
Multimed 2015; 19(5)

SEPTIEMBRE-OCTUBRE

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MEDICAS DE GRANMA
POLICLÍNICO DOCENTE LUIS ENRIQUE DE LA PAZ.**

YARA

Conexión entre enfermedad periodontal y genética.

Revisión bibliográfica

Connection between periodontal and genetic diseases.

Bibliographic revision.

Yandira Verdecia Sánchez,¹ Lina Pardías Milán,² Zullín Ena Puebla Pérez,³

Amaurys Verdecia Virella,⁴ Clarisbel Vega Labrada.⁵

1 Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Especialista de Primer Grado en Periodoncia. Policlínico Docente Luis Enrique de la Paz. Yara. Granma.

E-mail: yandiravs@grannet.grm.sld.cu

2 Especialista de Primer Grado en Periodoncia. Máster en Urgencias Estomatológicas. Asistente. Policlínico Docente Bayamo Oeste. Bayamo. Granma.

3 Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Policlínico Docente Luis Enrique de la Paz. Yara. Granma.

4 Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Policlínico Docente Luis Enrique de la Paz. Yara. Granma.

5 Especialista de Primer Grado en Ortodoncia. Policlínico Docente Luis Enrique de la Paz. Yara. Granma.

RESUMEN

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los artículos relevantes publicados sobre la conexión entre la enfermedad periodontal y la genética, en idiomas inglés y español, durante el periodo enero - septiembre 2014 con el objetivo de demostrar el papel de la

genética en la aparición y desarrollo de la enfermedad periodontal, teniendo en cuenta que la placa dental bacteriana es el factor etiológico primario en la patogénesis de la periodontitis y sin embargo, su presencia por sí sola no puede explicar la enorme variación de la enfermedad en la población. El estudio del patrón hereditario y algunos desordenes genéticos en relación con la periodontitis pueden ayudarnos a comprender el papel de los factores de riesgo genéticos para la enfermedad. La predisposición genética es más plausible para la periodontitis de aparición temprana que en la periodontitis crónica del adulto. Además se ha logrado identificar un genotipo específico del gen polimórfico de la interleuquina-1 que constituye un marcador genético para identificar individuos que podrían sufrir de periodontitis grave. El estudio de los factores genéticos abre la posibilidad de un mayor éxito en el control y prevención de las enfermedades periodontales.

Descriptores DeCS: **ENFERMEDADES PERIODONTALES/GENÉTICA;**
PERIODONTITIS

ABSTRACT

It was performed a bibliographic search of the relevant published articles about the connection between periodontal and genetic diseases, in English and Spanish languages, during the period January – September, 2014, with the objective to demonstrate the genetic role in the showing up and development of periodontal diseases, taking into account that the bacterial plaque is a primary etiological factor in the pathogenesis of periodontitis, however its only presence cannot explain the great variation of the disease in the population. The study of the hereditary pattern and some genetic disorders in relation with the periodontal disease can help us to understand the role of the genetic risk factors of the disease. The genetic predisposition is more possible in early periodontitis than in the chronic periodontitis of the adult. Besides, it has been identified a specific phenotype of the polymorphic gene of the interleukin-1, which constitutes a genetic marker to identify people who may suffer from a serious periodontitis. The study of the genetic factors opens a possibility of greater success in the control and prevention of periodontal diseases.

Subject heading: PERIODONTAL DISEASES/GENETICS; PERIODONTITIS

INTRODUCCION

La periodontitis constituye un proceso inmunoinflamatorio crónico que afecta la unidad gingival y que se extiende al ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular. Se considera una enfermedad multifactorial dada por la interacción de las bacterias con los mecanismos inmunológicos del huésped, condicionada por los factores ambientales, hormonales, nutricionales, medicamentos, trastornos psicosomáticos, metabólicos, discrasias sanguíneas, enfermedades debilitantes y genéticos.¹ Es la segunda patología bucal más frecuente y una causa fundamental de pérdida dentaria.²

Anteriormente, la presencia de placa dental bacteriana era considerada el principal factor de riesgo en la enfermedad periodontal. Hoy en día se conoce que las bacterias son necesarias pero no suficientes para el establecimiento y desarrollo de la pérdida de soporte óseo. Existe una gran variabilidad individual en la predisposición genética y la respuesta inmunoinflamatoria frente a los microorganismos.³

Como consecuencia de los resultados de varias investigaciones se ha postulado que otros factores como los determinantes genéticos parecen influenciar de una forma más perceptible en la aparición, desarrollo y severidad de la enfermedad periodontal. La susceptibilidad de cada individuo puede estar influenciada por un gran número de determinantes genéticos y no genéticos. Es propósito de este trabajo revisar los factores de riesgo genéticos del huésped para la enfermedad periodontal y con ello mejorar la terapia y pronóstico de los mismos.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los artículos relevantes publicados sobre la conexión entre la enfermedad periodontal y la genética, en idioma inglés y español, durante el periodo enero - septiembre 2014, utilizando las bases de datos Pudmed, Scielo, Ecimed, Medlinel y Lilacs. Los términos empleados para la búsqueda fueron los siguientes: periodoncia, genética.

Evidencia de la susceptibilidad genética de la enfermedad periodontal.

La importancia de la herencia y la genética para el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad periodontal y para la práctica clínica en general fueron destacados desde muy temprano, pero las complejas interacciones que ocurren entre los mecanismos de respuesta del hospedero y la acción de microorganismos patógenos han hecho que las aclaraciones sobre el papel de los factores genéticos en la

periodontitis parece ser diferente para los distintos tipos de enfermedad periodontal.⁴ En investigaciones experimentales se ha podido comprobar la variación individual de aparición de enfermedad periodontal. Lo demuestran estudios longitudinales realizados en las plantaciones de té en Sri Lanka.⁵ Estos estudios se realizaron con trabajadores en un ambiente muy parecido y con apenas higiene bucal o atención dental profesional (factores ambientales similares). Durante el tiempo de observación se constataron tres patrones diferentes de periodontitis.⁶ Individuos que apenas desarrollaron enfermedad (11%),⁷ individuos que desarrollaron un patrón medio de la enfermedad (80%),⁸ individuos con una progresión rápida y severa de la enfermedad (8%). Estas variaciones se atribuyen a un fuerte componente genético que marcaba diferentes susceptibilidades ante factores ambientales similares.⁹

Se han realizado estudios que sirven para determinar la localización genética de un gen con un efecto fundamental sobre un determinado rasgo. Estas investigaciones se realizan con familias fijas o establecidas con muchos individuos afectados. El genotipo es determinado por los miembros de la familia afectados y no afectados y se utilizan complejos modelos estadísticos para determinar cómo los alelos en cuestión y la enfermedad se trasmite en las familias bajo un modelo hereditario. El estudio de gemelos realizado en Minnesota por Michalowicz¹⁰⁻¹² demuestra lo anteriormente expuesto. Encontraron que entre un 30% y un 82% de la varianza de gingivitis y de los parámetros periodontales de profundidad de sondaje y pérdida de inserción de la población estudiada podían ser atribuidos a variaciones genéticas.

Otro estudio realizado por Michalowics et al¹³ que incluyó más de cien familias se encontraron evidencias de una trasmisión autosómica dominante para la periodontitis agresiva.

La mayor parte de las investigaciones sobre los factores genéticos en periodontitis se han centrado en las periodontitis de comienzo temprano. Las de aparición temprana pueden ser de causa genética con un patrón consistente en un desorden de un solo gen.¹⁴

La hipótesis sobre la presencia de factores de riesgo genéticos en el desarrollo de la periodontitis destructiva se originó en principio de la observación de una serie de síndromes que se suponen determinados genéticamente. Las periodontitis prepuberales se han asociado clásicamente con dichos síndromes que predisponen a la destrucción rápida de los tejidos periodontales. Se ha sugerido una herencia mendeleiana tanto autosómica recesiva como autosómica dominante de periodontitis prepuberales.¹⁵

Los factores genéticos tendrían una función modificadora específica junto a los agentes etiológicos primarios (bacterias periodontopáticas) y los factores moderadores del medio ambiente, cuya interacción conduciría a la manifestación clínica de la salud o enfermedad del periodonto.¹⁶

Dichas anomalías se asocian a desórdenes hereditarios como el Síndrome de Chediak Higashi, Papillon Lefévre, neutropenia cíclica o permanente, defectos del colágeno como el Síndrome de Ehlers Danlos tipo VIII, defectos enzimáticos asociados con la homeostasia del hueso y tejido conectivo como la hipofosfatasia y Síndrome de Down.

Síndrome de Papillon Lefévre: es una enfermedad genética trasmisita por herencia autosómica recesiva. Estudios de asociación con este síndrome han mostrado que está causado por la mutación del gen de la catepsina, localizado en el cromosoma 11.¹⁷⁻²⁰

Cursa con exfoliación prematura de la dentición primaria y permanente por una gran destrucción del hueso alveolar, hiperqueratosis palmoplantar y calcificación de la duramadre, asociado a un defecto funcional en los polimorfonucleares neutrófilos. Los hallazgos concuerdan en una posible relación entre defectos genéticos en la quimiotaxis de los polimorfonucleares y una infección periodontal de varios microorganismos. La hiperqueratosis palmoplantar es una rara enfermedad genética a la que suele verse asociada una grave y prematura destrucción de las estructuras de soporte periodontal. La remoción de los irritantes locales hace poco por prevenir la exfoliación de los dientes primarios y permanentes. La razón de la destrucción de las estructuras periodontales y la pérdida de los dientes dentro de dos a tres años de la erupción se desconoce.^{17,18}

Hipofosfatasia: es una enfermedad de carácter genético debido a niveles bajos o a deficiencias de fosfatasa alcalina. Los pacientes con hipofosfatasia presentan defectos en el crecimiento, deformidades esqueléticas, lesiones renales, neumonías recurrentes y pérdida prematura de la dentición decidua debido a la casi completa ausencia de cemento radicular que favorece el deterioro periodontal rápido. Trae como resultado la pérdida prematura de la dentición primaria y una cantidad de graves problemas sistémicos en muchos casos. Este raro defecto genético actúa principalmente como factor modificador intrínseco ya que los intentos por controlar los factores locales generalmente no tienen éxito.

Deficiencia de adhesión leucocitaria: los pacientes con esta deficiencia tienen alto riesgo de desarrollar periodontitis de comienzo temprano, en especial periodontitis prepuberal, con rasgos autosómicos recesivos. Los leucocitos circulantes reducen sus receptores de superficie y no se adhieren a las células endoteliales vasculares, por

tanto no son capaces de acumularse en las zonas de inflamación donde se requieren. Circunstancia que resulta en una propensión exagerada a las infecciones que pueden acarrear consecuencias fatales en la infancia. Los individuos que sobreviven desarrollan periodontitis muy agresivas que suele comenzar con la erupción de los dientes deciduos.¹⁴

Síndrome de Down: los individuos con Síndrome Down tienen un gen autosómico adicional (trisomía 21) y son mentalmente retardados. La causa de los problemas periodontales en este estado podría relacionarse con factores modificadores extrínsecos (maloclusión, etc.) e intrínsecos (metabolismo del tejido conectivo alterado). Pueden aparecer gingivitis y periodontitis graves relacionadas probablemente con defecto funcional de los polimorfonucleares neutrófilos.

Neutropenia cíclica o permanente: existen formas raras de agranulocitosis de carácter autosómico recesivo que se han asociado con periodontitis agresivas. El Síndrome de Cohen cursa con neutropenia y se ha asociado con pérdida generalizada de hueso alveolar. **Síndrome de Chediak-Higashi:** en esta enfermedad la destrucción periodontal está relacionada con una deficiencia en la competencia de los fagocitos debido a un defecto de un solo gen regulador de su actividad lisosómica y son propensos a la enfermedad en general.²⁰ Se considera que esta enfermedad se debe a un carácter autosómico recesivo que altera los organelos de casi todas las células lo que favorece las infecciones bacterianas como la periodontitis juvenil.

Síndrome de Ehler-Danlos: es una enfermedad dada por alteraciones en el metabolismo del colágeno, en la que aparece deterioro periodontal rápido. Se hereda de forma autosómica dominante.

La importancia del análisis de estas condiciones o síndromes demuestra claramente que una mutación genética puede aumentar de forma significativa la susceptibilidad a la periodontitis. Además, estas condiciones demuestran que la susceptibilidad genética puede segregarse mediante diferentes patrones de trasmisión y puede potencialmente involucrar a diferentes genes.²¹

En la periodontitis del adulto lo que se hereda es cierta susceptibilidad a padecer esta enfermedad aunque no se cree que esté influenciada directamente por la herencia. En animales de experimentación, la herencia es un factor en la formación de cálculos. No obstante, hay pacientes adultos que a pesar de tener un control de placa aceptable y no fumar presentan una periodontitis del adulto más grave que pacientes con un control de placa peor y que fuman. Esta circunstancia plantea el papel subyacente que la susceptibilidad genética tiene en esta forma de periodontitis. De hecho, en algunos

trabajos revisados se ha observado que aproximadamente la mitad de la variabilidad clínica de la periodontitis crónica puede atribuirse a factores genéticos. Muchos estudios han encontrado alteraciones en el normal funcionamiento del sistema inmune de los pacientes refractarios, alteraciones éstas con una base genética.

Polimorfismo genético de la interleukina-1 y la enfermedad periodontal: la interleukina-1 (IL-1) es una citoquina proinflamatoria importante en numerosas enfermedades, entre ellas, la periodontitis. Algunas variaciones de la frecuencia alélica de genes que codifican la IL-1 han sido asociadas con el aumento en la severidad de varias enfermedades, entre ellas la enfermedad periodontal severa. La IL-1 puede servir como marcador de la destrucción tisular, se han demostrado altas concentraciones de la misma en el fluido crevicular que tiende a reducir luego de la terapia periodontal.

Numerosos estudios demuestran cada vez con más fuerza la existencia de determinados polimorfismos genéticos para dichos factores inmunoinflamatorios. El polimorfismo no es más que una variación genética de determinados genes. Kolman y colaboradores en 1997 ponen de manifiesto que existe una asociación entre la periodontitis y una variación genética en el gen que codifica la IL-1 sugiriendo que el 30 % de adultos con periodontitis tiene este genotipo. De este modo, se apunta que la variabilidad clínica que se observa en pacientes periodontales se basa en la influencia de diferentes interleukinas sobre la reabsorción ósea y la destrucción de tejido conectivo. Aquellos pacientes positivos para la IL-1 (IL-1a / IL-1b) presentarían elevadas posibilidades de desarrollar periodontitis agresivas.²²

Igualmente se ha sugerido que determinados polimorfismos genéticos se han asociado con altos niveles de TNF- α y prostaglandinas E2 (estimuladoras de endotoxinas de monocitos) relacionándose con la periodontitis de aparición temprana y la periodontitis del adulto. Las prostaglandinas E2 son potentes mediadores inducidos en la respuesta ante diferentes estímulos inmunoinflamatorios (citoquinas, factores de crecimiento y LPS bacterianos), estos han sido implicados en periodontitis del adulto así como en periodontitis de aparición temprana como mediadoras de la destrucción de dichas periodontitis.

La IL-1 y el TNF- α son potentes estimuladores de la reabsorción ósea; una hiperproducción de dichas citoquinas asociadas por la infección de los patógenos periodontales puede ser uno de los mecanismos de la destrucción de los tejidos periodontales.

Otros estudios de polimorfismos se han llevado a cabo, como el de la IL-4, potente

reguladora de la función de los macrófagos. Se observó que la aparición del polimorfismo para la IL-4 era más frecuente en pacientes con periodontitis agresiva que en los controles.²³

Igualmente, se observó que el polimorfismo para la IL-10 estaba asociado con la periodontitis crónica o agresiva.

Como hemos visto, numerosos polimorfismos han sido y continúan siendo investigados como futuros candidatos a factores de riesgo para la susceptibilidad a la enfermedad periodontal. Entre ellos, el fenotipo Human Leukocyte Antigen (HLA), que también ha sido investigado como posible factor de resistencia, ha sido asociado fundamentalmente con la periodontitis juvenil y de evolución rápida e incluso con la periodontitis del adulto. Las moléculas del sistema HLA están presentes en las membranas de las células nucleadas del organismo e intervienen en la respuesta inmune presentando el antígeno a las células T; la hipótesis que se han planteado algunos estudios es que la expresión de determinadas moléculas HLA (polimorfismos) pudiera intervenir a este nivel.²⁴

Hay varios estudios que han encontrado una relación del antígeno HLA-A9 como el HLA-A28, Bw15, Bw35 Y DQw1 sugiriéndose que su presencia aumenta la susceptibilidad para las periodontitis agresivas (HLA-A10, -B5, -A28).²⁵

Se ha sugerido igualmente que el polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D podría estar asociado con una pérdida del hueso alveolar y el desarrollo de la enfermedad periodontal.

El polimorfismo de los receptores FcIII β de los neutrófilos se ha asociado igualmente con la resistencia a periodontitis así como el polimorfismo que define el receptor Fc y RII que ha aparecido en la literatura como un marcador de la susceptibilidad a la periodontitis juvenil localizada. Dichos polimorfismos comprometen la comunicación de las células fagocíticas, claves en la respuesta del huésped, ya que son el medio de conexión de las inmunoglobulinas.²⁶

Además se ha observado que el polimorfismo de la N-acetiltransferasa (NAT2) está significativamente asociado con una pérdida de hueso más severa.

CONCLUSIONES

Aunque la placa dental bacteriana es el factor etiológico primario en la patogénesis de la periodontitis, su presencia por sí sola no puede explicar la enorme variación de la enfermedad en la población. La predisposición genética ha ganado importancia en la

investigación en periodoncia. Los factores de riesgo genéticos pueden ayudar a explicar porque la severidad de la enfermedad periodontal en algunos casos no es directamente proporcional con las cantidades de placa dental bacteriana.

El estudio del patrón hereditario y algunos desórdenes genéticos simples en relación con la periodontitis, puede ayudarnos a comprender el papel de los factores de riesgo genéticos para la enfermedad. Existe suficiente base científica a favor de la presencia de factores genéticos en la aparición de periodontitis de aparición temprana. En los adultos, en cambio, la evidencia de la participación genética es menos manifiesta.

Numerosos estudios ponen en evidencia que existe una asociación entre la periodontitis y una variación genética de determinados genes que codifican diferentes citoquinas proinflamatorias y mediadores involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad periodontal como las interleukinas (IL-1, IL-4, IL-10), TNF, PGE2. El fenotipo Human Leukocyte Antigen también ha sido investigado como posible factor de resistencia y susceptibilidad de la enfermedad periodontal así como los polimorfismos del gen de la vitamina D, del receptor Fc_{III}β de los neutrófilos, del receptor Fc y RII y de la N-acetiltransferasa (NAT2).

Se necesitan más investigaciones en este emergente campo que permitan conocer más sobre la etiología de la periodontitis y aplicar estos conocimientos en la práctica clínica diaria a la hora de establecer pronósticos y planes de tratamientos individualizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Hernández Leyda Yenima, de Armas Cándano Anabel, Fuentes Ayala Eridalia, Rosell Puentes Francisco, Urrutia Díaz Dayanet. Prevalencia de enfermedad periodontal y factores de riesgo asociados. Policlínico Pedro Borrás, Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [revista en la Internet]. 2011 Jun [citado 2015 Feb 05]; 15(2): 53-64. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000200006&lng=es.
2. Lourido Pérez Hetzel de la C, Martínez Sánchez Gregorio, Fleitas Vigoa Danay de la C, Fernández Becerra Joaquín. Ambiente redox salival: Comparación entre pacientes con enfermedad periodontal inflamatoria y pacientes periodontalmente sanos. Rev Ciencias Médicas [revista en la Internet]. 2009 Jun [citado 2015 Feb 05]; 13(2): 123-134. Disponible en:

http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000200014&lng=es.

3. Santana Fernández Kadir Argelio, Rodríguez Hung Armelis Mailyn, Silva Colomé María Elena, Núñez Antúnez Leonardo, García Fajardo Ileana. Características de la enfermedad periodontal en la población atendida en consulta externa de la Clínica Estomatológica "Camilo Torres Restrepo". MEDISAN [revista en la Internet]. 2014 Jul [citado 2015 Feb 05]; 18(7): 915-922. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000700005&lng=es.
4. Nualart Grollmus Zacy Carola, Morales Chávez Mariana Carolina, Silvestre Donat Francisco Javier. Periodontal disease associated to systemic genetic disorders. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [Internet]. 2007 Mayo [citado 2015 Feb 05]; 12(3): 211-215. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462007000300008&lng=es.
5. Romero-Sánchez C., Uribe-Rivera M.A., Velandia-Quintero I.M., De Ávila J., Lafaurie-Villamil G.I. Proteína amiloide A sérica como marcador de inflamación sistémica en pacientes con enfermedad periodontal. Avances en Periodoncia [revista en la Internet]. 2013 Abr [citado 2015 Feb 05]; 25(1): 49-57. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852013000100005&lng=es.
6. Rodrigo D, Oteo A, Alonso A, Bascones A. El papel de la genética en la aparición y desarrollo de la periodontitis. I: evidencias científicas de la asociación entre periodontología y genética. Avances en Periodoncia e Implantología 2007; 29(2): 71-83.
7. Díaz Cárdenas Y, García Reguera O, Suárez Morales X, Valdez Sardiñas S, Iglesias León D. Enfermedad periodontal en una población adulta del municipio de Encrucijada. Medicentro Electrónica [serial on the Internet]. 2014 July [cited February 6, 2015]; 18(3): 107-114. Disponible: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/resultsadvanced?sid=8c0f05a7-d28a-4501-9310->
8. Rioboo M, Bascones A. Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. Avances en Periodontología e Implantología 2005; 17(2):

69-77.

9. Arróniz Padilla S, Furuya Meguro A, Gómez Moreno A, Garzón Trinidad J, Redondo Caballero C, Martínez Loza J. Proteína C reactiva de alta especificidad como marcador de la enfermedad periodontal. *Rev Oral* [Internet]. 2013 Sep [cited February 6 2015]; 14(46): 1026-1029. Disponible en:
<http://web.a.ebscohost.com/ehost/resultsadvanced?sid=8c0f05a7-d28a-4501-9310-%3d>
10. Cruz Hernández I, Rubio Ríos G, Torres López M. Enfermedad periodontal inmunoinflamatoria crónica. Municipio Fomento. 2010. *Gaceta Médica Espirituana* [serial on the Internet]. 2013 Jan [cited February 6 2015]; 15(1): 1-5. Disponible en:
<http://web.a.ebscohost.com/ehost/resultsadvanced?sid=8c0f05a7-d28a-4501-9310->
11. López D, del Angel F, Pérez Garza L, Lozada R, Medina J, Parra R, et al. Asociación de la enfermedad periodontal con el ataque cerebral isquémico. *Rev Oral* [serial on the Internet]. 2012 July [cited February 6 2015]; 13(43): 914-918. Disponible en:
<http://web.a.ebscohost.com/ehost/resultsadvanced?sid=8c0f05a7-d28a-4501-9310->
12. Offenbacher S. Periodontal disease: pathogenesis. *Ann periodontal* 1991; 53(1): 821-78.
13. Michalowics BS, Wolff LF, Klomp D, Hinrichs JE, Aepli DM, et al. Periodontal bacteria in adult twins. *J. Periodontal* 1999; 70(3): 263-73.
14. Orta R, Huerta H, Zavala A. Prevalencia y severidad de enfermedad periodontal crónica en adolescentes y adultos. *Rev Oral* [serial on the Internet]. 2011 Dec [cited February 6 2015]; 12(39): 799-804. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/resultsadvanced?sid=8c0f05a7-d28a-4501-9310->
15. Orta R, Huerta H, Zavala A. Prevalencia y severidad de enfermedad periodontal crónica en adolescentes y adultos. *Rev Oral* [serial on the Internet]. 2011 Dec [cited February 6 2015]; 12(39): 799-804. Available from:
http://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCAQFjAAahUKEwjW_4TK14DIAhUUf5IKHf1hA5s&url=

<http://www.medigraphic.com/2Fpdfs%2Foral%2Fora-2011%2Fora1139i.pdf&usg=AFQjCNGdPUOqnbTsmMh4lzeFIAXzvHdOSA&bvm=bv.103073922,d.aWw>

16. Fuentes-Ayala E de la C, Lourido-Pérez H, León-Amado L, Quintero-Pérez W, Fleitas-Vigoa D, Pérez-Hernández L. Uso terapéutico de células madre adultas en enfermedad periodontal. Rev Cubana Hematol Inmunol Med Transf [serial on the Internet]. 2013 Oct [cited February 6 2015]; 29(4): 419-425. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892013000400012&script=sci_arttext
17. Kornman KS, Crane A, Wang HV, et al. The interleukine-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. J Clin Periodontal 1997; 24 (7): 72-7.
18. Ahuja V, Shin RH, Mudgil A, Nanda V, Schoor R. Papillon-Lefevre Syndrome: a successful outcome. J Periodontal 2005; 76(11): 1996-2001.
19. Pacheco JJ, Coelho C, Salazar F, Contreras A, Velazco CH. Treatment of Papillon-Lefevre Syndrome periodontitis. J Clin periodontal 2002; 29(4):370-4.
20. Saglam F, Atamert T, Onan U, Soydinc M, Kirac K. Infantile genetic agranulocytosis (Kostmann type). A case report. J Periodontal 1995; 66(9):808-10.
21. Alaluusua S, Kivistie-Kallio S, Wolf J, Haavio ML, Asikainen S, et al. periodontal findings in Cohen syndrome with chronic neutropenia. J Periodontal 1997; 68(5): 473-8.
22. Meyle J, González JR. Influences of systemic disease on periodontitis in children and adolescents. Periodontal 2001; 26(7): 92-112.
23. Masada MP, Perssoon R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, et al. Measurement of interleukin-1 in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontal Res 1990; 25(4): 156-63.
24. Duque A, Milena A, Salazar LM, Vélez MI, Martinez CA. Polimorfismo de IL-1-a como marcador genético en enfermedad periodontal. Rev CES Odontología 2007; 20(1): 51-58.
25. Kornma KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. Ann Periodontal 1998; 3(2): 327-38.
26. Shapira L, Stabholz A, Rieckmann P, Kruse N. Genetic polymorphism of the tumor necrosis factor (TNF) - alpha promoter region in families with

localized early- onset periodontitis. J Periodontal Res 2001; 36(5): 183-6.

Recibido: 1 de Julio del 2015.

Aprobado: 16 de Julio del 2015.