.edu.co

Recibido para publicación: Febrero de 2011
Aprobado para publicación: Mayo de 2012