

# Interleucinas involucradas en la degeneración ósea de la enfermedad periodontal: revisión sistemática

Interleukins involved in bone degeneration from periodontal disease: Systematic review

Yomira Salgado-Martínez<sup>1a</sup>, Magali González-Rodríguez<sup>1b</sup>, Rosina Eugenia Villanueva-Arriaga<sup>1c</sup>, Nelly Molina-Frechero<sup>2d</sup>

## Resumen

Un desequilibrio entre la biopelícula de la placa y el sistema inmunológico del huésped da como resultado la sobreexpresión de una serie de interleucinas proinflamatorias, la propagación de la inflamación a través de los tejidos gingivales que conduce a la destrucción del tejido conectivo y la posterior destrucción del hueso alveolar. Las enfermedades periodontales se encuentran entre las enfermedades más comunes, pues afectan hasta a un 50 % de la población mundial. A menudo, los grupos de menor nivel socioeconómico son los más afectados, así como las personas de edad avanzada. Las interleucinas juegan un papel fundamental en la respuesta inmune y son secretadas por varias células, como los macrófagos, los mastocitos, los linfocitos, etcétera. Debido a lo anterior, el objetivo fue hacer una revisión sistemática de artículos que relacionen las interleucinas y la degeneración ósea en la enfermedad periodontal, y esta se llevó a cabo en 4 bases de datos: Scopus, PubMed, SciELO, y SpringerLink, con las palabras clave: *Proinflammatory interleukin* y *Periodontal disease*. Se aplicó la siguiente estrategia de búsqueda: *TI ((Interleukin) AND (periodontal disease or Periodontitis) AND (Bone))*. Se encontraron 12 artículos científicos que correspondieron al tema, y obtuvieron una buena evaluación respecto al sesgo y la calidad del artículo. Concluimos que la enfermedad periodontal es compleja y las interleucinas demuestran que establecen un vínculo multidireccional para el desarrollo de esta enfermedad.

## Abstract

An imbalance between the plaque biofilm and the host's immune system results in the overexpression of several proinflammatory interleukins, the spread of inflammation through the gums leading to the destruction of connective tissue and the subsequent destruction of the gingival tissue. Periodontal diseases are among the most common diseases, since they affect up to 50% of the world population. Often, the lower socioeconomic groups are the most affected, as well as the elderly. Interleukins play a fundamental role in the immune response and they are secreted by various cells, such as macrophages, mast cells, lymphocytes, etcetera. Due to the above, the objective was to carry out a systematic review of articles that relate interleukins and bone degeneration in periodontal disease, and this review was carried out in 4 databases: Scopus, PubMed, SciELO and Springerlink, using the keywords: *Proinflammatory interleukin* and *Periodontal disease*, applying the following search strategy: *IT ((interleukin) AND (periodontal disease or periodontitis) AND (bone))*. The search gave a result of 12 scientific articles that corresponded to the topic, and obtained a good evaluation regarding the bias and quality of the article. We concluded that periodontal disease is complex and interleukins have been shown to establish a multidirectional link for the development of this disease.

<sup>1</sup>Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Maestría en Ciencias Odontológicas. Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Coordinación de la Maestría en Ciencias Odontológicas. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-7161-4822<sup>a</sup>](https://orcid.org/0000-0002-7161-4822), [0009-0007-6128-7382<sup>b</sup>](https://orcid.org/0009-0007-6128-7382), [0000-0002-0552-0158<sup>c</sup>](https://orcid.org/0000-0002-0552-0158), [0000-0002-0435-053X<sup>d</sup>](https://orcid.org/0000-0002-0435-053X)

**Palabras clave**  
Interleucinas  
Periodontitis  
Inflamación del Hueso


**Keywords**  
Interleukins  
Periodontitis  
Inflammation of the Bone


**Fecha de recibido:** 10/08/2023

**Fecha de aceptado:** 06/09/2024

**Comunicación con:**

Yomira Salgado Martínez

 [yomismtz@hotmail.com](mailto:yomismtz@hotmail.com)

 55 1385 5603

**Cómo citar este artículo:** Salgado-Martínez Y, González-Rodríguez M, Villanueva-Arriaga RE, *et al.* Interleucinas involucradas en la degeneración ósea de la enfermedad periodontal: revisión sistemática. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2025;63(1):e5592. doi: 10.5281/zenodo.14200998

## Introducción

Los avances en la ciencia y la tecnología durante el último siglo han ampliado gradualmente nuestro conocimiento sobre la patogénesis de las enfermedades periodontales.<sup>1,2</sup> Está ampliamente aceptado que el inicio y la progresión de la enfermedad periodontal dependen de la presencia de microorganismos que pueden causar enfermedades. Aunque las bacterias son los agentes iniciadores de la periodontitis, la respuesta del huésped es fundamental para la progresión de la enfermedad.<sup>3</sup> Un desequilibrio entre la biopelícula dental y el sistema inmunológico del huésped da como resultado la sobreexpresión de una serie de interleucinas proinflamatorias, es decir la inflamación de los tejidos gingivales que conduce a la destrucción del tejido conectivo y a la posterior destrucción del hueso alveolar. Este es el sello distintivo de la enfermedad periodontal.<sup>4</sup> Se han desarrollado distintas clasificaciones para las condiciones periodontales a lo largo de los años, hasta llegar a la del 2017, que está vigente con modificaciones anuales.<sup>5</sup>

La salud periodontal es el punto de referencia para determinar el pronóstico y el plan de tratamiento de la enfermedad.<sup>6</sup> Dado lo anterior, se considera la salud periodontal como una relación entre las condiciones inmunológicas e inflamatorias, dando el carácter inmunoinflamatorio de la enfermedad periodontal. Un paciente que presenta gingivitis puede sanar periodontalmente y convertirse en un paciente sano; sin embargo, un paciente con gingivitis que trascendió a periodontitis se convierte en un paciente periodontal; si la gingivitis sana, se considera un paciente con enfermedad periodontal estable,<sup>7</sup> pero siempre será un paciente con enfermedad periodontal.

La periodontitis estable puede presentar cuadros inflamatorios y recesión gingival; de manera crónica, este paciente deja de tener una periodontitis estable y se convierte en una periodontitis inestable.

El diagnóstico de periodontitis debe diferenciarse con diversos factores etiológicos que producen pérdida ósea, como los traumatismos y los tratamientos ortodónticos, para así dar un correcto diagnóstico y evaluar un tratamiento.

La clasificación de las enfermedades periodontales del 2017 divide la periodontitis en 4 estadios:

- Estadio I: 1-2 mm de pérdida de inserción interproximal, profundidad de sondaje de hasta 4 mm.
- Estadio II: 3-4 mm de pérdida de inserción interproximal, profundidad de sondaje de hasta 5 mm.
- Estadio III: 5 mm o más de pérdida de inserción inter-

proximal, profundidad de sondaje de 6 mm o más.

- Estadio IV: 5 mm o más de pérdida de inserción, pérdida dental de 5 o más dientes debido a periodontitis, movilidad grado 2 y 3, problemas masticatorios, menos de 20 dientes remanentes.

Las interleucinas juegan un papel fundamental en la respuesta inmune, dado que son secretadas por varias células como los macrófagos, los mastocitos, los linfocitos, etcétera, y están estrechamente relacionadas con el desarrollo de la enfermedad periodontal.<sup>8</sup> Debido a lo anterior, el objetivo fue hacer una revisión sistemática de artículos que relacionen las interleucinas y la degeneración ósea en la enfermedad periodontal, a fin de identificar qué interleucinas se presentan en cada estadio de la enfermedad.

## Metodología

Se formuló la estrategia de investigación con base en la metodología PICO:<sup>9</sup>

- Problema: pacientes con degeneración ósea por enfermedad periodontal.
- Intervención: recolección de muestras para detección de interleucinas.
- Comparación: cambios en los niveles de interleucinas cuando hay degeneración ósea en la enfermedad periodontal.
- *Outcome* (resultado): análisis cualitativo de las interleucinas que participan en la degeneración ósea en la enfermedad periodontal.

La búsqueda se hizo en las bases de datos de Scopus, PubMed, SciELO y Springerlink con las palabras clave: *Interleukin proinflammatory* y *Periodontal disease*. Se aplicó la siguiente estrategia de búsqueda: *TI ((Interleukin) AND (periodontal disease or Periodontitis) AND (Bone))*.

Los criterios de inclusión fueron: periodo de publicación entre 2012 y 2023, que fueran estudios originales en humanos, y ensayos clínicos que evaluaran la relación entre las interleucinas y la enfermedad periodontal. Se excluyeron los artículos si se trataban de estudios *in vitro* o de revisiones sistemáticas y literarias. Se eliminaron los artículos cuyo contenido fuera irrelevante o no estuviera asociado, o si se trataba de actas de congresos, resúmenes, tesis y libros.

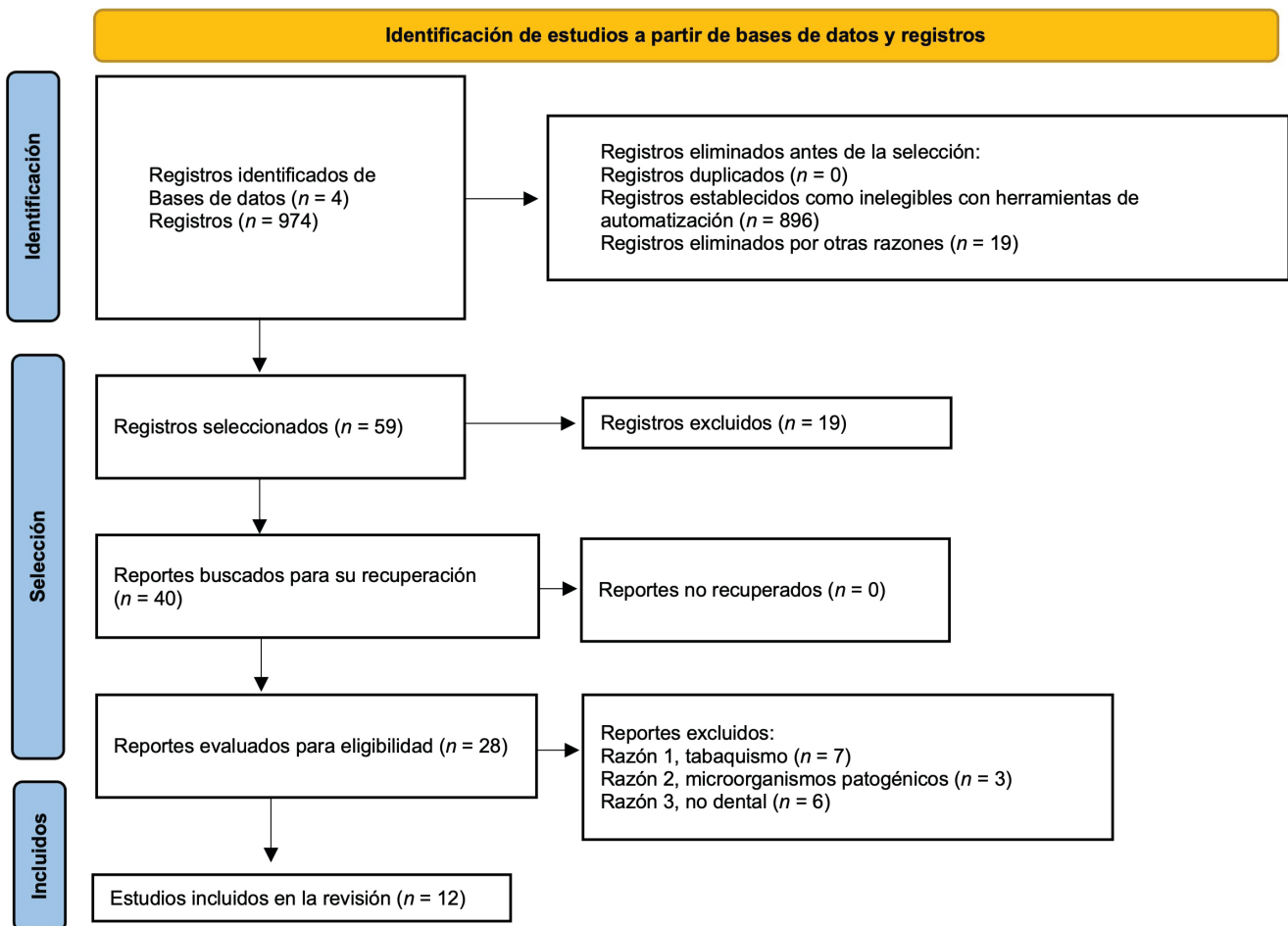
## Resultados

En la búsqueda se procedió a leer el título y el resumen para verificar el acceso a todos los artículos y que estos se encontraran completos. En la presente revisión encontramos 12 artículos y el procedimiento de selección de estos se puede observar en la figura 1, que corresponde a un diagrama de flujo de PRISMA.<sup>10</sup>

Se utilizó la Escala de Jadad, también conocida como puntuación de Jadad o sistema de puntuación de calidad de Oxford, para la evaluación de los artículos, y se obtuvo una calidad metodológica de regular a buena en general. Para la representación gráfica de lo anterior se utilizó la herramienta ROB2,<sup>11</sup> como se muestra en el cuadro I.

Un paciente con gingivitis puede sanar periodontalmente y convertirse en un paciente sano, pero un paciente cuya gingivitis trascendió a periodontitis se convierte en un paciente periodontal. Si la gingivitis sana, se considera un paciente con enfermedad periodontal estable, pero siempre será un paciente con enfermedad periodontal.

Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA



El diagrama de flujo PRISMA presenta cómo se fueron excluyendo los artículos hasta finalizar con 12 que se consideraron para esta revisión

**Cuadro I** Evaluación del sesgo de los artículos de acuerdo con la Escala de Jadad

Autor	Año	D1	D2	D3	D4	D5	Promedio
Nair	2022	✓	✓	✓	✓	✗	—
Isola	2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zhang	2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Grover	2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tan	2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tan 2	2020	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Batra	2019	✓	✓	✓	✗	✓	—
Simone	2019	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Jawzali	2018	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Toyman	2015	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Govindarajan	2015	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Isaza Guzmán	2015	✓	✓	✓	✗	✓	—
Ay	2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓

D1 Estudio experimental controlado  
 D2 Metodología adecuada  
 D3 Describe criterios de inclusión y exclusión  
 D4 Resultados completos  
 D5 Discusión adecuada

Acotaciones sesgo	
✗	Alto
—	Moderado
✓	Bajo

La tabla se divide en 5 categorías de la Escala de Jadad, numeradas con las acotaciones D1, D2, D3, D4, D5. Se expresa según los colores del semáforo: el color rojo expone un riesgo alto, el amarillo riesgo moderado y el verde riesgo bajo

Una vez evaluados los artículos se presentan los resultados encontrados por los autores en sangre, saliva y líquido crevicular en el cuadro II, en el cual se enlistan los 12 artícu-

los incluidos y la metodología utilizada por los autores para hacer su investigación.

**Cuadro II** Características de los artículos incluidos

Medio	Autor, año	Pob.	Edad (años)	Grupo control	Grupo estudio	Niveles de interleucinas (Pg/mL)		
Sangre	Tan, 2020 <sup>12</sup>	80	25-63	20	Gingivitis: 20 Periodontitis crónica: 20 Periodontitis agresiva: 20	IL-1β Sano: 267.15 Gingivitis: 307.28 Periodontitis crónica: 321.85 Periodontitis agresiva: 450.3		
	Isola, 2021 <sup>13</sup>	96	40-65	47	Periodontitis: 49	IL-6 Control: 101.9 Periodontitis:195.4		
Líquido crevicular	Govindarajan, 2015 <sup>14</sup>	40	20-40	20	Periodontitis crónica: 20	IL1 α Control: 65.918 Periodontitis crónica: 198.33		
	Nair, 2022 <sup>15</sup>	90	20-50	30	Sano: 30 Gingivitis: 30 Periodontitis crónica: 30	IL-17 Sano: 11.56 Gingivitis: 19.27 Periodontitis crónica: 99.67	IL-18 Sano: 17.94 Gingivitis: 22.27 Periodontitis crónica: 144.61	IL-21 Sano: 12.83 Gingivitis: 22.74 Periodontitis crónica: 69.67
	Toyman, 2015 <sup>16</sup>	64	Más de 20	20	Periodontitis crónica: 21 Periodontitis agresiva: 23	IL-1β Control: 10000 Periodontitis crónica: 40000 Periodontitis agresiva: 25000		
	Batra, 2019 <sup>17</sup>	90	20-60	30	Periodontitis crónica: 30 Periodontitis agresiva:30	IL-34 Control: 47.22 Periodontitis crónica: 103.79 Periodontitis agresiva:191.71		
	Grover, 2021 <sup>18</sup>	50	25-45	25	Periodontitis crónica: 25	IL-6 Control: 13.35 Periodontitis:15.13	IL-8 Control: 277.390 Periodontitis:287.890	
	Zhang, 2021 <sup>19</sup>	80	20-65	25	Gingivitis: 24 Periodontitis: 31	IL-β Control: 92.2 Gingivitis: 128.6 Periodontitis crónica: 162.2		
	Ay, 2012 <sup>20</sup>	38	24-47	18	Periodontitis agresiva: 20	IL-11 Control: 5.95 Periodontitis agresiva: 7.86	IL-17 Control: 9.00 Periodontitis agresiva: 11.90	
	Simone, 2019 <sup>21</sup>	22	30-50	11	Periodontitis crónica: 11	IL-1β Control: 63,43 Periodontitis agresiva: 6 412,96	IL-1A Control: 97,79 Periodontitis agresiva: 3 065,00	IL-1β Control: 63,43 Periodontitis agresiva: 6 412,96
Saliva	Jawzali, 2018 <sup>22</sup>	60	18-70	20	Periodontitis:32 Parcialmente edéntulo: 8	IL-6 Control: 34.9 Periodontitis: 39.5 Parcialmente edéntulo: 49.5		
	Isaza, 2015 <sup>23</sup>	149	26-54	44	Periodontitis crónica: 105	INF-Y Control:4.53 Periodontitis:6.59	IL-22 Control:5.62 Periodontitis: 6.02	
	Tan, 2020 <sup>12</sup>	80	25-63	20	Gingivitis: 20 Periodontitis crónica: 20 Periodontitis agresiva: 20	IL-1β Sano: 119.95 Gingivitis: 162.31 Periodontitis crónica: 152.28 Periodontitis agresiva: 189.16		

Pob: población

## Discusión

Las interleucinas son proteínas de señalización de bajo peso molecular<sup>24</sup> que están involucradas en la inmunidad y la inflamación.<sup>25</sup> Se ha demostrado que desempeñan un papel fundamental en las respuestas inmunitarias en la patogenia de las enfermedades inflamatorias, incluida la enfermedad periodontal.<sup>26</sup> Los hallazgos de esta revisión sistemática se basan en 12 ensayos clínicos originales, publicados en un periodo de 10 años.

Se ha demostrado que varias interleucinas proinflamatorias, incluidas IFN- $\gamma$ , IL-21, IL-17, IL-22, IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-34, TNF- $\alpha$ , están implicadas en la patogenia de la periodontitis. Las interleucinas aumentan la capacidad bactericida de los fagocitos, reclutan población de células innatas adicional al sitio de infección, incluyen la maduración de células dendríticas y dirigen la respuesta inmune específica subsiguiente a los microbios invasores.<sup>1,26</sup>

Hay evidencia de que la destrucción de los tejidos periodontales (hueso, ligamento y encía) en lesiones con periodontitis resulta de la concentración de las células huésped a través de la activación de los monocitos/macrófagos, linfocitos, fibroblastos y otros tipos de células.<sup>27</sup>

Como primer paso en la expresión de la enfermedad periodontal, las moléculas de señalización de patrón molecular asociado a patógenos (PAMP) y patrón molecular asociado a daños (DAM) activan la señalización inmunitaria innata, que induce la expresión y activación de las interleucinas proinflamatorias 1 alfa y beta (IL-1  $\alpha$  y  $\beta$ ), convirtiéndose en mediadores inflamatorios inmunes innatos.

### Interleucina 1

La IL-1 $\alpha$  se expresa en respuesta a la lesión celular y exhibe efectos tales como proliferación, diferenciación y apoptosis. También está involucrada en la destrucción del tejido periodontal y la pérdida ósea,<sup>21,27</sup> mientras que la IL-1 $\beta$  es una potente citocina proinflamatoria<sup>28</sup> que se muestra más activa en pacientes con enfermedad periodontal activa. Tan<sup>12</sup> sugiere que la IL-1 $\beta$  tiene un potente efecto proinflamatorio y en otro estudio se ha informado que esta está presente en niveles aumentados en el suero, la saliva y el líquido crevicular gingival (GCF), la función alterada de fibroblastos y un mal depósito de colágeno.<sup>3</sup>

Expresado lo anterior, la IL-1  $\alpha$  y  $\beta$  reconocen los patógenos y daños periodontales, se unen al IL-1RAP (receptor de IL-1), generalmente expresado en el citoplasma de distintas células, especialmente en neutrófilos y eosinófilos.<sup>29</sup>

La IL-1 se encuentra principalmente en macrófagos y monocitos. En este punto se entiende que en el periodonto ya se han expresado neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y se han activado monocitos, por lo que se presentan los factores de la inmunidad innata.

A la unión de IL-1 $\alpha$  e IL-1RAP arriba el factor de activación mieloide 88 (MyD88),<sup>30</sup> el cual regulará la expresión de monocitos, células de Kupffer y células mieloides (eosinófilos, neutrófilos y basófilos).

La unión de la IL-1 $\alpha$ , IL-1RAP y MyD88, regulará y activará la expresión del NF- $\kappa$ B,<sup>31</sup> localizado en células de Langerhans, monocitos y granulocitos, y en las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) de las células *natural killer* (NK).<sup>32</sup>

El NF- $\kappa$ B y MAPK<sup>33</sup> activan las citocinas y quimiocinas proinflamatorias, por lo que se entiende que la activación de la IL-1 es el primer paso para la atracción de las demás interleucinas proinflamatorias estudiadas en esta revisión.

La IL-1 es secretada por los macrófagos, linfocitos granulales grandes, las células B, endotelio, fibroblastos y astrocitos. Las células T, B, macrófagos, endotelio y células tisulares son los blancos para la IL-1.<sup>34</sup>

También se sugiere que la IL-1 provoca la activación de linfocitos, la estimulación de macrófagos y el aumento de la adhesión leucocitaria/endotelial.

Toyman<sup>16</sup> sugiere que una mayor producción de IL-1 $\beta$  en los monocitos da como resultado una inflamación elevada.

### Interleucina 6

En cuanto a la IL-6, los linfocitos T y B, los fibroblastos y los macrófagos son sus principales productores. Simone<sup>21</sup> menciona que la IL-6 es secretada localmente en el sitio de la inflamación aguda y crónica, y es también la responsable de la maduración de la célula B, lo cual da paso a la inmunidad adaptativa.

La IL-6 es un regulador importante para la transformación de la inflamación de la fase aguda a la fase crónica.<sup>35</sup>

La de los *toll like receptors* (TLRs) puede utilizarse como vía de activación de la IL-6. La estimulación del receptor tipo *toll 4* por lipopolisacáridos (LPS) es una endotoxina de la membrana externa de las bacterias Gram negativas que induce la liberación de citocinas proinflamatorias críticas que son necesarias para activar respuestas inmunitarias potentes.<sup>36</sup> La IL-6 presenta un papel importante en

la reabsorción ósea debido a su papel en la activación de RANK.

La IL-6 al interactuar con su receptor IL-6R activa la gp130, un transductor de señales; el complejo resultante IL-6, IL-6R y gp130 activan distintas vías de señalización. Primero activa las cinasas Jano e inicia la activación de la vía JAK/STAT y la vía SHP 2/ERK. Estas vías activan y regulan las demás citocinas.<sup>37,38,39</sup>

Las JAK se pueden asociar a múltiples receptores y ser activadas por diferentes citocinas y a su vez activar distintas proteínas (STAT).

Cuando aumenta la concentración de IL-6 e IL-6R comienza la transducción de señales y se produce una reacción proinflamatoria, mientras que al disminuir la interacción IL-6 e IL-6R se produce una acción antiinflamatoria.

## Interleucina 8

Mientras Grover menciona que la IL-8 es una citocina principal secretada por neutrófilos que media la respuesta inflamatoria y actúa como un factor quimiotáctico para guiar a los neutrófilos al sitio de la infección, lo cual agrava la enfermedad periodontal. La IL-8 es una citocina clave en la respuesta inflamatoria que es regulada en gran parte por la vía IKK/NF- $\kappa$ B. La activación de IKK facilita la producción de IL-8 al permitir que NF- $\kappa$ B transloque al núcleo y active su expresión, contribuyendo a la inflamación crónica en enfermedades como la periodontitis.

## Interleucina 11

Para Zuhail Ay<sup>20</sup> la IL-11 tiene muchas actividades y funciones biológicas, por ejemplo, en la hematopoyesis, en la respuesta inmune, en el sistema nervioso y en el metabolismo óseo y tiene la capacidad para producir mediadores que contribuyen a la exacerbación de la inflamación y la reabsorción ósea.

## Interleucina 12

La IL-12 es de carácter proinflamatorio en la enfermedad periodontal. Promueve la diferenciación de células Th1 y activa células NK y macrófagos, lo que resulta en una producción de IFN- $\gamma$  y otros mediadores inflamatorios que contribuyen a la eliminación de patógenos; sin embargo, su sobreproducción lleva a una destrucción de los tejidos periodontales.<sup>40</sup>

## Interleucina 15

Un exceso de IL-15 puede amplificar la respuesta inmunitaria, lo que lleva a una mayor destrucción del tejido periodontal, incluido el hueso alveolar. Esta citocina, al promover la supervivencia y la expansión de células inmunitarias proinflamatorias, facilita un entorno inflamatorio crónico que es destructivo para los tejidos de soporte dental. Un estudio de Tsuchida del 2012 demostró que los niveles de IL-15 estaban significativamente elevados en el fluido crevicular gingival de pacientes con periodontitis crónica, lo que se correlacionaba con la severidad de la enfermedad.<sup>41</sup> Este hallazgo sugiere que la IL-15 juega un papel clave en la amplificación de la respuesta inflamatoria local en la enfermedad periodontal, lo cual contribuye a la destrucción del tejido periodontal. Además, se ha propuesto que la IL-15 podría ser un marcador de actividad de la enfermedad periodontal.

## Interleucina 17

El ya mencionado Ay<sup>20</sup> establece que la función principal de la IL-17 es estimular la secreción de otras interleucinas, así como inducir la expresión de marcadores de la superficie celular que tienen un gran impacto en la etiología de las enfermedades inflamatorias como la periodontitis. Isaza-Guzmán<sup>23</sup> ha demostrado que la IL-17 estimula la producción de TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  a partir de macrófagos, y a su vez estimula los fibroblastos humanos para liberar IL-6 y IL-18. Debido a lo anterior se concluye que IL-17 exacerba la enfermedad periodontal al liberar mediadores proinflamatorios que activan la vía del metabolismo óseo RANK-RANK-L, y activar la osteoclastogenesis como lo sugiere Nair.<sup>15</sup> La IL-17 es fundamental en la destrucción ósea periodontal, pues hace que se lleve a cabo la principal pérdida de inserción periodontal.

## Interleucina 18

La IL-18 es responsable del incremento de la IL-1 $\beta$ , con lo que aumenta la destrucción ósea periodontal,<sup>15</sup> tras ser activada al ser liberada por los fibroblastos, activado por IL-17.

## Interleucina 22

La IL-22 descrita por Isaza-Guzmán<sup>23</sup> es producida en los macrófagos, monocitos y otras células presentadoras de antígenos.

## Interleucina 21

Isaza-Guzmán<sup>23</sup> menciona la participación de la IL-21 en

la diferenciación de células, lo cual favorece la destrucción tisular tal como lo menciona Nair.<sup>15</sup> Esto hace que aumenten las cascadas inflamatorias en la enfermedad periodontal.

### Interleucina 34

Batra<sup>17</sup> asegura que la IL-34 derivada de los osteoblastos juega un papel importante en la osteoclastogénesis, por lo que tiene un papel en la destrucción ósea periodontal.

### Interferón gamma

Ay e Isaza-Guzmán<sup>20,23</sup> mencionan que el IFN- $\gamma$  es producido por linfocitos T, CD4+ y linfocito NK, con lo que amplifica o mantiene la respuesta inflamatoria<sup>27,38</sup>

Las interleucinas proinflamatorias demuestran que tienen un papel definitivo en la destrucción del periodonto. Estas citocinas proinflamatorias también parecen tener un papel central en la degradación del tejido periodontal y están presentes en niveles más altos en la periodontitis crónica y agresiva, y disminuyen con la llegada de las interleucinas antiinflamatorias (figura 2 —la cual se presenta al final del artículo—).

### Interleucina 4

La IL-4 podría desempeñar un papel protector en enfermedades que implican destrucción ósea y su actividad puede contribuir a la protección del huésped, principalmente debido a su acción antiosteoclastogénica,<sup>42</sup> esto debido a que puede modular la expresión de osteoprotegerina (OPG) y evitar la unión de RANK-RANK-L

### Interleucina 5

La IL-5 aumenta su producción tras el arribo de IL-4 e induce la respuesta inmune humoral. Esta interleucina es producida por los linfocitos T *helper* 2 (Th2). Las células Th2 producen IL-10, IL-5, IL-6, IL-4 e IL-13 e inducen la respuesta inmune humoral.<sup>43</sup> La IL-5 puede participar indirectamente en la modulación del entorno inflamatorio periodontal debido a su acción sobre los eosinófilos y otras células inmunes que, en algunos casos, pueden estar implicadas en procesos de inflamación crónica.

### Interleucina 6

La IL-6 es una citocina clave en la patogénesis de la

enfermedad periodontal, con efectos proinflamatorios predominantes que contribuyen a la progresión de la inflamación y la destrucción ósea. Sin embargo, en ciertos contextos y mediante mecanismos específicos, como la inducción de IL-10 y la vía clásica de señalización, la IL-6 puede ejercer un efecto antiinflamatorio que modula la inflamación y protege los tejidos periodontales de un daño excesivo.<sup>40</sup> Asimismo, la IL-6 actúa a través de dos vías de señalización: la vía clásica y la vía trans. La vía clásica, que involucra la señalización a través del receptor de membrana de IL-6, tiende a mediar respuestas antiinflamatorias y protectoras en tejidos no inflamados. En contraste, la vía trans, que utiliza un receptor soluble de IL-6 (sIL-6R), está más asociada con respuestas proinflamatorias y crónicas, como las observadas en la periodontitis.<sup>44</sup>

### Interleucina 10

Las células B, T reguladoras (Treg), los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas liberan IL-10, que actuará al inhibir la producción de células Th1, dendríticas, así como monocitos y macrófagos, mismos que también la liberan. En personas con niveles bajos de IL-10, se ha observado una mayor susceptibilidad a la destrucción periodontal, debido a que la falta de regulación de la inflamación conduce a un daño mayor en los tejidos. Por otro lado, altos niveles de IL-10 se asocian con una respuesta más controlada, lo que limita la progresión de la enfermedad.<sup>45</sup>

### Interleucina 13

La IL-13 disminuye la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , e IL-6 por parte de monocitos y macrófagos, lo que ayuda a controlar el daño en los tejidos periodontales.<sup>40</sup> Un estudio realizado por Gemmell en 2007 mostró que los pacientes con periodontitis crónica presentaban niveles elevados de IL-13 en el tejido gingival inflamado, lo que sugiere que esta citocina puede estar involucrada en la modulación de la inflamación y en la reparación del tejido durante la enfermedad periodontal.<sup>46</sup>

## Conclusiones

La enfermedad periodontal es compleja y las interleucinas demuestran que establecen un vínculo multidireccional para el desarrollo de esta enfermedad.

Sin embargo, se necesitan más investigaciones sobre los efectos que pueden tener estas interleucinas en el desarrollo de la enfermedad periodontal, a fin de que las futuras investigaciones obtengan más información sobre el desa-



rollo de esta enfermedad a nivel celular y así se comprenda su manera de trabajar, y se pueda tratarla o prevenirla.

## Agradecimientos

Al Sistema Nacional de Posgrado (SNP) del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT).

**Declaración de conflicto de interés:** las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

## Referencias

1. Barnes V, Kennedy A, Panagakos F, et al. Global metabolic analysis of human saliva and plasma from healthy and diabetic subjects, with and without periodontal disease. *PLoS ONE*. 2014;8(1):9.
2. Chee B, Park B, Bartold M. Periodontitis and type II diabetes: a two-way relationship. *Int J Evid Based Healthc*. 2013;11(4):17-29.
3. Preshaw P. Periodontal disease and diabetes. *J Dent*. 2009;37(8):S575-7.
4. Nurdan O. Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta*. 2004;334:1-16.
5. Vargas A, Yáñez B. Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias 2018. Primera parte. *Rev Odont Mex*. 2021;25(1):10-26.
6. Sánchez Puetate JC, García de Carvalho G, Spin JR. Nueva Clasificación sobre las Enfermedades y Condiciones Periodontales y Peri-implantares: Una Breve Reseña. *Revista Odontología*. 2018;20(2):68-89.
7. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S1-S8. doi: 10.1111/jcpe.12935
8. Gemmell E, Marshall R, Seymour G. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol*. 2000. 1997;14:112-43.
9. Da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508-11. doi: 10.1590/s0104-11692007000300023
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(9):790-9. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010
11. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Updated March 2011. Disponible en: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
12. Tan A, Gürbüz N, Özbacı F, et al. Increase in serum and salivary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels with increased periodontal inflammation. *J Appl Oral Sci*. 2020; 28:e20200276.
13. Isola G, Lo Giudice A, Polizzi A, et al. Identification of the different salivary Interleukin-6 profiles in patients with periodontitis: A cross-sectional study. *Arch Oral Biol*. 2021;122(104997):104997.
14. Govindarajan K. Relationship between interleukin 1 $\alpha$  levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease and periodontal inflamed surface area: A correlative study. *J Indian Soc Periodontol*. 2015; 19(6): 618-23.
15. Nair V, Grover V, Arora S, et al. Comparative Evaluation of Gingival Crevicular Fluid Interleukin-17, 18 and 21 in Different Stages of Periodontal Health and Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(8):1042. doi: 10.3390/medicina58081042
16. Toyman U, Tüter G, Kurtiş B, et al. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1- $\beta$  in patients with different periodontal diseases. *J Periodontol Res*. 2015;50(1):44-51.
17. Batra P, Das S, Patel P. Comparative evaluation of Gingival Crevicular Fluid (GCF) levels of Interleukin-34 levels in periodontally healthy and in patients with chronic and aggressive periodontitis- A cross-sectional study. *Saudi Dent J*. 2019;31(3):316.
18. Grover H, Kapoor S, Singh A. Effect of topical simvastatin (1.2 mg) on gingival crevicular fluid interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 levels in chronic periodontitis - A clinicobiochemical study. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2016;6(2):85-92.
19. Zhang Y, Kang N, Xue F, et al. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. *BMC Oral Health*. 2021; 21(1):266.
20. Ay ZY, Yilmaz G, Ozdem M, et al. The gingival crevicular fluid levels of interleukin-11 and interleukin-17 in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2012 Nov;83(11):1425-31. doi: 10.1902/jop.2012.110585
21. Simone R, Escalona L. Evaluación de los mediadores IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , en fluido gingival crevicular de pacientes con periodontitis. *Odontol Sanmarquina*. 2019;22(2):82-90.
22. Jawzali J. Salivary Interleukin 6 and Sialic acid in Periodontitis. *Braz J Oral Sci*. 2018;17:1-12.
23. Isaza-Guzmán D, Cardona-Vélez N, Gaviria-Correa D, et al. Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2015; 60(1):91-9.
24. Zhang L, Henson B, Camargo P, et al. The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2009;51(1):29-37.
25. Ali J, Pramod K, Tahir M, et al. Autoimmune responses in periodontal diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;10:426-31.
26. Palm F, Lahdentausta L, Sorsa T, et al. Biomarkers of periodontitis and inflammation in ischemic stroke: A case-control study. *Innate Immun*. 2014; 20(5):511-8.
27. Su H, Gornitsky M, Velly A, et al. Salivary DNA, lipid, a protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free Radic Biol Med*. 2009;46(7):914-21.

28. Malireddi R. Determining distinct roles of IL-1 $\alpha$  through generation of an IL-1 $\alpha$  knockout mouse with no defect in IL-1 $\beta$  expression. *Front Immunol*. 2022;13(1):1068230.
29. Rydberg Millrud C, Deronic A, Grönberg C. Blockade of IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  signaling by the anti-IL1RAP antibody nadunolimab (CAN04) mediates synergistic anti-tumor efficacy with chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2023; 72(1):667-78.
30. Yoshimoto T, Kittaka M, Doan AAP. Osteocytes directly regulate osteolysis via MYD88 signaling in bacterial bone infection. *Nat Commun*. 2022;13(1):6648.
31. Kumari A, Srivastava A, Jagdale P. Lambda-cyhalothrin enhances inflammation in nigrostriatal region in rats: Regulatory role of NF- $\kappa$ B and JAK-STAT signaling. *Neurotoxicology*. 2023; 96(1):101-17.
32. Fröhlich F, Gerosa L, Muhlich J, et al. Mechanistic model of MAPK signaling reveals how allostery and rewiring contribute to drug resistance. *Mol Syst Biol*. 2023;19(2):e10988.
33. Asmaa A. Potential cardioprotective effect of octreotide via NOXs mitigation, mitochondrial biogenesis and MAPK/Erk1/2/STAT3/NF- $\kappa$ B pathway attenuation in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2022;195(1):174978.
34. Justiz-Vaillant A, Curie A. Interleukin. *StatPearls*; Updated Aug 22 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499840/>.
35. Wang X, Tang G, Liu Y, et al. The role of IL-6 in coronavirus, especially in COVID-19. *Front Pharmacol*. 2022;13(1):1033674.
36. Yang L, Guo P, Wang P, et al. IL-6/ERK signaling pathway participates in type I IFN-programmed, unconventional M2-like macrophage polarization. *Sci Rep*. 2023;13(1):1827.
37. García-Melendo C. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 1: generalidades, aplicaciones en vitiligo y en alopecia areata. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2021;112(6):503-15.
38. Kaufman E, Lamster I. Analysis of saliva for periodontal diagnosis. A review. *J Clin Periodontol*. 2000;27:453.
39. Tobón-Aroyave S, Jaramillo-González P, Isaza-Guzmán D. Correlation between salivary IL-1B levels and periodontal clinical status. *Arch Oral Biol*. 2008; 53(4):346-52.
40. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res*. 2010;89(12):1349-63.
41. Tsuchida S, Satoh M, Takiwaki M, et al. Current status of proteomic studies on periodontitis. *Expert Rev Proteomics*. 2018; 15(11):781-91.
42. Freire MS, Oliveira NG, Lima SMF, et al. IL-4 absence triggers distinct pathways in apical periodontitis development. *J Proteomics*. 2021;233:104080. doi: 10.1016/j.jprot.2020.104080
43. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. 1996;17(03):138-46.
44. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(5):878-88.
45. Zhang S, Crivelli D, Ching J, et al. Interleukin-10 and its role in periodontal disease pathogenesis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019;46(10):1103-12.
46. Gemmell E, Seymour GJ. Cytokine profiles in gingival tissues and peripheral blood of patients with chronic periodontitis: a role for Th2 cells in periodontal disease? *Cytokine*. 2004;28(6):264-71.

Figura 2 Producción de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en la enfermedad periodontal

