



Participación de la interleucina 1 β (IL-1 β) en periodontitis

Laura Estela Castrillón Rivera,* Susana Aurora Macín Cabrera,** Alejandro Palma Ramos*

RESUMEN

La periodontitis se caracteriza por un proceso inflamatorio destructivo que afecta los tejidos de soporte del diente, la resorción del hueso alveolar, la formación de bolsas periodontales y eventualmente la pérdida del diente. Las citocinas proinflamatorias como son la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF α) y el interferón gamma (IFN γ) son considerados los principales mediadores de las enfermedades de inflamación crónica incluyendo a la periodontitis. Los niveles elevados de estas citocinas en la circulación, así como localmente, se correlacionan con la severidad de algunas enfermedades periodontales, lo que permite sugerir que estas moléculas participan en la respuesta del huésped para el desarrollo y progresión de esta enfermedad. En este trabajo de revisión se presentan las características y funciones de la IL-1 así como las principales evidencias de su participación en la inducción y progresión de la enfermedad periodontal, el uso de esta molécula como marcador pronóstico y los estudios de polimorfismo genético asociados con la severidad de esta patología.

Palabras clave: Interleucina 1 β , periodontitis, inflamación, IL-1 Ra.

Key words: Interleukin 1 β , periodontitis, inflammation, IL-1 Ra.

Lista de abreviaturas

Por las siglas en inglés

GM-CSF:	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
IL:	Interleucina
IL-1 α :	Interleucina-1 alfa
IL-1 β :	Interleucina-1 beta
IL-1AcP:	Proteína accesoria del receptor a IL-1
IL-1Ra:	IL-1 receptor antagonista
IL-1RI:	Receptor a IL-1 tipo I
IL-1RII:	Receptor a IL-1 tipo II
IFN γ :	Interferón gamma
iNOS:	Oxidasa del óxido nítrico
LIF:	Factor inhibitorio de leucemia
LPS:	Lipopolisacárido bacteriano
MMPs:	metaloproteinasas de matriz
NK:	Leucocitos asesinos naturales o natural killer
ODF:	Factor activador de la diferenciación de osteoclastos
PAF:	Factor activador de plaquetas
PCA:	Factor tisular procoagulante
PGE $_2$:	prostaglandina E $_2$
PGI $_2$:	prostaglandina I $_2$
PMN:	Leucocitos polimorfonucleares
RANKL:	Factor activador del ligando NF-kB
TGF α :	Factor de crecimiento alfa
TIMPs:	Factores inhibidores de metaloproteinasas de matriz
TNF α :	Factor de necrosis tumoral

ABSTRACT

Periodontitis is characterized by a destructive inflammatory process that affects the support tissue of the teeth, the resorption of alveolar bone, the formation of periodontal pockets and eventually the loss of teeth. The proinflammatory cytokines as Interleukin-1 (IL-1), the Tumor necrosis factor alpha (TNF α) and Interferon gamma (IFN γ) are considered the main mediators of chronic inflammation diseases including periodontitis. The high levels of these cytokines in circulation and locally, correlate with the severity of some periodontal diseases suggesting that these molecules participate in host response to develop the progression of this disease. In this review, the characteristics and functions of IL-1 are shown, the main evidences that correlate the induction and progression of periodontal disease with IL-1, the use of this molecule as a prognostic marker and the studies of genetic polymorphism associated with the severity of this disease.

La periodontitis es una enfermedad infecciosa crónica, caracterizada por un proceso inflamatorio destructivo que afecta a los tejidos de soporte de los dientes, la resorción del hueso alveolar y la formación de bolsas periodontales con eventual pérdida de dientes.¹ Histológicamente, la enfermedad periodontal se caracteriza por la acumulación de células inflamatorias en tejido conectivo gingival. Se han aislado numerosas especies bacterianas de la placa subgingival y algunas de ellas se asocian directamente con la enfermedad, seguida de la progresión. La mayoría de estas bacterias residen en la bolsa periodontal y no invaden tejidos periodontales, el sistema inmune no logra eliminar eficientemente a todos los microorganismos y esto ocasiona la inflamación crónica y una respuesta continua y excesiva del huésped llevando a la destrucción tisular debido al reclutamiento de leucocitos y la subsecuente liberación de mediadores y citocinas

* Profesor Investigador del Departamento de Sistemas Biológicos.

** Profesor Investigador del Departamento de Atención a la Salud.

que juegan un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad periodontal.²⁻⁴

Aunque la presencia de patógenos periodontales es un prerrequisito, la progresión de la enfermedad periodontal es dependiente de la respuesta del huésped hacia la bacteria patógena que coloniza la superficie del diente. La perpetuación de la respuesta inmune debido a la persistencia de estos patógenos rompe los mecanismos homeostáticos y causa la liberación de mediadores como son las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α) proteasas (metaloproteinasas), prostanoïdes (prostaglandina E₂) las cuales promueven la matriz extracelular en la encía y estimulan la resorción ósea.

MARCADORES PRONÓSTICOS DESTRUCCIÓN PERIODONTAL

Durante la década pasada, muchos investigadores han enfocado su interés en la búsqueda de marcadores inmunológicos para determinar el curso de la destrucción periodontal. Estos estudios demuestran mediciones clínicas incluyendo la evaluación de placa, sangrado al sondeo, supuración y/o profundidad de surco, sin embargo, son débiles indicadores de la progresión de la enfermedad periodontal.⁵ Otra propuesta ha sido la búsqueda del posible valor de las bacterias en la predicción de la destrucción periodontal, algunos autores sugieren que la presencia de *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* son mejores predictores para la enfermedad periodontal, ya que su presencia se asocia con la destrucción,⁶ sin embargo los resultados en este sentido aún son contradictorios.⁷

Durante el desarrollo y progresión de la periodontitis una serie de enzimas se liberan de los tejidos del huésped, las cuales pueden ser utilizadas como marcadores potenciales para monitorear la destrucción periodontal, entre éstas se encuentra la elastasa de neutrófilos, la cual se encuentra elevada en el fluido crevicular y se ha asociado con la pérdida progresiva del tejido conectivo gingival y el hueso⁸ o bien la enzima con actividad de tripsina proveniente de periodontopatógenos.⁹

Las moléculas provenientes del infiltrado inflamatorio se han propuesto como marcadores pronósticos en estas enfermedades, y aunque no existen evidencias directas de los mecanismos específicos que explican la progresión de la periodontitis, los cambios producidos en las concentraciones de estas moléculas se relacionan con la activación de las células que componen este infiltrado, lo que compromete la participación del sistema inmune local. De esta manera, la destrucción del tejido periodontal puede ser atribuida a la acti-

vación producida por monocitos, linfocitos, fibroblastos y otras células del huésped que en forma conjunta con la acción de elementos bacterianos, como el lipopolisacárido (LPS), estimulan la producción de citocinas, que ocasionan la liberación de metaloproteinasas responsables de la destrucción de la matriz extracelular y del hueso alveolar.¹⁰ Por lo tanto, las citocinas pueden ser candidatos idóneos como marcadores pronósticos del daño periodontal.¹¹

PAPEL DE LAS CITOCINAS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Las citocinas juegan un papel importante no únicamente en la homeostasis de los tejidos, sino en la patogénesis de muchas enfermedades infecciosas, recientemente se ha observado la participación de varias citocinas en el periodonto normal y en la enfermedad periodontal. La enfermedad periodontal, especialmente en la periodontitis se caracteriza por un proceso inflamatorio destructivo que afecta los tejidos de soporte del diente, la resorción del hueso alveolar, la formación de bolsas periodontales y eventualmente la pérdida del diente.

Las citocinas proinflamatorias como son la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF α) y el interferón gamma (IFN γ) son considerados los principales mediadores de las enfermedades de inflamación crónica, incluyendo a la periodontitis,¹²⁻¹⁸ la IL-6, IL-8, prostaglandina E2 (PGE2)¹⁹ y las metaloproteinasas se consideran también mediadores de la acción destructiva en el periodonto cuando aparecen en niveles elevados durante los procesos patológicos, en cambio el aumento de citocinas y moléculas con acción antiinflamatoria como son la IL-4, IL-10 TGF α , IL-1 receptor antagonista (IL-1Ra) y TIMPs garantizan un periodonto sano.²⁰ Los perfiles de citocinas en tejidos sano y enfermo se presentan en la *figura 1*.

INTERLEUCINA 1 (IL-1)

La IL-1 se describió originalmente en los años cercanos a 1940 como una proteína termolábil presente en el fluido de exudados granulocíticos de animales o humanos con fiebre. En esa época se le conoció como pirógeno endógeno.²¹

Los niveles circulantes de IL-1 se elevan en una variedad de situaciones clínicas y junto con los niveles elevados de TNF e IL-6 correlacionan con la severidad de algunas patologías, debido a su gran actividad proinflamatoria, sugiriendo que estas citocinas participan en la respuesta del huésped para el desarrollo de la enfermedad. La producción de IL-1 en los tejidos

contribuye a efectos locales como la fibrosis, rompimiento de tejidos de matriz o al influjo de células inflamatorias.²²

La interleucina-1 es el prototipo de citocina proinflamatoria que induce la expresión de una variedad de genes y la síntesis de varias proteínas que inducen cambios en la inflamación aguda y crónica.

Esta interleucina es el mediador de las respuestas de defensa del organismo, sin embargo, cualquiera que sea la situación, la sobreproducción sostenida de esta molécula lleva a la debilidad de las funciones normales del huésped y por lo tanto la reducción en su síntesis o de sus funciones efectoras es el blanco terapéutico de muchas enfermedades.^{23,24}





Inicialmente la IL-1 era un producto derivado de células fagocíticas activadas, sin embargo, varias células nucleadas han demostrado su capacidad de síntesis de esta molécula, entre ellas se encuentran los monocitos sanguíneos, macrófagos tisulares, microglía del sistema nervioso central, astrocitos, células endoteliales, células de músculo liso, fibroblastos, células basales sinoviales, células dendríticas de la piel, queratinocitos, células intestinales y gingivales. También los linfocitos T de la sangre, linfocitos B normales o transformados, células del nódulo linfático, células NK, células placentarias, células sanguíneas de recién nacido y células dendríticas han demostrado la capacidad biosintética de esta molécula.²⁵

Existen dos formas bioquímicamente distintas pero relacionadas estructuralmente con la IL-1: la IL- β y la IL- 1α . Entre ellas se tienen únicamente el 26% de homolo-

gía y son codificadas por genes separados, localizados en el cromosoma 2 y cada gen contiene 7 exones.^{26,27}

Las dos formas de la IL-1 se sintetizan inicialmente como precursores de 31 kDa (pro-IL-1). Ninguna de las dos moléculas contiene una secuencia señal que generalmente indica un sitio de rompimiento para enzimas proteolíticas N-terminal. Este hecho hace a la IL-1 como una citocina única, ya que la pro IL-1 es fragmentada por proteasas carboxi-terminal, generando un péptido maduro de 17 kDa. Este péptido de IL- 1α e IL- 1β es la forma activa de estas moléculas. La elastasa, plasmina, catepsina G, colagenasa y serina proteasa son enzimas implicadas en la fragmentación de pro IL- 1β para la génesis del fragmento maduro.²⁸

Cuando la IL-1 llega a la circulación actúa como una hormona induciendo un amplio espectro de cambios sistémicos en sistemas neurológicos, metabólicos, hematológicos y endocrinos. Esta molécula tiene funciones regulatorias en el proceso inflamatorio. Los monocitos y los macrófagos son los productores importantes. La producción de IL-1 puede ser inducida por una variedad de agentes como son los microorganismos, productos microbianos, agentes inflamatorios, lectinas de plantas y antígenos. La IL-1 tiene efectos locales y sistémicos sobre las células inmunocompetentes y otras que participan en las reacciones inflamatorias. Algunos de estos efectos incluyen la activación de linfocitos T, proliferación de linfocitos B y la estimulación de éstos para la síntesis de anticuerpos. También afecta la quimiotaxis de neutrófilos y células mononucleares y participa en la mo-

Periodonto sano	Mediadores de la inflamación	Periodonto enfermo
Niveles bajos 	Moléculas proinflamatorias: IL- 1β , IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , PGE2, MMPs Acción destructiva	 Niveles altos
 Niveles altos	Moléculas anti-inflamatorias: IL-4, IL-10, TGF β , IL-1Ra, TIMPs Acción protectora	Niveles bajos 

Las manifestaciones de enfermedad en enfermedades periodontales se ven favorecidas cuando las concentraciones de citocinas proinflamatorias vs anti-inflamatorias se encuentran elevadas.

Figura 1. Perfiles de citocinas en periodonto sano y enfermo.

dulación de la función de las células endoteliales como lo es en la liberación de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), prostaglandina I₂ (PGI₂), prostaglandina E₂ (PGE₂) y en la síntesis de factor activador de plaquetas (PAF, por sus siglas en inglés). Por acción de la IL-1 se aumenta la actividad del PAF y del factor tisular procoagulante (PCA), también aumenta la adhesión de leucocitos polimorfonucleares (PMN), monocitos y líneas celulares de leucocitos.²⁹

En respuesta a la estimulación con IL-1, los fibroblastos gingivales y periodontales proliferan y liberan más PGE₂, además la síntesis de colágena y la actividad de la hialuronidato sintetasa aumentan y se estimula la resorción de hueso.

La IL-1 y el TNF son inductores potentes de las metaloproteinasas de matriz (MMPs), eicosanoides, oxidasa del óxido nítrico (iNOS), ligando del activador del receptor (RANKL), productos involucrados en la destrucción de la matriz extracelular, cartílago y resorción de hueso. La IL-1 es importante a nivel local y es más potente que el TNF en la estimulación de MMPs e impide específicamente la reparación del cartílago.³⁰

RECEPTORES IL-1

Los receptores para la IL-1 reconocen igualmente a las formas α y β ψ ya que IL-1 α e IL-1 β disparan a los mismos receptores, algunas regiones contienen los mínimos requerimientos estructurales para su activación.²⁵

Se han descrito dos tipos de receptores para la IL-1. La proteína p80 llamada IL-1RI (receptor tipo I) y la proteína p68 llamada IL-1RII (receptor tipo II) ambos se encuentran presentes en la superficie de las células. Sus diferencias no solamente residen en que son productos de genes diferentes, sino que tienen diferencias de afinidad en la unión con la IL-1, en la regulación de su expresión, el tipo de señal transducida y su capacidad de ser internalizados, ya que el tipo I es rápidamente internalizado y permanece en el interior de la célula por 12 horas, en cambio el tipo II permanece en superficie por 60 minutos y es muy pobremente internalizado.³¹

El receptor tipo I pertenece a la superfamilia de inmunoglobulinas (Igs). Tiene un segmento extracelular que contiene los tres dominios homólogos a la Ig. El segmento extracelular tiene varios sitios para la glicosilación, tiene una sola porción transmembranal de aproximadamente 21 aminoácidos y una región citosólica. Esta última región no tiene homología con las protein-cinasas pero sus residuos serina/treonina son

fosforilados tan pronto como la IL-1 se une a los dominios extracelulares.³²

El receptor del tipo II también pertenece a la superfamilia de las Ig con tres dominios en su segmento extracelular y con un 28% de homología entre las porciones extracelulares de los receptores tipo I y II. La mayor diferencia entre estos receptores se encuentra en su porción citoplásmica, ya que en el caso del receptor tipo II esta sección es más corta, lo que explica su menor peso molecular y explica las diferencias en la transducción de señales reportadas para este tipo de receptor.

La unión de IL-1 al receptor tipo I causa la formación de un heterodímero con una proteína accesoria del receptor (IL-1AcP) y una vez formado este complejo se activa una cinasa activada por el receptor (IRAK) y la señal se transduce al núcleo de la célula a través de otras cinasas (TRAF 6, P1,3 cinasa, I κ B, MEKK y p38 MAPK).³⁰

MODULACIÓN DE IL-1

La producción y control de las actividades biológicas de la IL-1 es importante para el control de procesos patológicos.

Interleucina 1 Receptor antagonista (IL-1 Ra)

En 1983 antes de la clonación de IL-1 se sospechaba de la existencia de un inhibidor potencial de la IL-1, ya que en pacientes con altas temperaturas y con enfermedades debilitantes o crónicas como artritis reumatoide o artritis juvenil no presentaban evidencia de actividad biológica de IL-1 en orina o suero. Este hecho llevó a la hipótesis de que la IL-1 debe estar enmascarada por moléculas inhibitorias. Posteriormente, en 1987, de la orina de pacientes con leucemia monocítica se aisló una molécula que bloqueaba específicamente las acciones de la IL-1 sin afectar la función del TNF. A esta molécula se le identificó como el receptor antagonista de IL-1 o IL-1Ra.^{30,33}

La IL-1 receptor antagonista (IL-1Ra) es una glucoproteína de 22 KDa que inhibe la unión de la IL-1 a su receptor sobre células T, leucocitos polimorfonucleares y linfocitos B. Esta molécula tiene 19% de similitud en su composición de aminoácidos con la IL-1 α y un 26% de similitud con la IL-1 β . A pesar de esta semejanza estructural no tiene actividad de antagonista.³⁴

La unión de IL-1Ra inhibe competitivamente al receptor, previniendo la formación del heterodímero (con IL-1AcP) y consecuentemente la transducción de la señal al núcleo. Sin embargo, es importante notar que la afinidad de la unión de IL-1Ra al recep-

tor de tipo I de IL-1 es mucho más fuerte que la misma IL-1.

Existe otro tipo de modulación de la IL-1 que depende de los receptores tipo II, recordando que éstos tienen un segmento citoplásmico corto que funcionan como “señuelo” ocasionando una disminución de la cantidad de IL-1 disponible para unirse a su receptor tipo I. Los receptores tipo II son fragmentados de la superficie celular en forma soluble y se unen a la IL-1 en solución, previniendo que esta citocina alcance a su célula blanco (Figura 2).

Por lo tanto, la actividad de la IL-1 está conferida con dos proteínas relacionadas IL-1 α e IL-1 β ambas se unen a receptores llamados tipo I y tipo II. El receptor tipo I (IL-1RI) es responsable de la señalización específica, mientras que el receptor tipo II funciona como un receptor señuelo que no causa estimulación celular.³⁵

En 1991 se describió que en el fluido gingival crevicular de pacientes con enfermedad periodontal marginal inhibidores de la IL-1 β (que no es IL-1Ra) con pesos moleculares de 10-14 kDa y otro con un peso molecular de 10 kDa sugiriendo que existen otros mecanismos de modulación de esta citocina que deben ser estudiados con mayor detalle.³⁶

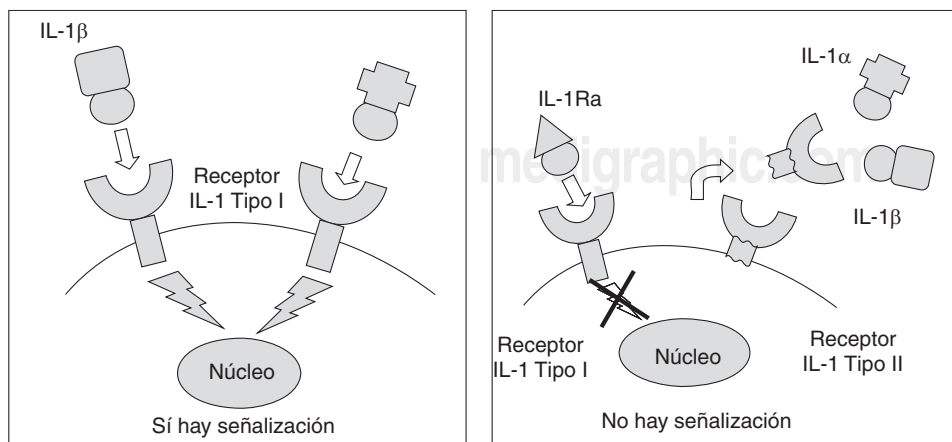
PAPEL DE LA IL-1 EN LA RESORCIÓN ÓSEA

Las enfermedades periodontales son enfermedades inflamatorias crónicas que llevan eventualmente a la pérdida de estructuras de apoyo del diente, incluyendo la resorción del hueso alveolar de la mandíbula. Las enfermedades periodontales son las más prevalentes de las enfermedades del hueso en el humano, lo que lleva a la pérdida dental en 10 al 15% en los adultos. Las enfermedades infecciosas periodontales se asocian con el crecimiento de ciertas especies de bacterias gram negativas

facultativas, estas bacterias tienen muchos factores de virulencia, sin embargo, la infección no siempre se asocia con la pérdida de hueso, ya que ni el tipo o la proporción de estos patógenos asociados explica la variabilidad de la severidad en la enfermedad periodontal. Por lo tanto, a pesar de los factores de virulencia que son los responsables del daño en la enfermedad, actualmente se considera que es la respuesta del huésped hacia la bacteria y no la bacteria misma la responsable de este daño.³⁷ Los hechos que sugieren esta aseveración son: Primero: Los procesos homeostáticos del hueso y la respuesta inmunitaria están íntimamente relacionados, ya que la remodelación ósea está regulada por muchos factores inmunes. Segundo: la infección oral con bacterias periodontales induce la resorción ósea en los modelos animales. Tercero: Estudios *in vitro* establecen que las bacterias inducen la secreción de factores remodeladores de hueso en células inmunes y los estudios *in vivo* demuestran que ratones deficientes de células inmunes pierden menos hueso que los animales normales después de la infección oral y finalmente se sabe que en infecciones inducidas, la resorción ósea mediada por la respuesta inmune ocurre en pacientes con enfermedad periodontal, ya que las citocinas resorptivas y las fuentes celulares de éstas se encuentran presentes en la encía inflamada.

Existe evidencia importante de que la IL-1 y TNF son mediadores importantes de la inflamación y degradación de tejidos en la artritis reumatoide. Ambas citocinas pueden influenciar las manifestaciones locales y sistémicas de la enfermedad, así como en la destrucción de cartílago, tendones y matriz ósea.^{30,38,39}

La asociación de la actividad de la IL-1 con la activación de osteoclastos y consecuentemente el incremento de la resorción ósea se basa en lo siguiente:



La unión de IL-1 alfa (IL-1 α) o de la IL-1 beta (IL-1 β) al receptor tipo I causa señalización al núcleo y en consecuencia estimulación celular, en cambio la inhibición competitiva a este receptor no produce respuesta. La liberación de receptores tipo II al medio permite la unión de IL-1 α o IL-1 β evitando así la activación celular por su unión al receptor tipo I.

Figura 2. Modulación de las respuestas dependientes de interleucina 1.

- a) La IL-1 induce la resorción ósea *in vitro*
- b) Niveles elevados de IL-1 en el fluido gingival tienen correlación con la severidad de la resorción ósea.
- c) La osteoporosis en adultos mayores se reduce con la expresión espontánea de IL-1Ra mientras que se aumenta cuando los niveles de IL-1Ra son bajos.

La IL-1 actúa sobre los osteoblastos induciendo la expresión de RANKL (Por sus siglas en inglés factor activador del ligando NF-kB) también conocido como factor activador de la diferenciación de osteoclastos (ODF por sus siglas en inglés).

RANKL estimula la diferenciación de los precursores de osteoclastos en osteoclastos maduros responsables de la resorción del hueso. Además, RANKL e IL-1 estimulan directamente a los osteoclastos maduros para que ejerzan su acción. Existe para este sistema una molécula con acción inhibitoria, la cual es la osteoprotegerina (OPG) que funciona como antagonista de RANKL inhibiendo la diferenciación de los osteoclastos (Figura 3).

Muchos de los factores de la resorción ósea se encuentran presentes en la encía inflamada durante la enfermedad periodontal en concentraciones por arriba de las requeridas para inducir la pérdida de hueso *in vitro*. Éstas no son detectables en la encía normal pero están presentes en la encía inflamada y en el fluido crevicular y disminuyen después de una terapia periodontal exitosa.⁴⁰⁻⁴⁴

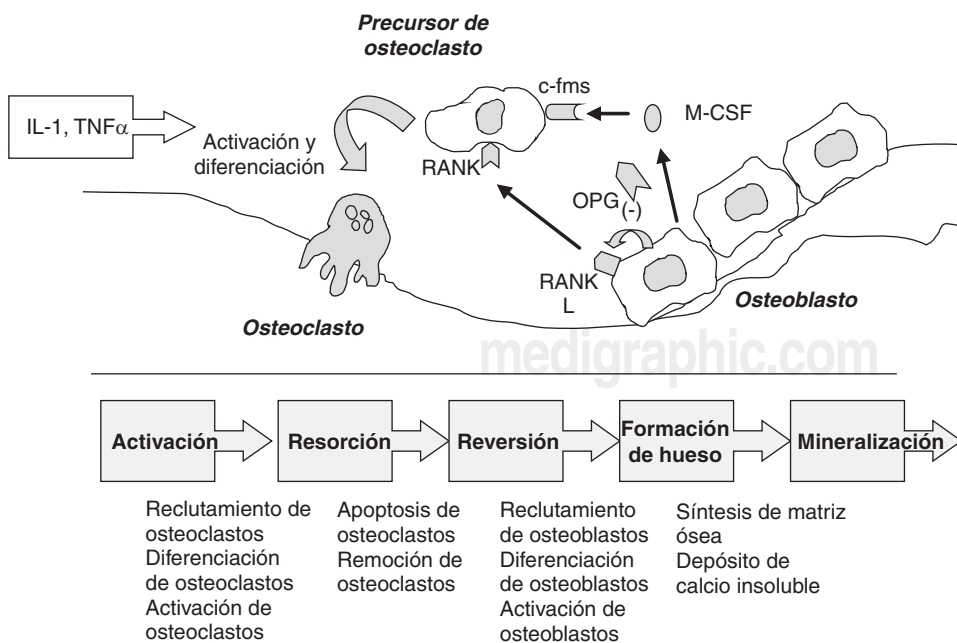
La matriz ósea puede ser resorbida únicamente por los osteoclastos, la estimulación local de la actividad

de esta célula o la generación de osteoclastos es un prerequisite para la pérdida del hueso alveolar en los pacientes con periodontitis. El control fisiológico de la actividad de resorción ósea en osteoclastos multinucleados terminalmente diferenciados y la proliferación, diferenciación y fusión de progenitores de osteoclastos hacia nuevos osteoclastos está regulado por varias hormonas, factores de crecimiento y citocinas.⁴⁵ Entre las moléculas presentes en el proceso inflamatorio como son las interleucinas IL-1, IL-6, IL-11, IL-17, factores de necrosis tumoral TNFα y TNFβ, factor inhibitorio de leucemia (LIF), factor transformante de crecimiento β (TNF-β), cininas y trombina, todas pueden estimular la resorción ósea y por tanto estar implicadas en la patogénesis de la inflamación inducida por la resorción del hueso.^{38,39,46}

Existen trabajos contradictorios que proponen que la ausencia de señalización de IL-1 y TNF no participa en el proceso de osteoclastogénesis (maduración de osteoclastos) y que la destrucción de tejidos asociado con el proceso infeccioso por anaerobios depende de otros mediadores, tales como los metabolitos del ácido araquidónico, IL-3, IL-6, IL-11, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y factor de diferenciación de osteoclastos.⁴⁷

IL-1 EN PERIODONTITIS

Se acepta generalmente que la IL-1 es el principal mediador de la destrucción de tejidos en la enfermedad periodontal.^{48,49} Muchos investigadores creen que los ma-



La interleucina 1 y el TNF α participan en la síntesis del ligando RANK, el cual actúa en la diferenciación del osteoclasto favoreciendo la resorción ósea, el mecanismo antagónico a este proceso depende de la molécula conocida como osteoprotegerina (OPG).

Figura 3. Acción de las citocinas proinflamatorias en el ciclo de remodelación del hueso.

crófagos son la fuente primaria de esta citocina, sin embargo, muy pocos estudios reportan al macrófago en la enfermedad periodontal. Mientras que *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* han demostrado activar a los monocitos y macrófagos para estimular la secreción de mediadores proinflamatorios y destructores de tejidos, recientemente se ha demostrado que no hay incremento en el número de macrófagos y poca evidencia de su activación en la periodontitis avanzada comparada con los tejidos levemente inflamados a pesar de la destrucción extensiva.⁵⁰

Para probar que existen diferencias cuantitativas en la expresión de citocinas proinflamatorias en tejidos normales o en tejidos con periodontitis se realizan análisis de secciones de tejido por técnicas de inmunohistoquímica o por hibridación *in situ*, en células del infiltrado, demostrándose que aunque tanto en tejidos sanos como enfermos se expresan RNA mensajeros para IL-1 β e IL-1Ra en células epiteliales, en las biopsias de tejidos enfermos, hay mayor expresión de estos mensajeros en el tejido conectivo. Estos resultados implican la participación potencial de las citocinas pro y anti-inflamatorias en la regulación de la inflamación crónica en la periodontitis del adulto.⁵¹

Papel de las hormonas sexuales en la enfermedad periodontal y la IL-1

Se ha analizado la participación de la IL-1 y el papel de las hormonas sexuales, las cuales modifican la progresión de la enfermedad periodontal en la pubertad y el embarazo, la deficiencia de estrógenos en la mujer durante la menopausia es considerado un factor de riesgo que contribuye a la osteoporosis, en la enfermedad periodontal y la pérdida dental.^{52,53} Se sabe que la IL-1 juega un papel importante en la progresión de la osteoporosis posmenopáusica y la enfermedad periodontal.⁵⁴

Se ha estudiado el efecto de las hormonas sexuales en la producción de IL-1 sobre monocitos humanos y se ha demostrado que la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂) aumenta por la progesterona y estradiol. La PGE₂ suprime la síntesis de IL-1 por monocitos, por lo que se especula que las hormonas sexuales afectan la producción de IL-1 por monocitos periféricos, por lo que a bajas concentraciones de hormonas sexuales debe considerarse como factor de riesgo en la periodontitis.⁵⁵

CORRELACIÓN CLÍNICA DE MANIFESTACIONES DE PERIODONTITIS CON NIVELES DE IL-1

Los principales estudios relacionados con la participación de la IL-1 en la patología periodontal se pre-

sentan en el *cuadro 1* en donde se describe el objetivo, metodología, resultados y conclusiones del uso de la IL-1 como posible marcador de la enfermedad periodontal, así como la correlación clínica de esta molécula con la evolución o eficiencia al tratamiento.

En general, los resultados de la evaluación de la IL-1 en la enfermedad periodontal señalan que la IL-1 α y la IL-1 β están presentes en la encía inflamada y en el fluido gingival crevicular de los pacientes con periodontitis y en concentraciones extremadamente bajas en sitios sanos. Sus niveles se reducen seguido de raspado y alisado radicular, pero los resultados de la correlación con las mediciones de la profundidad al sondeo son variables.

La IL-1 β tiene mayores niveles en aquellas muestras provenientes de enfermedad periodontal, que los niveles obtenidos en sujetos sanos. Por lo tanto, los niveles de IL-1 muestran cambios dinámicos dependiendo de la enfermedad periodontal y puede ser una herramienta valiosa para monitorear la actividad de esta enfermedad.

POLIMORFISMO DE LA IL-1 Y SU PARTICIPACIÓN EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Mientras que las bacterias y sus productos son claramente las iniciadoras de la enfermedad periodontal no han explicado completamente la severidad de su curso clínico, varias líneas de evidencia han implicado la influencia de factores genéticos como es la asociación del genotipo de la IL-1 con los niveles locales de la IL-1 β y la periodontitis más severa.

Para explicar las diferencias individuales a la progresión de la enfermedad periodontal y el tratamiento se ha propuesto la variación del gen de IL-1 como modificador en la respuesta inflamatoria. Se ha demostrado una fuerte asociación entre la severidad de la periodontitis del adulto y la variación del grupo de genes de IL-1.⁸⁹ Este grupo de genes se han localizado en el cromosoma 2 y está compuesto por los genes que codifican a los agonistas de la IL-1 (IL-1 α e IL-1 β) y el gen para el receptor antagonista de IL-1 (IL-1 Ra).⁹⁰ Se han caracterizado muchas variantes de ese grupo. La composición del genotipo que se ha asociado con la periodontitis más severa comprende al alelo 2 del polimorfismo -889 de IL-1 α más el alelo 2 del polimorfismo +3953 (o IL-1 β ⁺³⁹⁵³) del gen de IL-1 β .⁹¹ En este último caso, se asocia con una producción elevada de IL-1 β en monocitos de sangre periférica estimulados con lipopolisacárido.⁹² Por lo tanto, el portar el genotipo asociado con periodontitis puede resultar en el incremento en la producción de IL-1 β en tejidos locales.

Cuadro I. Correlación clínica de manifestaciones de periodontitis con niveles de IL-1.

Autor	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Wilton JM ⁵⁶ (1992) Inglaterra	Evaluar los niveles de IL-1 β en GCF en periodontitis del adulto.	En volumen original GCF 34.16 \pm 29.45 pg/ μ L, Rango 1.75 a 97.13 pg/ μ L. No hay correlación con índice de placa, índice de sangrado y profundidad de bolsa.	IL-1 está presente en GCF en sitios con evidencia de destrucción periodontal previa.
Wilton JM ⁵⁷ (1993) Inglaterra	Evaluar concentraciones de IL-1 β y volumen de GCF en pacientes con periodontitis.	IL- β se detectó en 88.6% 12.38 – 420.9 pg/ μ L, Valor promedio = 138.35 \pm 112.61 pg/ μ L IgG1 = 2.419 g/L \pm 3.39, IgG2 = 2.94 g/L \pm 6.43, IgG3 = 0.118 \pm 0.144, IgG4 = 0.864 \pm 1.336.	La IL-1 β no correlaciona con mediciones clínicas inflamación y pérdida de adhesión ni con niveles de IgG. La IgG en GFC deriva del plasma pero IgG4 se sintetiza localmente.
Reinhardt RA ⁵⁸ (1993) USA	Estudio longitudinal de niveles de IL-1 α e IL-1 β en GCF en pacientes pre y posttratamiento con diferentes niveles de lesión periodontal.	No hubo diferencias entre IL-1 α o IL-1 β entre el sulco inflamado y en periodontitis moderada/avanzada en basal. Ambas terapias mejoran los parámetros clínicos de enfermedad periodontal. Hay aumento* de IL-1 α en periodontitis moderada/avanzada a 6 meses posttratamiento sin cambio en otros grupos. La IL-1 β disminuye posttratamiento excepto por un aumento* en sitios con periodontitis moderada /avanzada.	La curación de la herida quirúrgica en sitios inflamados e infectados en periodontitis moderada/avanzada en el proceso PFD resulta en una producción prolongada de IL-1 β que es el reflejo del grado del trauma tisular y el retraso de la curación de la herida.
Reinhardt RA ⁵⁹ (1993) USA	Se evalúan perfiles de citocinas y bacterias asociadas a pacientes que no responden a la terapia convencional en periodontitis refractaria.	No hay diferencia significativa con cualquier parámetro clínico excepto incidencia en la pérdida de adherencia en presencia de bacterias patógenas. En periodontitis refractaria se producen niveles significativos de IL-6. La presencia de Aa, Pg, y Ec se asocia con concentraciones elevadas de IL-1.	La producción de IL-1 e IL-6 es diferente en respuesta a factores locales y sistémicos asociados con periodontitis y que la IL-6 puede jugar un papel en la identificación y mecanismo de la periodontitis refractaria.
Feldner BD ⁶⁰ (1994) USA	Asociación de la destrucción de colágena con la presencia de células productoras de IL-1 β en gingivitis sin tratamiento, en periodontitis temprana y en periodontitis moderada a severa.	Pérdida de colágeno en gingivitis, periodontitis temprana (35%) y en moderada – severa (52%), mientras que el número de células productoras de IL-1 β fue alto en biopsias de periodontitis moderada a severa. Las diferencias no fueron significativas. No hubo correlación entre el número de células IL-1 β (+) con el porcentaje de la pérdida de colágeno.	Por estudios inmunohistoquímicos se demuestra la presencia de células IL-1 β (+) que no parecen tener una asociación directa con la pérdida de colágeno.
Hou LT ⁶¹ (1994) Taiwan	Demostrar el aumento de IL-1 β en FGC en pacientes chinos con periodontitis.	La IL-1 β fue indetectable en 23% del FGC de los sitios no inflamados, si en enfermos 4.03 – 511.12 pg/sitio afectado. El valor promedio es 3 veces mayor. La IL-1 β aumenta con índice gingival no hay diferencia en pg/ μ L.	La IL-1 β está presente en FGC en muchas encías no inflamadas y en casi todas las lesiones. Hay elevación significativa de IL-1 β total y el volumen de FGC en la enfermedad, lo que sugiere que se asocia estrechamente con la severidad periodontal.
Preiss DS ⁶² (1994) Alemania	Proponer el uso del Kit comercial de IL-1 β en FGC en periodontitis.	28.8 ng/mL – 150 ng/mL control, 85.8 mg/mL – 882.2 ng/mL periodontitis. No hay diferencias por sexo.	Es posible el uso de kits comerciales de ELISA para la cuantificación de IL-1 β en FGC.

(*) Valores estadísticamente significativos, FGC: Fluido gingival crevicular

Cuadro I. Correlación clínica de manifestaciones de periodontitis con niveles de IL-1. (Continuación)

Autor	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Yavuzylimaz E ⁸³ (1995) Turquía	Determinar niveles de IL-1 β y TNF α en FGC suero en pacientes con deterioro periodontal rápido.	En todas las muestras se logró cuantificar IL-1 β y sólo en el 50% el TNF α , en FGC el valor promedio de TNF α fue de 38.45 \pm 13.99 pg/mL y 3.2 \pm 1.39 pg/mL. La IL-1 β correlaciona con profundidad de bolsa, débil correlación con sangrado en ambas citocinas. Hay mayor nivel de IL-1 β local que sistémico.	La IL-1 β y TNF α están involucradas con la patogénesis de la enfermedad periodontal y pueden ayudar para definir la fase activa de la enfermedad.
Lee HJ ⁶⁴ (1995) Corea	Estudiar la posible relación entre los niveles de citocina en FGC, presencia de microflora y la actividad en la enfermedad en periodontitis refractaria.	<i>Prevotella intermedia</i> , <i>Eikenella corrodens</i> disminuyen en sitios inactivos y permanecen en activos después de tres meses. IL-2, IL-6* altos en sitios activos basal y tres meses IL-1 β * alto en sitios activos a los tres meses la pérdida de hueso correlaciona con el aumento de IL-1 β e IL-2.	Los niveles de IL-1 β , IL-2 e IL-6 y la presencia de <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Eikenella Corrodens</i> correlacionan en placa subgingival y sirven como posibles indicadores de la enfermedad activa en la periodontitis refractaria.
Tsai CC ⁶⁵ (1995) Taiwan	Comparar los niveles de IL-1 β e IL-8 en FGC en pacientes con periodontitis del adulto y control.	Las cantidades totales de IL-1 β e IL-8 aumentaron* en pacientes comparadas con controles. Las cantidades de ambas citocinas se reducen notablemente seguidas del tratamiento periodontal. Los parámetros clínicos se relacionan positivamente con los niveles de citocinas.	Las cantidades totales de IL-1 β e IL-8 muestran cambios dinámicos dependiendo de la severidad de la enfermedad periodontal. Los niveles de ambas citocinas en FGC son valiosos para determinar la inflamación en la enfermedad periodontal.
Hou LT ⁶⁶ (1995) Taiwan	Investigar los niveles de IL-1 β en FGC y estatus clínico en pacientes con periodontitis y su efecto de la terapia Fase I sobre los niveles de IL-1 β .	La IL-1 β está presente en encías no inflamadas e inflamadas 4.03 – 51.12 pg/sitio, en promedio es 3 veces mayor en sitios enfermos. La cantidad total y el volumen de FGC correlacionan (+) con parámetros clínicos no así la concentración. Después de la terapia la cantidad de IL-1 β disminuye.	La cantidad de IL-1 β en FGC se asocia con el estatus periodontal. Esta relación es valiosa para monitorear la actividad de la enfermedad periodontal.
Liu CN ⁶⁷ (1996) Taiwan	Determinar si la cantidad de IL-1 β en FGC y en tejidos adyacentes de las bolsas periodontales reflejan el grado de inflamación y severidad en periodontitis.	El aumento del índice gingival (IG) y profundidad al sondeo (PS) se relaciona con el aumento en IL-1 β en FGC y tejido. El volumen de FGC aumenta con un alto % de infiltrado inflamatorio. Las mediciones de IL-1 β en FGC y tejidos basados en la clasificación de parámetros clínicos puede reflejar el grado de inflamación en el tejido periodontal.	Los parámetros clínicos proporcionan medios confiables en la evaluación de la enfermedad periodontal y la IL-1 β juega un papel central en los mecanismos patogénicos en la destrucción del tejido periodontal.
Alexander DC ⁶⁸ (1996) Estados Unidos	Monitoreo de Inmunoglobulinas, IL-1 β , PGE2 durante el tratamiento de raspado y alisado radicular y en mantenimiento.	Mejoría significativa en variables clínicas (profundidad al sondeo y sangrado). Reducción en FGC de IL-1 β y PGE2 evidentes hasta el mantenimiento. Las inmunoglobulinas permanecen sin cambio.	Los niveles de los componentes del FGC se deben a la inflamación.
Ishihara Y ⁶⁹ (1997) Japón	Correlación en FGC de IL-1 α , IL-1 β , IL-1 receptor antagonista (IL-1ra) con la severidad de la periodontitis.	IL-1 α , IL-1 β y el índice de actividad IL-1AI (IL-1 total/IL-1ra) correlacionan con la pérdida de hueso no así IL-1ra. Hay disminución progresiva de IL-1AI en tejido gingival con periodontitis.	Las cantidades de IL-1 e IL-1AI se asocian estrechamente con la severidad de la enfermedad periodontal.

(*) Valores estadísticamente significativos, FGC: Fluido gingival crevicular

Cuadro I. Correlación clínica de manifestaciones de periodontitis con niveles de IL-1. (Continuación)

Autor	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Lerner UH ⁷⁰ (1998) Suiza	Determinar si los exudados inflamatorios del surco gingival contienen factores con actividad resorptiva en pacientes con periodontitis.	El efecto estimulador de lavados creviculares sobre la liberación de ⁴⁵ Ca fue concentración y tiempo dependientes, se reduce por calcitonina o por inhibidores de osteoclastos, por lo tanto FGC contiene factores con actividad osteoclástica.	PGE ₂ no es el único factor responsable de la actividad resorptiva de los exudados. Otros factores como la IL-1 juega un papel en la estimulación osteoclástica en FGC.
Engelbretson SP ⁷¹ (1999) USA	Probar si los niveles de IL-1 β , TNF α en FGC correlacionan con la periodontitis relacionada con el genotipo y analizar su efecto en la terapia conservadora.	En periodontitis superficial (< 4 mm) IL-1 β en FGC 2.5 veces > en Polimorfismo positivo P(+) previo tratamiento y 2.2 veces > postratamiento. En profundidad: diferencias menos aparentes. Postratamiento: Hay reducción IL-1 β en Polimorfismo negativo (-) no así en P (+). En tejido no hay diferencia* de IL-1 β los niveles fueron 3.6 veces más altos en P(+) en contra de P (-).	Los pacientes P (+) pueden demostrar diferencias fenotípicas como se demuestra en los niveles elevados de IL-1 β en fluido gingival crevicular (FGC).
Mogi M ⁷² (1999) Japón	Identificar y cuantificar en FGC varios factores de crecimiento modificadores de apoptosis (sFas, bcl-2) y citocinas (IL-1 β , IL-6 e IFN γ) β 2 microglobulina en diferentes niveles de periodontitis vs controles.	TGF α * más bajo en enfermedad periodontal vs controles. Los niveles de IL-1 β , β 2m, TGF α se asocian con la severidad de parámetros clínicos como profundidad de saco, sangrado al sondeo e inflamación). Los modificadores de apoptosis no se identificaron en ninguna muestra.	TGF α y ciertas citocinas se asocian con la periodontitis.
Figueroa CM ⁷³ (1999) Suiza	El nivel de IL-1 β en FGC es característico de la periodontitis sin importar el grado de destrucción tisular. Correlación IL-1 β y elastasa (neutrófilos).	IL-1 β * alta en periodontitis profunda que en gingivitis sin diferencia entre periodontitis leve y periodontitis severa. Hay débil correlación entre la elastasa e IL-1 β . No hay diferencia significativa entre grupos con elastasa.	Los niveles de IL-1 β aumentan en pacientes con periodontitis a pesar de la severidad de la enfermedad en sitio muestreado, lo que sugiere que los niveles de IL-1 β son típicos de un paciente dado.
Biesbrock A ⁷⁴ (2000) USA (P&G)	Examinar la relación entre cambios de nivel de citocinas y la inflamación clínica. Muestreo clínico por cinta adhesiva.	Fuerte correlación positiva entre el número de sitios gingivales sangrantes y las concentraciones de IL-1 α e IL-1 β .	Confirman la utilidad de la cinta dérmica para el muestreo de los niveles de citocinas en el epitelio de la encía. Hay fuerte correlación (+) entre IL-1 α e IL-1 β con la inflamación de la encía.
Gamonal J ⁷⁵ (2000) Chile	Estudiar la participación de IL-1 β , IL-8, IL-10, RA RANTES y las poblaciones celulares asociadas con la periodontitis destructiva.	Hay presencia de linfocitos B, linfocitos T y monocitos/macrófagos en sitios activos. Se detectan niveles de IL-1 β , IL-8 y RANTES en 43% de las muestras. La única citocina en controles fue la IL-8. Hay valores significativamente altos de IL-1 β en sitios activos, otras citocinas altas no tienen niveles*. Hay correlación (+) entre IL-8 y RANTES. El tratamiento periodontal reduce IL-1 β , IL-8, IL-10 y RANTES. Hay una débil correlación con parámetros clínicos y la concentración de citocinas totales.	La cantidad de IL-1 β , IL-8, IL-10 y RANTES se asocia con el estatus periodontal. La remoción de la placa modula las quimiocinas presentes en el FGC. Las interacciones dinámicas entre las citocinas, velocidad de producción y concentración son factores que controlan la inducción, perpetuación y colapso de la red de citocinas presentes en la enfermedad periodontal.

(*) Valores estadísticamente significativos. FGC: Fluido gingival crevicular.

Cuadro I. Correlación clínica de manifestaciones de periodontitis con niveles de IL-1. (Continuación)

Autor	Objetivo	Resultados	Conclusiones								
Suwatanapondhed P ⁷⁶ (2000) Tailandia	Relación de la IL-1β en FGC y el estatus periodontal.	En grupos control la IL-1β estuvo por debajo del nivel de ensayo pg/mL En periodontitis: sitios activos 5.89 ± pg/diente; en sitios inactivos 1.72 ± 2.28 pg/diente. En concentración: 1.6 ± 2.5 ng/mL en activo 0.6 ± 0.83 ng/mL inactivo. No hay correlación con profundidad de sondeo y sí con la pérdida de adherencia.	El nivel de IL-1β en FGC puede ser un valor predictivo para determinar el estatus activo e inactivo en la enfermedad periodontal.								
Rawlinson A ⁷⁷ (2000)	Determinar los niveles de IL-1β e IL-1 receptor antagonista (IL-1 ra) en FGC en periodontitis del adulto.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">IL-1β</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">IL-1ra</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.11 ± 0.14 pg/μL con sangrado</td> <td style="text-align: center;">6.99 ± 9.78 pg sanos</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.04 ± 0.05 pg/μL sin sangrado</td> <td style="text-align: center;">0.59 ± 0.44 sin sangrado</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.01 ± 0.03 pg/μL sanos</td> <td style="text-align: center;">0.44 ± 0.36 sangrado</td> </tr> </table>	IL-1β	IL-1ra	0.11 ± 0.14 pg/μL con sangrado	6.99 ± 9.78 pg sanos	0.04 ± 0.05 pg/μL sin sangrado	0.59 ± 0.44 sin sangrado	0.01 ± 0.03 pg/μL sanos	0.44 ± 0.36 sangrado	Fuerte correlación entre la severidad de la periodontitis con aumento en los niveles de IL-1β y disminución de IL-1ra.
IL-1β	IL-1ra										
0.11 ± 0.14 pg/μL con sangrado	6.99 ± 9.78 pg sanos										
0.04 ± 0.05 pg/μL sin sangrado	0.59 ± 0.44 sin sangrado										
0.01 ± 0.03 pg/μL sanos	0.44 ± 0.36 sangrado										
Rasmussen ⁷⁸ (2000)	Presencia de la actividad resortiva en exudados inflamatorios con periodontitis [⁴⁵ Ca] fragmentos de matriz ósea, IL-1α, IL-1β, PGE ₂ .	La liberación de ⁴⁵ Ca fue tiempo y concentración dependiente de la inhibición de osteoclastos, liberación de ³ Hprolina	El fluido gingival crevicular tiene actividad osteoclástica <i>in vitro</i> . La actividad más importante depende de IL-1α.								
Bickel M ⁷⁹ (2001)	Examinar los perfiles de expresión de RNA mensajero (RNAm) de IFNγ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 y TNFα en periodontitis progresiva y crónica estable.	Variación considerable no sólo entre diferentes pacientes sino en sitios individuales. Cada sitio del paciente se observa como una entidad independiente.	La acción local de las citocinas que es dependiente de la densidad del reclutamiento celular, interacción y activación entre células inmunocompetentes, lo que explica la expresión de citocinas específicas del sitio.								
Engelbreton SP ⁸⁰ (2002) USA	Analizar los niveles de IL-1β en FGC con diferentes grados de enfermedad periodontal y la relación con los parámetros clínicos (profundidad de bolsa PB y nivel de adherencia NA)	PB y NA en basal correlaciona con niveles de IL-1β siendo > en periodontitis severa con valores al doble de periodontitis superficial. Hay reducción de IL-1β en 2 semanas en todos los grupos con valores significativos en periodontitis moderada a las 24 semanas, sin embargo, en la periodontitis severa los niveles regresan a su nivel basal.	Mientras que PB y NA se asocian con IL-1β en FGC en periodontitis severa, el aumento de IL-1β en periodontitis superficial sugiere que la expresión de esta citocina es característica del huésped y no estrictamente se asocia con los parámetros clínicos								
Gorska R ⁸¹ (2003)	Ensayar la relación entre los parámetros clínicos y la concentración de citocinas importantes en la iniciación y progresión de enfermedades periodontales en tejido y suero en pacientes con periodontitis crónica severa.	IL-1β, TNFα, IL-2 e IFNγ presentaron niveles más altos en suero y tejido gingival en periodontitis vs controles. En los sueros de ambos grupos se muestra alta variabilidad en los perfiles de citocinas. No hay asociación entre los niveles de citocinas y los parámetros clínicos en periodontitis. Las concentraciones de IL-4, IL-10 fueron bajas e indetectables en ambos tipos de muestras y altos en sanos. Las relaciones IL-1β/ IL-10 y TNFα/ IL-4 correlaciona con periodontitis.	La variabilidad de citocinas bajas en suero no sirven para la detección y/o severidad. Los niveles totales de IL-1β, TNFα, IL-2, IFNγ y su relación con IL-4 e IL-10 en tejidos inflamados se asocia estrechamente con la severidad de la enfermedad periodontal								
Lein – Tuan ⁸² (2003)	Estudiar si la relación de IL-1β en tejidos adyacentes a la bolsa periodontal refleja el grado de inflamación y destrucción del tejido.	Se encuentran valores más altos en periodontitis que en sanos. Hay aumento del índice gingival (IG), índice de placa (PII), profundidad al sondeo (PS) e IL-1β. Los linfocitos PMN y Mo/Mts predominan en áreas densamente infiltradas. La IL-1β total y el porcentaje de células inflamatorias infiltradas (PIC) se eleva, la concentración de IL-1β no correlaciona con la periodontitis.	El nivel de IL-1β en tejido inflamado correlaciona fuertemente con parámetros clínicos (IG, PII, PIC) y con el grado de inflamación. La IL-1β juega un papel significativo en la patología de la destrucción periodontal y la disminución de IL-1β en tejido sería un marcador útil en el diagnóstico de la enfermedad periodontal								

(*) Valores estadísticamente significativos, FGC: Fluido gingival crevicular.

Cuadro I. Correlación clínica de manifestaciones de periodontitis con niveles de IL-1. (Continuación)

Autor	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Goutoudi ⁸³ (2004) Grecia	Analizar los niveles de IL-1β e IL-10 en FGC en periodontitis antes y después de la terapia periodontal a 32 semanas.	IL-1β estuvo presente en 382 de 384 pacientes. La concentración total de IL-1β fue significativamente alta en sitios enfermos comparados con sitios sanos. Hay reducción IL-1β en periodontitis después de la terapia. IL-10 estuvo presente en 337 de 384 pacientes. La concentración total de IL-10 fue significativamente alta en sitios enfermos comparados con sitios sanos sin cambios posttratamiento. La concentración de IL-10 fue significativamente mayor en sanos y desarrolla un aumento postterapia IL-1β total correlaciona en IG, PII y negativamente con niveles de IL-1β e IL-10.	La cantidad total más que la concentración de IL-1β en FGC se asocia estrechamente con la severidad periodontal. Hay relación inversa entre IL-1β e IL-10.
Holmlund ⁸⁴ (2004) Suiza	Actividad resorptiva (BRA) en pérdida horizontal angular en hueso periodontal. Participación de IL-1α, IL-1β e IL-1 receptor antagonista (IL-1ra). Tratamiento: cirugía por colgajo.	Inicialmente IL-1α, IL-1β e IL-1ra altos en sitios enfermos comparados sanos. No hay diferencia en BRA ni citocinas en pérdida ósea angular horizontal. Posttratamiento: hay reducción significativa de IL-1α, IL-1β e IL-1ra en bolsas periodontales con BRA, hay correlación con IL-1α e IL-1β no así con IL-1ra.	Se demuestra actividad resorptiva y aumento en concentración de citocinas en FGC. Hay disminución de citocinas posttratamiento aunque hay otros factores que también contribuyen.
Yoshinari ⁸⁵ (2004) Japón	Evaluar la relación entre cambios clínicos después del tratamiento quirúrgico (RAR) periodontal y los niveles de IL-1β en FGC y en tejidos en periodontitis crónica.	Parámetros clínicos mejoran ligeramente post RAR, únicamente profundidad de bolsa se reduce significativamente. La [IL-1β] en FGC aumenta ligeramente. La expresión del RNA mensajero de IL-1β se observa después de RAR. Ningún parámetro clínico tiene alta especificidad y sensibilidad para inflamación subgingival.	IL-1β es efectivo para evaluar en detalle el estado de la inflamación subgingival.
Wu YF ⁸⁶ (2004) China	Evaluar niveles de IL-1β e IL-1 receptor antagonista (IL-1ra) en FGC en periodo sano y periodontitis así como su relación con parámetros clínicos.	En periodo sano: IL-1β: 61.89 ± 20.7 pg/mL IL-1ra: 739 ± 249 ng/mL IL-1β / IL-1ra : 0.857 ± 0.37 Hay una fuerte correlación inversa entre IL-1β e IL-1ra en FGC. En Periodontitis: IL-1β : 224 ± 87 pg/mL IL-1ra: 366.722 ± 104 ng/mL IL-1β / IL-1ra : 6.81 ± 0.37 Hay una fuerte correlación inversa entre IL-1β e IL-1ra en FGC.	El aumento de IL-1β y la disminución de IL-1ra es un factor importante en la patogénesis de la enfermedad periodontal. La relación IL-1β/IL-1ra se asocia estrechamente con los índices clínicos de la periodontitis crónica
Orozco A ⁸⁷ (2006) Australia	Determinar concentraciones locales de IL-1β, IL-12 e IL-18 en FGC y en suero de pacientes con periodontitis y gingivitis mediante la técnica de inmunoenzimática de ELISA.	Las concentraciones de IL-β e IL-18 son altas en FGC en pacientes con periodontitis en relación a gingivitis. Los niveles de IL-18 fueron más altos en relación con IL-1β. Las concentraciones de IL-12 fueron muy bajas tanto en FGC como en suero.	La producción local de IL-1β e IL-18 en FGC aumentó en relación con la inflamación predominando la IL-18, en cambio las concentraciones de IL-12 fue muy baja. Por lo tanto hay asociación entre la severidad periodontal con los niveles de IL-1, IL-12 e IL-18.
Airila-Mansson ⁸⁸ (2006) Suiza	Investigar la presencia simultánea de microbota periodontal y los marcadores inflamatorios en FGC en periodontitis: IP, IG, PS, PCR (bacteria), elastasa de granulocito, IL-1β y proteínas totales.	La presencia de <i>T. forsythensis</i> , <i>P. gingivalis</i> o <i>T. forsythensis</i> , <i>P. nigrescens</i> muestran niveles altos de índice de placa, índice gingival, profundidad de sondeo, mayor pérdida adherencia y liberación de PGE2 y elastasa de granulocitos.	La presencia simultánea de <i>T. forsythensis</i> , <i>P. gingivalis</i> o <i>T. forsythensis</i> , <i>P. nigrescens</i> promueve la liberación de mediadores inflamatorios y se asocia con la severidad de la enfermedad periodontal.

(*) Valores estadísticamente significativos, FGC: Fluido gingival crevicular.

Se ha reportado el aumento de los niveles de IL-1 β tanto en el fluido gingival crevicular y en tejidos gingivales en pacientes con periodontitis del adulto.^{41,42,93-95} Se han demostrado variaciones en los niveles de citocinas que pueden contribuir a la susceptibilidad a la enfermedad.⁹⁶⁻⁹⁸ Estas diferencias pueden ser atribuidas en parte a los alelos de los genes polimórficos de citocinas que se asocian al incremento en sus niveles.⁹⁹ Se ha demostrado que el alelo 2 del polimorfismo de IL-1 β ⁺³⁹⁵³ se asocia con un aumento en la producción de esta citocina.^{91,100}

A menudo el aumento de los niveles de la pérdida de hueso alrededor del diente se asocia con el genotipo positivo (pacientes con hiperproducción de IL-1 β) tienen un aumento de 2.7 veces el riesgo de la pérdida dental⁹⁹ lo cual se ha relacionado también con la pérdida de implantes dentales y su asociación con el estatus de fumador, demostrando un factor de riesgo de 2.5.¹⁰¹

Recientemente se ha investigado si los polimorfismos genéticos de la IL-1 β pueden ser utilizados como marcadores potenciales para la periodontitis en pacientes chilenos y brasileños, encontrándose que en los pacientes que portan el gen IL-1 β ⁺³⁹⁵⁴ sí existe un riesgo significativo para el desarrollo de esta enfermedad,^{102,103} en cambio los estudios realizados en pacientes suizos con herencia del norte de Europa y caucásicos no se logró demostrar que existan diferencias significativas con la asociación de este gen.^{104,105} Por lo tanto, habrá que realizar más estudios para determinar en qué tipo de pacientes puede ser de utilidad este marcador genético en la aparición y desarrollo de la periodontitis.

CONCLUSIÓN

La interacción entre las bacterias periodontopatógenas y las células del huésped inducen la liberación de citocinas. El tipo de citocinas que se producen depende principalmente de la naturaleza de las bacterias y de las células que se encuentren comprometidas con la reacción inmunológica. El periodonto se compone de diversos tipos de células como son las epiteliales, fibroblastos y células del infiltrado, compuesto principalmente por leucocitos polimorfonucleares y mononucleares, las cuales contribuyen al proceso inflamatorio. El exceso de estimulación inmunitaria conduce al daño del tejido periodontal, lo cual se explica por la presencia en grandes cantidades de la interleucina 1 β , molécula con gran actividad proinflamatoria y destructiva que tiene la capacidad de diferenciar y activar a los osteoclastos, resultando así la resorción ósea característica de la periodontitis.

Por otra parte, se ha propuesto a la IL-1 como un marcador pronóstico de esta enfermedad y se ha demostrado que los niveles locales de esta molécula muestran cambios dinámicos, dependiendo de la enfermedad periodontal, siendo muy elevados cuando hay inflamación y destrucción tisular y muy bajos o ausentes en tejidos normales, esto sugiere que la IL-1 puede ser una herramienta valiosa para monitorear la actividad y progresión en la periodontitis.

La participación genética del polimorfismo en IL-1 ha demostrado mayor susceptibilidad a la aparición de cuadros clínicos severos cuando se presenta el alelo 2 del polimorfismo del gen de IL-1 β ⁺³⁹⁵³, sin embargo existen en poblaciones caucásicas; los resultados son contradictorios, por lo que se hace necesario mayores estudios para determinar la utilidad de este marcador genético.

REFERENCIAS

1. Williams RC. Periodontal disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 373-376.
2. Seymour GJ. Possible mechanism involved in the immunoregulation of chronic inflammatory periodontal disease. *J Dent Res* 1987; 66: 2-9.
3. Seymour GJ. Importance of the host response in the periodontium. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 421-426.
4. Yamamura M, Wan XH, Ohmen JD, Uyemura K, Rea TH, Bloom BR. Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage. *J Immunol* 1992; 149: 1470-1475.
5. Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *J Clin Periodontol* 1993; 10: 257-265.
6. Nieminen A, Asikainen S, Torikko H, Kari K, Uitto V, Saxen L. Value of some laboratory and clinical measurements in the treatment plan for advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 572-581.
7. Neminem A, Siren E, Wolf Jk, Askainen S. Prognostic criteria for the efficiency of non-surgical periodontal therapy in advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 153-161.
8. Palcanis KG, Larjava IK, Wells BR, Suggs KA, Landis JR, Chadwick DE, Jeffcoat MK. Elastase as an indicator of periodontal disease progression. *J Periodontol* 1992; 63: 237-242.
9. Loesche WJ. The identification of bacteria associated with periodontal disease and dental caries y enzymatic methods. *Oral Microbiol Immunol* 1986; 1: 65-70.
10. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal disease. *J Periodontol* 1993; 64: 474-484.
11. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodont Res* 1993; 28: 500-510.
12. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health on disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9(3): 248-266.
13. Ebersole JL, Taubman MA. The protective nature of host responses in periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994; 5: 112-141.
14. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997; 14: 112-143.

15. Gemmell E, Seymour GJ. Cytokine profiles of cells extracted from human with periodontal diseases. *J Dent Res* 1998; 77: 16-26.
16. Gemmell E, Carter CL, Seymour GJ. Chemokines in human periodontal disease tissues. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 134-141.
17. Dinarello CA. The biological properties of interleukin-1 *Eur Cytokine New* 1994; 5: 517-531.
18. Ofenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1: 821-878.
19. Ofenbacher S, Odle BM, Van Dyke TE. The use of crevicular fluid prostaglandin E₂ levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodont Res* 1996; 21: 101-112.
20. Sodek J, Overall C. Matrix metalloproteinases in periodontal tissue remodeling. *Matrix (suppl)* 1992: 352-362.
21. Dinarello CA. Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 51-95.
22. Dinarello A. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-1652.
23. Dinarello CA. Biology of interleukin 1. *FASEB J* 1988; 2: 108-115.
24. Dinarello CA. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol* 1989; 44: 153-205.
25. Dinarello A. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *FASEB J* 1994; 8: 1314-1325.
26. Dinarello CA, Goldin NP, Wolff SM. Demonstration and characterization of two distinct human leukocytic pyrogen. *J Exp Med* 1974; 139: 1369-1381.
27. Auron PE, Warner SJC, Webb AC, Cannon JG, Bernheim HA, McAdam KJ, Rosenwasser LJ, LoPreste G, Mucci SF, Dinarello CA. Studies on the molecular nature of human interleukin-1. *J Immunol* 1987; 138: 3403-3407.
28. Black RA, Kronheim SR, Cantrell M, Deeley MC, March CJ, Prickett KS, Wingnall J, Conlon PJ, Cosman D, Hopp TP, Mochizuki DY. Generation of biologically active interleukin-1-beta by proteolytic cleavage of the inactive precursor. *J Biol Chem* 1988; 263: 9437-9442.
29. Preiss SD, Meyle J. Interleukin-1 β concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1994; 65: 5:423-428.
30. Dayer JM. Evidence for the biological modulation of IL-1 activity: The role of IL-1Ra. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: S14-S-20.
31. Horuk R, Huang JJ, Covington M, Newton RC. A biochemical and kinetic analysis of the interleukin-1 receptor. Evidence for differences in molecular properties of IL-1 receptors. *J Biol Chem* 1987; 262: 16275-16278.
32. Gallis B, Prickett KS, Jackson J, Slack J, Schooley K, Sims JE, Dower SK. IL-1 induces rapid phosphorylation of the IL-1 receptor. *J Immunol* 1989; 143: 3235-3240.
33. Seckinger P, Williamson K, Balavoine JF. A urine inhibitor of interleukin 1 activity affects both interleukin-1 α and 1 β but not tumor necrosis factor. *J Immunol* 1987; 139: 1541-1545.
34. Dripps DJ, Brandhuber BJ, Thomson RC, Eisenberg SP. Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist binds to the 80 KDa IL-1 receptor but does not initiate IL-1 signal transduction. *J Biol Chem* 1991; 266: 10331-10336.
35. Colotta F, Dower SK, Sims JE, Mantovani A. The type II "decoy" receptor: a novel regulatory pathway for interleukin-1. *Immunol Today* 1994; 15: 1557-1565.
36. Kabashima H, Maeda K, Iribe H, Yamashita K, Hirofuji T, Iwamoto Y, Aono M. An interleukin-1 inhibitor in gingival crevicular fluid of patients with chronic inflammatory periodontal disease. *Infect Immun* 1991; 59(11): 4271-4274.
37. Baker JP. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. *Microbes and infection* 2000; 2: 1181-1192.
38. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol* 1998; 160: 403-409.
39. Kusano K, Muyauro Ch, Inada M, Tamura T, Ito A, Nagase H, Kamoi K, Suda T. Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9 and -13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria: association of MMP induction with bone resorption. *Endocrinology* 1998; 139: 1338-1354.
40. Honig J, Rordorf-Adam C, Siegmund C, Wiedemann W, Erard F. Increases interleukin-1 beta (IL-1 β) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodont Res* 1989; 24: 362-367.
41. Masada MP, Pesson R, Kenney JS, Lee SW, Pae 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; 26: 156-163.
42. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostack L, Hafajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 β in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 548-554.
43. Rossomanda EF, Kennedy JE, Hadjimichael J. Tumor necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch Oral Biol* 1990; 35: 431-434.
44. Takahashi K, Takashiba S, Nagai A, Takigawa M, Mioukai F, Kurihara H, Murayama Y. Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont* 1994; 65: 147-153.
45. Suda T, Udagawa N, Takahashi N. Cells of bone: osteoclast generation. En: *Principles of bone biology*, eds. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Pp 87-102. San Diego: Academic Press. 1996.
46. Horowitz MC, Lorenzo JA. Local regulators of bone: IL-1, TNF, Lymphotoxin, Interferon- γ , IL-8, IL-10, IL-4, the LIF/IL-6 family, and additional cytokines. En: *Principles of bone biology*, eds. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Pp 687-700. San Diego: Academic Press. 1996.
47. Chi-Ping Chen, Hertzberg M, Jiang Y, Graves TD. Interleukin-1 and tumor necrosis factor receptor signaling is not required for bacteria-induced osteoclastogenesis and bone loss but is essential for protecting the host from a mixed anaerobic infection. *Am J Pathol* 1999; 155: 2145-2152.
48. Page PC, Ofenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implication and future directions. *Periodontology* 2000; 14: 216-248.
49. Tashenko P, Jandnski J, Fujiyoshi P. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol* 1998; 62: 504-509
50. Chapple CC, Srivastava M, Hunter N. Failure of macrophage activation in destructive periodontal disease. *J Pathol* 1998; 186: 281-186.
51. Roberts FA, Hockett RD, Bucy RP, Michalek SM. Quantitative assessment of inflammatory cytokine gene expression in chronic adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1997; 12: 336-344.
52. Arafat AH. Periodontal status during pregnancy. *J Periodontol* 1974; 45: 641-643.
53. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1996; 10 (Suppl): 1076-1049.
54. Riancho JA, Zarrabeitia MT, Amado JA, Olmos JM, González MJ. Age related differences in cytokine secretion. *Gerontol* 1994; 40: 8-12.
55. Morishita M, Miyagi M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on production of interleukin-1 by human peripheral monocytes. *J Periodontol* 1999; 70(7): 757-760.

56. Wilton JM, Bampton JL, Griffiths GC, Life JS, Johnson NW, Poer JR, Harrap GC, Critchey P. Interleukin-1 beta (IL-1 beta) levels in gingival crevicular fluid from adults with previous evidence of destructive periodontitis. A cross sectional study. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 53-57.
57. Wilton JM, Bampton JL, Hurst TJ, Caves J, Powell JR. Interleukin 1-beta and IgG subclass concentrations in gingival crevicular fluid from patients with adult periodontitis. *Arch Oral Biol* 1993; 38: 55-60.
58. Reinhardt RA, Masada MP, Johnson GK, DuBois LM, Seymour GJ, Allison AC. IL-1 in gingival crevicular fluid following closed root planning and papillary flap debridement. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 514-519.
59. Reinhardt RA, Masada MP, Kaldahl WB, DuBois LM, Kornman KS, Choi JI, Lalkawarf KL, Allison AC. Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 225-231.
60. Feldner BD, Reinhardt RA, Grabin CP, Seymour GC, Casey JH. Histological evaluation of interleukin-1 beta and collagen in gingival tissue from untreated adult periodontitis. *J Periodontol Res* 1994; 29: 54-61.
61. Hou LT, Liu CM, Chang WK. Increased interleukin-1 beta levels in gingival fluid of Chinese periodontal patients. *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 99-103.
62. Preiss DS, Meyle J. Interleukin-1 beta concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1994; 65: 423-428.
63. Yavuzylanaz E, Yamali N, Bulut S, Ozen S, Ersoy F, Saatci U. The gingival crevicular fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with rapidly progressive periodontitis. *Aust Dent J* 1995; 40: 46-49.
64. Lee HJ, Kang IK, Cheng CP, Choi SM. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 885-890.
65. Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol* 1995; 66: 852-859.
66. Hou LT, Liu CM, Rossomando EF. Crevicular interleukin-1 beta in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 162-167.
67. Liu CM, Hou LT, Wong MY, Rossomando EF. Relationships between clinical parameters, interleukin 1 β and histopathologic of gingival tissue in periodontitis patients. *Cytokine* 1996; 8: 161-167.
68. Alexander DC, Martin JC, King RJ, Powel JC, Caves J, Cohen ME. Interleukin 1-beta, prostaglandin E2, and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol* 1996; 67: 755-762.
69. Ishihara Y, Mishihara T, Kuroyanagi T, Shirozu N, Yamagishi E, Ohguchi M, Koide M, Ueda N, Amano K, Noguchi T. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodontol Res* 1997; 32: 524-529.
70. Lerner UH, Modeer T, Krekmanova L, Claesson R, Rasmussen L. Gingival crevicular fluid from patients with periodontitis contains bone resorbing activity. *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 778-787.
71. Engebretson SP, Lanistger IB, Herrera-Abreu M, Celenti RS, Timms JM, Chaudhary AG, di Giovine FS, Kornman KS. The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1999; 70: 567-573.
72. Mogi M, Otogoto J, Ota N, Inagaki H, Minami M, Kojima K. Interleukin-1 beta, interleukin-6, beta 2-microglobulin and transforming growth factor alpha in gingival crevicular fluid from human periodontal disease. *Arch Oral Biol* 1999; 44: 535-539.
73. Figueredo CMS, Ribeiro MSM, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1 β concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70: 1457-1463.
74. Biesbrock A, Yeh CH. Relationships of surface epithelium concentrations of IL-1 alpha and IL-1 beta to clinical inflammation during experimental gingivitis. *Monogr Oral Sci* 2000; 17: 20-31.
75. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta and IL-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.
76. Suwatanapongched P, Laohapand P, Surarit R, Ohmoto Y, Ruxrungham K. Interleukin-1 beta level in gingival crevicular fluid of patients with active periodontitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2000; 18: 201-207.
77. Rawlison A, Dalaati 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.
78. Rasmussen L, Hånström L, Lerner UH. Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 41-52.
79. Bickel M, Axtelius B, Solioz C, Allström R. Cytokine gene expression in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 840.
80. Engebretson SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB. GCF IL-1 β profiles in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 48-53.
81. Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliski K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 1046.
82. Lein Tuan Hou, Chein Meei Liu, Bu Yuan Liu, Shih Jung Lin, Chia Shih Liao, Rossomando EF. Interleukin 1- β clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsed gingival tissue from periodontal patients. *J Periodontol Res* 2003; 38: 247.
83. Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1 beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent* 2004; 32: 511-520.
84. Holmund A, Hanstrom L, Lerner UH. Bone resorbing activity and cytokine levels in crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 475-482.
85. Yoshinari N, Kawase H, Mitani A, Ito M, Sugushi S, Matsuloa M, Shirozu N, Ihaibara Y, Bito B, Hiraga M, Arakawa K, Noguchi T. Effects of scaling and root planning on the amounts of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist and the mRNA expression of interleukin-1 beta in gingival crevicular fluid and gingival tissues. *J Periodontol Res* 2004; 39: 158-167.
86. Wu YF, Tan C, Zhang JY, Meng S, Guo YH. Interleukin-1 beta and IL-1 receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid and their relationship to clinical indices of periodontitis. *Schuan Da Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 35: 683-686.
87. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour GJ. Interleukin-1 beta, interleukin-12 and interleukin 18 levels in gingival fluid serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 256-260.
88. Airila-Mansson S, Soder B, Kari K, Meurman JH. Influence of combinations of bacteria on the levels of prostaglandin

- E2, interleukin-1beta, and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid and on the severity of periodontal disease. *J Periodontol* 2006; 77: 1025-1031.
89. Korman KS, Crane A, Wang HY. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 72-77.
 90. Nicklin M, Weith A, Duff G. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, beta and the interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics* 1994; 19: 382-384.
 91. Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith GMP. Interleukin-1 β ⁺³⁹⁵³ allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 781-785.
 92. Cork M, di Giovine F, Crane S, Mee J, Duff G. Novel genetic association of an IL-1-beta gene variation at +3953, susceptibility to psoriasis and IL-beta protein-production. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 453 (abstr. 32).
 93. Ebersole JL, Siner RE, Steensen B, Filoon T, Kornman KS. Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Periodontol Res* 1993; 28: 543-546.
 94. Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1-beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol* 1995; 66: 852-859.
 95. Honig J, Rodorf-Adams C, Siegmund C, Widemann W, Erard F. Increases interleukin-1 beta (IL-1 β) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodont Res* 1989; 24: 362-367.
 96. Molvig J, Baek L, Christensen P, Manoe KR, Vlassara H, Platz P, Nielsen LS, Svejgaard A, Nerup J. Endotoxin-stimulated human monocyte secretion of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha and prostaglandin E2 shows stable interindividual differences. *Scand J Immunol* 1988; 27: 705-716.
 97. McFarlane CG, Reynolds JJ, Meikle MC. The release of interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α and interferon- γ by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with periodontitis. *J Periodontol Res* 1990; 26: 207-214.
 98. Kjeldsen M, Holmstrup P, Lindemann RA, Beutzen K. Bacterial-stimulated cytokine production of peripheral mononuclear cells from patients of various periodontitis categories. *J Periodontol* 1995; 66: 139-144.
 99. Wilson GW, Di Giovine FS, Duff GW. Genetics of tumor necrosis factor- α in autoimmune, infectious and neoplastic diseases. *J Inflamm* 1995; 46: 1-12.
 100. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A Taq polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 β) gene correlates with secretions in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 396-402.
 101. Wilson GT, Nunn M. The relationship between the interleukin-1 periodontal genotype and implant loss. Initial data. *J Periodontol* 1999; 70(7): 724-729.
 102. López NJ, Jara L, Valenzuela CY. Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease. *J Periodontol* 2005; 76: 234-243.
 103. Moreira PR, de Sa AR, Xavier GM, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. A functional interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with chronic periodontitis of Brazilian individuals. *J Periodontol Res* 2005; 40: 306-311.
 104. Jansson H, Lyssenko V, Gustavsson A, Hamberg K, Soderfeldt B, Groop L, Bratthall G. Analysis of the interleukin-1 and interleukin-6 polymorphisms in patients with chronic periodontitis. A pilot study. *Swed Dent J* 2006; 30: 17-23.
 105. König J, Ruhling A, Plagmann HC, Meisel P, Kocher T. Influence of interleukin (IL)-1 composite genotype on clinical variables in non-smoking, well-maintained compliant patients with chronic periodontitis. *Swed Dent J* 2005; 29: 11-16.
 106. Page CR. Periodontal diseases: A new paradigm. *J Dent Education* 1998; 62: 812-821.

Dirección para correspondencia:

Dra. Laura Castrillón Rivera.

Departamento Sistemas Biológicos
Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco.

Tel: 54837269

Correo electrónico: lcrivera@correo.xoc.uam.mx