



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA**

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE

POSGRADO

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

TESIS

**“RELACIÓN DE LOS NIVELES DE IL-6 SALIVAL CON EL
ÍNDICE HOMA-IR EN SUJETOS CON PERIODONTITIS“**

Que para obtener el grado de

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

PRESENTA:

DAN JAHEL PERALTA PRADO.

DIRECTORAS DE TESIS:

D. C. BLANCA GUADALUPE BAEZ DUARTE

D. C. IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINEZ

CO-DIRECTOR EXTERNO:

D.C. EDUARDO MONJARAZ GUZMÁN

Puebla, Pue.

Noviembre 2017.

Agradecimientos.

A mis directoras de tesis (Dra. Blanca Guadalupe Baez Duarte y Dra. Irma del Carmen Zamora Ginez) por su paciencia, enseñanza y por sus seminarios en el proyecto, pues aprendí mucho de ellas y de mis compañeros, por sus opiniones, por sus regañadas, por sus risas, por sus revisiones que me ayudaron bastante, por formar el compañerismo, que me hizo sentir a gusto. A mi director externo, Dr. Eduardo Monjaraz Guzmán, quien me apoyó con la lectura de la Interleucina, resolviendo todas mis dudas, acerca de ésta.

De igual manera agradezco la colaboración del Dr. Rosendo Briones Rojas, Director del Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, al Dr. Arturo Arcega Domínguez y al personal del laboratorio clínico del mismo hospital, a la Q.F.B. Julia González Ortega, a la Q.F.B. Gisela Ariza Gallardo y a la M.C. Ma. Susana Pérez Fernández, jefa del laboratorio; así como un extenso agradecimiento a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y al Hospital Universitario de Puebla.

A todos mis profesores que de una manera directa e indirecta lograron que aprendiera.

A mis hermanos que también me apoyaron en los momentos de estrés y trabajo; a mi compañera Julia, su apoyo, cambió mi perspectiva de la psicología.

Un agradecimiento especial a CONACyT por haberme otorgado una beca, que fue de gran apoyo para mi estancia y finalización de la maestría en ciencias médicas e investigación.

Gracias a DIOS, siempre presente.

Dedicatoria:

A mi gran mamá, que siempre está con nosotros y nos apoya, a mi papá, ya que nunca lo olvidaré, a mi hermosa hermanita por su apoyo y en ocasiones, desvelos junto a mí, a mis queridos hermanos, que me apoyan de varias formas.

Resumen

Antecedentes. La periodontitis es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta el periodonto que si no es tratada oportunamente se pueden exfoliar los dientes. Ésta representa una prevalencia que va del 43% al 83% en Latinoamérica.

La Resistencia a la Insulina (RI) por su parte, es una alteración genética o adquirida de la respuesta tisular a la acción de la insulina, se prevé que más de 642 millones de personas presentarán RI en el año 2040, se sabe que la forma más práctica y económica de calcular la RI es a través del índice de evaluación de la homeostasis de la resistencia a la insulina por calculadora (HOMA2-IR. Uno de los posibles mecanismos que pueden causar RI, es a través de citocinas inflamatorias. Se sabe que la interleucina 6 (IL-6) es una citocina que influye negativamente en la señalización de la insulina, y que además, está asociada a la respuesta del tejido gingival en presencia periodontitis. Hasta el momento, se desconoce si existe una correlación funcional entre la IL-6 salival y la RI (evaluada mediante el índice HOMA-IR) durante el desarrollo de periodontitis.

Objetivo. Determinar la relación entre los niveles de IL-6 salival y los valores del índice HOMA-IR en sujetos con y sin periodontitis.

Metodología. Se realizó un estudio, observacional, comparativo y transversal en el cual se incluyeron 126 sujetos aparentemente sanos; derechohabientes del Hospital Universitario de Puebla. Después de firmar el consentimiento informado y aceptar participar voluntariamente en el estudio, se procedió a realizar la caracterización antropométrica, bioquímica y clínica. En este estudio se conformaron dos grupos: 1) grupo sin periodontitis (n=41) y 2) grupo con periodontitis(n=85), diagnosticados mediante el índice de severidad y extensión (ISE). Se determinó el índice HOMA-IR, mediante la fórmula: Glucosa plasmática en ayuno (mg/dL) × insulina en ayuno (μU/L)/405 a través de la calculadora HOMA2®; se determinaron los niveles de IL-6 salival mediante inmunoensayo (ELISA). Para el análisis estadístico, se determinó la normalidad de la distribución, utilizando la prueba Kolmogorov-smirnov, dependiendo de los resultados, se

utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas. Se realizó el coeficiente de correlación de Spearman entre las variables de estudio. Se utilizó el programa *SPSS statistic* versión 22; una $p \leq 0.05$ se consideró significativa. Adicionalmente se estableció una asociación de IL-6 con periodontitis; tomando en cuenta la extensión y la severidad del ISE.

Resultados. No se encontraron diferencias significativas de las variables (Peso, talla, edad, glucosa e insulina en ayuno, menopausia, tabaquismo, HOMA-IR, IL-6 sérica y salival) entre los grupos de estudio; No se observó correlación significativa entre IL-6 y HOMA-IR en población general ($Rho=-0.28$ $p=0.08$) ni en los estratos con y sin periodontitis ($Rho=-0.24$ $p=0.21$) y ($Rho=-0.475$ $p=0.16$). Se determinó una correlación positiva significativa entre IL-6 salival y sérica en sujetos con periodontitis ($Rho=0.507$; $p<0.01$).

Conclusión. Los niveles de IL-6 salival no están relacionados con el índice HOMA-IR en sujetos con periodontitis; ni con la extensión y la severidad de la enfermedad periodontal determinados mediante el ISE; Los niveles de IL-6 salival correlacionan con los valores de IL-6 sérica.

Palabras clave.

Periodontitis, Resistencia a la insulina, HOMA-IR, IL-6 salival, IL-6 sérica.

INDICE

Capítulo 1. ANTECEDENTES

1.1. Antecedentes Generales

1.1.1 Periodontitis.....	1
1.1.2 Patogénesis.....	2
1.1.3 Diagnóstico de periodontitis.....	4
1.1.4 Interleucina 6 salival	8
1.1.5 Resistencia a la Insulina.....	11
1.1.6 Modelo de valoración de la Homeostasis para la Resistencia a la Insulina (HOMA-IR).....	13

1.2. Antecedentes específicos

1.2.1 Periodontitis, Resistencia a la insulina e IL-6.....	15
--	----

Capítulo 2. MARCO METODOLÓGICO

2.1 Justificación	19
2.2 Planteamiento del problema.....	20
2.3 Objetivo.....	21
2.3.1 Objetivo general.....	21
2.3.2 Objetivos particulares.....	21
2.4 Metodología.....	22
2.4.1 Diseño de estudio.....	22
2.4.2 Ubicación espacio temporal.....	22
2.4.3 Marco muestral.....	22
2.5 Criterios de selección.....	22
2.5.1 Criterios de inclusión.....	22
2.5.2 Criterios de exclusión.....	23
2.5.3 Criterios de eliminación.....	23
2.6 Definición de variables y escala de medición.....	23
2.7 Técnicas y procedimientos.....	24
2.7.1 Estrategia de trabajo.....	24

2.7.2 Métodos de recolección de datos.....	27
2.7.3 Técnicas.....	27
2.7.4 Diagrama de flujo.....	29
2.7.5 Análisis estadístico.....	30
Capítulo 3. ANÁLISIS DE RESULTADOS	
3.1 Resultados.....	31
3.2 Discusión.....	36
3.3 Conclusión.....	41
3.4 Perspectivas.....	42
Bibliografía.....	43
Anexos	
Anexo 1. Definición de variables y escala de Medición.....	52
Anexo 2. Consentimiento informado participación en proyectos de investigación.....	54
Anexo 3. Clasificación del índice de masa corporal (IMC).....	56
Anexo 4. Cuestionario clasificación consumidores de cigarrillo.....	57
Anexo 5. AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test).....	58
Anexo 6. Determinación de glucosa en sangre.....	59
Anexo 7. Determinación de la insulina en ayuno	60
Anexo 8. Determinación de resistencia a la insulina	61
Anexo 9. Logística.....	62
Anexo 10. Bioética.....	63
Anexo 11. Índice de extensión y severidad (ISE) de Carlos y colaboradores 1986.....	65
Anexo 12 Técnica de ELISA para la Obtención de IL-6.....	67
Anexo 13. Historia clínica antropométrica.....	70

Anexo 14 Evaluación de salud bucal.....	73
Anexo 15 Dictamen de autorización del comité de ética e investigación del HUP.....	76
Anexo 16 Constancia de autorización del comité de investigación de la facultad de medicina de la BUAP.....	77

Lista de cuadros

Cuadro 1.	Índices utilizados para el diagnóstico de Periodontitis (Botero et al, 2015)
Cuadro 2.	Características demográficas de los sujetos de estudio
Cuadro 3.	Características antropométricas de los grupos de estudio
Cuadro 4	Características bioquímicas y de ajuste de los grupos de estudio
Cuadro 5.	Concentración de IL-6 salival y sérica en los grupos de estudio
Cuadro 6.	Análisis de correlación en la población general y grupos de estudio
Cuadro 7.	Definición de variables de estudio
Cuadro 8.	Definición de variables demográficas y de ajuste
Cuadro 9.	Definición de variables bioquímicas.
Cuadro 10.	Clasificación del estado nutricional según el IMC, perímetro de cintura y el riesgo asociado de enfermedad, para mayores de 20 años.
Cuadro 11.	Medidas antropométricas
Cuadro 12.	Factores de riesgo a diabetes y enfermedad cardiovascular
Cuadro 13.	Exploración física

Lista de abreviaturas

ADNc	Acido Desoxirribonucleico Complementario
APRIL	A Proliferation-Inducing Ligand. Ligando Inductor de Proliferación
CTGO	Curve Tolerance Glucose Oral. Prueba De Tolerancia Oral A La Glucosa
BAFF	B- Cell Activating Factor. Factor De Activación De Células B
DT2	Diabetes Mellitus Tipo II
dL	Decilitro
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay. Ensayo De Inmunoabsorción Ligado A Enzimas
E.U.A	Estados Unidos De América
FSIVGTT	Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test. Prueba De Tolerancia A La Glucosa Intravenosa Frecuentemente Muestreado
GLUT 1	Glucose Transporter 1. Transportador De Glucosa 1
GLUT 4	Glucose Transporter 4. Transportador De Glucosa 4
gp	Glucoproteína
HbA1c	Hemoglobina Glucosilada
HOMA-B	Modelo De Evaluación De La Homeostasis De Las Células B.
HOMA2-IR o HOMA2	Modelo De Evaluación De La Homeostasis De La Resistencia A La Insulina- Calculadora
HUP	Hospital Universitario De Puebla
IFG	Impaired Fasting Glucose. Alteración De La Glucosa En Ayuno
IFN-γ	Interferon γ
IL-10	Interleucina 10
IL-8	Interleucina 8

IL-6	Interleucina 6
IL-1	Interleucina 1
IMC	Índice De Masa Corporal
ISE	Índice De Severidad Y Extensión
ISI	Índice De Sensibilidad A La Insulina
JAK	Janus Kinase
L	Litro
LIF	Leukaemia Inhibitory Factor. Factor Inhibidor De La Leucemia
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase. Proteína Cinasa Activadora De Mitogeno
MCP-1	Monocytic Chemoattractant Protein, Proteína Quimioatrayente Monocítica
Mg	Miligramos
mU	Miliunidades
OSM	Oncostatin M. Oncostatina M
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor -1. Inhibidor Del Activador De Plasminógeno-1
PC 12	Línea Celular Del Feocromocitoma
PCR	Proteína C Reactiva
PIAS	Protein Inhibitory Activated Stats. Proteínas Inhibidoras De Stats Activadas
PI	Pérdida De Inserción
Pg	Picogramos
QUICKI	Quantitative Insulin Check Index. Índice Cuantitativo De Control De Insulina
RI	Resistencia A La Insulina
SIVEPAB	Sistema De Vigilancia Epidemiológica De Patologías Bucales

SOCS	Suppressor Of Cytokine Signalling. Supresor De Señalización De Citocinas
STAT	Signal Transducer And Activator Of Transcription. Transductor De Señal Y Activación De La Transcripción
TNF- α	Tumoral Necrosis Factor Alpha; Factor De Necrosis Tumoral
UCE	Unión Cemento Esmalte
μU	Microunidades,

CAPITULO 1. ANTECEDENTES

1.1. ANTECEDENTES GENERALES

1.1.1 Periodontitis

Es una enfermedad periodontal crónica inflamatoria común, que afecta a los tejidos de soporte dental (periodonto), conduciéndonos a la pérdida progresiva de hueso alveolar, gingiva, ligamento de sostén y cemento radicular, si no es tratada, eventualmente se exfolian los dientes afectados¹.

La periodontitis al igual que la obesidad, es considerada uno de los trastornos crónicos más frecuentes a nivel mundial². En 2006, Borges et al.³ Informaron sobre la prevalencia de periodontitis en varios países, mediante la revisión de artículos originados en cada país, encontrando que en China la prevalencia es de 48 a 55% en adultos, en Brasil de 67% en adultos mayores, en Alemania la prevalencia fue del 85% en hombres y 71% en mujeres de 60 a 69 años, en Reino Unido fue de 70% en personas de 60 a 69 años, en Finlandia fue de 11% en adultos mayores, en Hong Kong fue del 37% y en Argentina del 73% En el mismo estudio, en población mexicana se reportó un 83% de periodontitis severa en mayores de 60 años y una prevalencia de 43% de periodontitis moderada en todos los demás grupos de edad. Los grupos que se examinaron fueron de nivel socioeconómico medio y bajo, de 3 áreas: una rural a 200 km del centro de México, una urbana (centro de la Ciudad de México) y otra urbana marginal (asentamientos irregulares). La prevalencia de la periodontitis en México, es mayor en personas de nivel socioeconómico bajo, comparado con personas de nivel medio y alto. El índice utilizado fue el índice periodontal comunitario (IPC).³

En otro estudio en población mexicana, se reportó que la prevalencia de periodontitis crónica registrada mediante el ISE (índice de extensión y severidad de Carlos et al; 1986)⁴ en la población mexicana es del 67.2%. El ISE fue de (2.29-55.70) es decir, la severidad o el promedio de pérdida de inserción por sujeto fue de

2.29 mm y la extensión de la enfermedad, el porcentaje de sitios afectados por sujeto fue del 55.70%⁵.

El Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) de la Secretaría de Salud en México, reportó una prevalencia en el año 2013 de 59.6%⁶, con al menos un signo de enfermedad periodontal, para el 2015 una prevalencia de 59.6%, de pacientes de primera vez que presentan algún signo de enfermedad periodontal que fueron atendidos en diferentes centros asistenciales de salud de México. El porcentaje de pacientes con un periodonto sano, disminuye con la edad.⁷

1.1.2 Patogénesis

La periodontitis forma parte de un grupo de enfermedades infecciosas que involucran bacterias Gram-negativas, anaerobias y microaerófilas que colonizan el área subgingival y causan elevaciones locales y sistémicas de prostaglandinas y citocinas proinflamatorias, entre las que se encuentran IL-6 e IL-10, entre otras.⁸

El inicio y progresión de las enfermedades periodontales está influido por una serie de factores locales y sistémicos. Los primeros incluyen la existencia de enfermedad preexistente, la presencia de áreas de retención de placa y restauraciones defectuosas. Los segundos pueden tener relación más evidente con la enfermedad periodontal. Además, numerosos estudios, han documentado que la probabilidad de enfermedad grave se ve aumentada por el sexo u origen (negro o filipino), la edad avanzada, el nivel socioeconómico bajo, ciertas enfermedades crónicas (diabetes), el estado prenatal, el tabaco y la presencia de determinadas bacterias. En humanos, los estudios sobre el fenotipo observado es resultado de múltiples influencias genéticas y medioambientales. Esto se observa especialmente en la respuesta del hospedador frente a bacterias Gram negativas y lipopolisacáridos; determinados polimorfismos genéticos para dichos factores inmunoinflamatorios afectan tanto la respuesta cuantitativa (defectos estructurales de los genes) como la cualitativa inmunológica del hospedador (polimorfismos regulatorios).^{9,10,11}

El agente etiológico primario de la periodontitis son las bacterias (Shaddox et al, 2010) de la placa dental, que se adhieren unas a otras para formar la biopelícula, que es una matriz de glucoproteínas y polisacáridos, ácidos nucleicos, sales, células bacterianas y células de la mucosa.^{12, 13} La presencia de los microorganismos es causa del inicio y progreso de la periodontitis, pero la degeneración de los tejidos de soporte, se debe más a la respuesta inflamatoria del hospedero.¹⁴

La colonización bacteriana en la superficie dental depende del sustrato presente en la cavidad bucal, del tipo de tejido, de la localización, del surco gingival, y especialmente de la región del collado, el cual forma un puente entre las papilas adyacentes, ofreciendo protección a los nichos que favorecen el asentamiento de las bacterias. Los principales agentes patógenos reportados son del género *Streptococcus*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Neisseria*, *Gemella* y *Actinomyces*, así como las oportunistas: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tanarella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter*, *Parvimonas* y *estreptococcus intermedius* entre otros. Las bacterias presentes en la biopelícula facilitan el procesamiento de los nutrientes y protegen a los dientes de otras bacterias, por lo que se considera a la periodontitis, una infección polimicrobiana.^{12, 13, 15,16}

Además, *T. forssythia*, *T.denticola*, *P. gingivalis*, aparentemente están involucradas en el progreso de gingivitis a periodontitis, siendo llamadas el complejo rojo, cuya virulencia potencial se caracteriza por: 1) Adhesión y coagregación mediada por fimbrias, vesículas, hemaglutininas, proteínas de membrana; 2) Evasión de la respuesta del hospedero, mediada por cápsulas de lipopolisacáridos, inmunoglobulinas y proteasas del complemento; y 3) Daño tisular mediado por un gran número de peptidasas, que facilitan la invasión y destrucción del tejido y la producción de toxinas metabólicas.^{13, 17, 16,11}

Las células que mayormente se encuentran en la gingiva son los fibroblastos, proporcionando estructura a la encía y vías de respuesta a los patógenos.¹³ Las características de las lesiones gingivales y periodontales, son el resultado de la biopelícula inducida por respuestas inflamatorias que involucra a la inmunidad

innata y adquirida. La inflamación limitada a la gingiva es el resultado del buen balance de la simbiosis entre la biopelícula y el tejido del huésped; mientras que la periodontitis; es resultado del rompimiento de esa simbiosis.^{13, 18}

La evidencia actual sugiere que la periodontitis se caracteriza por la infección y eventos proinflamatorios que se manifiestan de diversas maneras en enfermedades sistémicas y trastornos fisiológicos.¹⁹ Así mismo, ciertos estudios han encontrado una relación entre la periodontitis y la resistencia a la insulina (RI), cuando están presentes otros factores como la obesidad y la menopausia.²⁰ En un estudio de Wildman et al; (2011)²¹ encontraron que las mujeres posmenopáusicas presentaron niveles elevados de citocinas inflamatorias (IL-6, TNF- α), al compararse entre mujeres con peso normal y con sobrepeso /obesidad.²¹

Dentro del tejido gingival, la existencia de transportadores de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4) es una indicación de que el metabolismo gingival, puede tener efectos en el metabolismo periodontal; la gingivitis como la periodontitis, se asocian con el incremento en los niveles de IL-6, Factor de necrosis tumoral-alpha (TNF- α), Interleucina 1-beta (IL-1B) y estrés oxidativo, los cuales han sido asociados con RI.²² Además, los cambios en la expresión de genes de IL-1, IL-6 y TNF- α , asociados con la inflamación, han sido asociados con tolerancia alterada a la glucosa, hipertrigliceridemia, obesidad central, las lesiones ateroscleróticas, enfermedad cardíaca coronaria y progresión de periodontitis en respuesta a la infección oral con el patógeno periodontal.²³

1.1.3 Diagnóstico de Periodontitis.

Las condiciones clínicas que muestran alteración periodontal y que son consideradas para establecer el diagnóstico de la periodontitis son: el color gingival, la necrosis, el aumento o la recesión gingival, la hemorragia a la presión o al sondeo, las bolsas periodontales, la pérdida de inserción, la pérdida ósea, la movilidad dentaria, el dolor y la migración lateral.⁷ Sin embargo, con solo presentar bolsas periodontales, inflamación y/o pérdida de inserción periodontal, se establece el diagnóstico de periodontitis.²⁴ Para tal efecto, existen actualmente diversos índices

periodontales, ⁴ (cuadro 1); así como diversos biomarcadores que han sido propuestos.^{8, 3,10}

Cuadro 1. Índices utilizados para el diagnóstico de Periodontitis

Índice	Extensión de la examinación	Consideraciones
Schour y Massler (1947)	Examen Parcial	Extenso, solo valora los dientes seleccionados que son visibles al examen.
Índice periodontal Russell (1956)	Examen completo	No considera el grado de destrucción gingival.
Ramfjord (1959)	Examen parcial	Subestima o sobreestima
Loe y Silness (1963)	Examen completo, parcial cuando se modifica.	Altamente subjetivo, no incluye destrucción periodontal.
Índice de la comunidad periodontal (1982)	Examen parcial	No considera destrucción periodontal
Índice extensión y severidad (ISE) de Carlos et al. (1986)	Examen parcial (28 superficies)	Método simple, reproducible, requiere un entrenamiento mínimo de los examinadores. Descriptivo, rápido, para un gran número de personas. Su forma contralateral, permite mantener el mayor número de datos.

Tomado de Botero et al.2015 (25)

El índice de severidad y extensión (ISE) establecido en 1986, involucra un menor tiempo en la evaluación. Este índice, manifiesta que un sitio de un diente se considera enfermo, cuando la pérdida de inserción es superior a 1 mm, partiendo de la unión cemento esmalte (UCE) hacia dirección apical.^{4, 25}

Los datos recopilados por el ISE proveen; pérdida de inserción (PI) periodontal, que refleja el estado periodontal de la población y su relación con la prevalencia, severidad y extensión con variables sociodemográficas. La PI periodontal es la distancia de la UCE al fondo del surco gingival o fondo de la bolsa periodontal; se determina por las medidas realizadas con las sondas periodontales calibradas, delgadas, milimetradas con un diámetro de 0.5 mm en su punta, su índice excluye a la gingivitis, utiliza dos cuadrantes contralaterales. La suma de las medidas del margen gingival a la UCE y la distancia del margen gingival al fondo del surco o bolsa periodontal, nos da el nivel de pérdida de inserción. Cuando el margen gingival esta coronal a la UCE la medida se registra como negativa, cuando el margen gingival está por debajo de la UCE, la medida se registra como positiva.⁵

Por otra parte; desde hace 40 años el fluido salival es considerado como un elemento auxiliar importante en el diagnóstico y tratamiento preventivo de las enfermedades de la cavidad bucal, enfermedades sistémicas, tumorales, endócrinas, entre otras, debido a que su composición presenta moléculas orgánicas de naturaleza proteica de células plasmáticas, como son antígenos específicos, fracciones proteicas, proteínas conjugadas, receptores celulares, glucoproteínas y citocinas (IL-6), esta última con un importante papel en la activación de la respuesta inflamatoria y osteoclastogénesis.^{26,27}

Varias instituciones científicas de prestigio y de la industria privada de países desarrollados, apoyan y recomiendan maximizar el potencial de la saliva, para su uso en investigación con fines de diagnóstico y monitoreo del estado de salud general y bucodental de la población.²⁸

La saliva es una secreción exocrina de las glándulas salivales, transparente, compuesta por 99% de agua, electrolitos, proteínas, y enzimas que proporcionan la

percepción sensorial de la comida, ayudan en la digestión, protegen de la desecación, ulceración, carcinógenos potenciales y en la cicatrización.²⁹

La saliva total representa una muestra combinada con contribuciones de todos los sitios periodontales, análisis de biomarcadores en la saliva puede proporcionar una evaluación global de la enfermedad, en lugar del análisis del líquido crevicular específico del sitio.³⁰

En un estudio de Ng et al; (2007)³¹ que evaluó la asociación entre evidencia radiográfica de la pérdida de hueso alveolar y la concentración de factores de resorción, se encontró que la concentración de IL-1B salival se asocia con la pérdida de hueso alveolar, en contraste; altas concentraciones de osteonectina en saliva de los pacientes se asoció con baja pérdida de hueso alveolar, pero hubo ciertas discrepancias, por ejemplo, varios sujetos tenían altos niveles IL-1B en saliva y no mostraron pérdida de hueso alveolar. Además reportaron que las concentraciones de IL-6 y TNF- α en la saliva fueron bajas, sin embargo hubo correlación significativa con la pérdida de hueso alveolar, lo que pudo deberse a inhibidores del IL-6 y TNF- α presentes en la saliva, que pudieron interferir con el conteo de los analitos o los resultados pueden estar influenciados por la capacidad del par de anticuerpos para reconocer y unir los epítopes específicos en IL-6 y TNF- α ; debido a que estos anticuerpos exhiben exactamente los mismos epítopes que las citocinas naturales. Además, las muestras de saliva degradan las citocinas y disminuyen su detección. La variación en el tiempo de incubación, ciclos repetidos de congelación y descongelación, o exposición a dimetilsulfóxido, no afectó apreciablemente la medición de citocinas en la saliva. Estos resultados sugieren que la detección de biomarcadores por inmunoensayos convencionales puede subestimar la cantidad real de moléculas en la saliva.³¹

Las bacterias a nivel subgingival, estimulan una respuesta inmune inflamatoria en el periodonto, lo cual aumenta la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias a nivel local y con capacidad de ingresar a la circulación sanguínea. El aumento sistémico de mediadores proinflamatorios, como IL-6, TNF- α y PCR, ha sido vinculado con múltiples patologías, tales como: diabetes mellitus tipo II (DT2),

resistencia a la insulina (RI), hipertensión arterial, estrés, enfermedades cardiovasculares, obesidad, y reacciones adversas durante el embarazo, que incluyen pre-eclampsia, restricción del crecimiento, parto prematuro y bajo peso al nacer del neonato.^{32,33}

Por otra parte, recientemente se ha propuesto la relación de metabolitos salivales con enfermedades sistémicas, a este respecto, Fabre et al; (2012)³⁰ demuestran que las concentraciones de insulina en la saliva, son 10 veces más bajas que en sangre. También muestran una correlación significativa ($r=0.92$, $p<0.001$) entre concentración de insulina salival y sérica en niños y sugieren que las mediciones de insulina salival pueden funcionar como aproximaciones factibles; aunque se requieren más estudios para validarlo; en este estudio no se reportaron mediciones de RI.³⁰

Regularmente se han mostrado niveles elevados de biomarcadores inflamatorios, incluyendo PCR, TNF- alfa, IL-6, Interferón-Gama (IFN- γ) en saliva de adultos y niños obesos y con sobrepeso, El estado antioxidante de la saliva, también ha sido estudiado como una medida de estrés oxidativo en individuos con DT2, además; varios estudios han demostrado una correlación de marcadores salivales de estrés, RI, incluido el cortisol, insulina, adiponectina y resisitina con concentraciones de suero.²⁹

1.1.4 Interleucina 6 salival

La periodontitis puede cambiar el medio interno, debido a la entrada de bacterias o metabolitos bacterianos tales como lipopolisacáridos en la circulación general de una úlcera de una bolsa periodontal y/o efectos sistémicos de inflamación, TNF- α , la IL-1 β , y la IL-6 producida localmente en respuesta a la infección periodontal. Por lo tanto, es posible que estos mediadores puedan provocar un aumento de la inflamación y la degradación de Insulina.^{34, 35}

En la periodontitis existe un incremento de mediadores inflamatorios como IL-6, IL-1B, IFN- γ , TNF- α y PC-R, todos con importantes efectos sobre la glucosa y el metabolismo de los lípidos. La IL-6, IL-1B y TNF- α , son antagonistas de la acción

de la insulina, lo que sugiere que la infección periodontal puede afectar el control glucémico en la DT2.³⁶

Una de las funciones de las citocinas salivales, es determinar el estado de actividad o inconciencia en que se encuentra el paciente; establecer la posibilidad de detener periodontopatías que producirán ulterior destrucción del tejido; asimismo, modular la respuesta inflamatoria del huésped y de regeneración del tejido perdido.²⁸ Las citocinas proinflamatorias, inhiben la diferenciación de osteoblastos, disminuyen la producción de osteocalcinina para la formación de nuevo hueso y disminuyen la síntesis de la matriz ósea, debido a ésto, existe un desacoplamiento inducido por la pérdida de hueso, lo que es un hallazgo de la DT2.³⁷ La Interleucina 6 (IL-6) es una citocina multifuncional pleiotrópica (actúa sobre muchos tipos celulares) con importante influencia en el metabolismo energético, regula la respuesta inmune, las reacciones de fase aguda y la hematopoyesis, además, puede jugar un papel central en los mecanismos de defensa. El gen de IL-6, ha sido localizado en el cromosoma 7p21 en los humanos. La IL-6, es producida por células inmunes y no inmunes, su expresión es fácilmente inducida por una variedad de citocinas, lipopolisacárido o infecciones virales. El producto del gen de IL-6; es una cadena proteínica única con una masa molecular de 26 kDa. ^{38, 39,40}

La IL-6 tiene diferentes funciones , como la inducción de la diferenciación de células B, inducción de IL-3 para la formación de células multipotenciales hematopoyéticas e inducción de la maduración de megacariocitos como factor trombopoyético, inducción del crecimiento de células mesangiales, inducción de IL-2 y de la expresión de su receptor, proliferación y diferenciación de las células T, inhibición del crecimiento de ciertas células mieloides leucémicas y la inducción de su diferenciación a macrófagos. También participa en la activación de células T, activación complemento, reabsorción ósea. Por lo anterior su medición en suero y otros fluidos corporales proporciona conocimiento más detallado en diversas situaciones patológicas. Recientemente, se ha propuesto que el bloqueo del receptor de IL-6, podría mejorar los signos y síntomas de la respuesta de la fase

aguda de la inflamación.^{39, 27,41} La IL-6 se ha reportado que está relacionada con el desarrollo de los desórdenes y las lesiones malignas bucales en la saliva y el suero.²⁶ La IL-6 ejerce su acción a través de los transductores de señal gp (glucoproteína) 130, receptor Leukaemia inhibitory factor (LIF) y receptor oncostatin M (OSM), que conducen a la activación del JAK/STAT (Janus kinase /Signal transducer and activator of transcription) y cascadas MAPK (mitogen activated proteín kinase). Se hace hincapié en la terminación y modulación de la vía de señalización JAK/STAT mediada por tirosina fosfatasas, el SOCS (supresor de la señalización de citocinas) inhibidores de retroalimentación y PIAS (Protein inhibitory activated STATs).⁴² En las células del periodonto, la vía de las MAPK participa en la regulación de IL-6 y algunas enzimas.²²

Gümüs et al., (2014)⁸ en un estudio analítico, comparativo, observacional, transversal; llevado a cabo en la Universidad de Turquía, en pacientes con periodontitis crónica y agresiva e individuos sanos, se incluyeron 25 pacientes con periodontitis agresiva, 20 con crónica y 20 periodontalmente sanos, divididos en fumadores y no fumadores, se evaluaron niveles séricos y salivales del factor de activación de células B (BAFF), TNF- α , IL-6, ligando inducido por proliferación (APRIL), IL-10; mediante análisis multivariado de varianza y bivariado de correlación, el análisis multivariado se ajustó por sexo, edad, índice periodontal y estado de fumador o no. Los niveles séricos de TNF- α , BAFF, IL-6 y salivales de BAFF e IL-6 fueron significativamente más altos en los sujetos con periodontitis en comparación con los sujetos sanos ($p = 0.001$). Los autores concluyeron que los niveles séricos de BAFF y APRIL, se correlacionan con los salivales.⁸

1.1.5 Resistencia a insulina

La resistencia a la insulina (RI), se define como un trastorno bioquímico-molecular; caracterizado por la disminución de la sensibilidad a la acción metabólica de la insulina sobre el consumo de glucosa por las células de los tejidos, muscular, esquelético y adiposo, o la inhibición de la producción hepática. La hiperinsulinemia es, de hecho, la forma indirecta más común con la que se sospecha la existencia de resistencia a la insulina. En la actualidad, se considera la raíz fisiopatológica de algunas enfermedades, como la diabetes mellitus, hipertensión arterial y la obesidad central; además está presente en individuos con intolerancia a la glucosa e incluso en el 25% de los sujetos delgados aparentemente sanos con tolerancia normal a la glucosa.^{43,44}

La Federación Internacional de la diabetes estima que existirán más de 642 millones de personas viviendo con RI; para el 2040, y más de la mitad no estarán diagnosticados.⁴⁵

Las causas de la RI pueden ser genéticas o adquiridas, sin embargo, sus mecanismos son pobremente comprendidos. Los factores de riesgo para el desarrollo de RI más comunes, en culturas occidentales son: la edad, la vida sedentaria y la obesidad.⁴⁶

La obesidad ha sido identificada como el principal factor de riesgo para la RI e hiperglicemia asociada a DT2. Tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.⁴⁷

Costa et al; (2010)⁴⁸ encontraron concentraciones elevadas de IL-6 en pacientes con periodontitis, con y sin diabetes y sugieren que las condiciones sistémicas y locales, es decir; diabetes y periodontitis respectivamente, pueden cambiar la expresión de las proteínas salivales y deben ser tomadas en cuenta para el diagnóstico.

Por otro lado, se ha sugerido, que la periodontitis puede ser un factor de riesgo para síndrome metabólico y las citocinas inflamatorias producidas localmente

o patógenos periodontales entran en la circulación sistémica y por lo tanto, influyen en otros sitios del cuerpo para acelerar o inducir el desarrollo de síndrome metabólico, la RI es parte importante de este síndrome.²⁴

La RI parece estar asociada con el incremento de niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias, tales como IL-6, IL-1, TNF- α y la linfotóxina α .^{34,49}

En algunos casos parece probable que los adipocitos contribuyan sustancialmente a los niveles circulantes elevados de citocinas proinflamatorias particulares y de fase aguda reactivos en la obesidad, tales como IL-6, inhibidor del activador del plasminogeno-1 (PAI-1). El estado inflamatorio que es característico de la obesidad, puede relacionarse principalmente con eventos locales dentro del tejido adiposo, elevando los niveles circulantes de citocinas inflamatorias, debido a que produce varios factores proinflamatorios y antiinflamatorios, que incluye las adipocinas leptina, adiponectina, resistina y visfatina, así como citocinas tales como TNF- α , IL-6, y quimiocinas tales como la proteína quimioatrayente monocítica-1 (MCP-1), que se manifiestan a nivel sistémico condicionando a RI.^{49, 3, 29,50}

Parece entonces posible que el estado inflamatorio en la obesidad sea una consecuencia del incremento en la masa del tejido adiposo y de la hipoxia generada en el mismo, la reducción de peso observada en pacientes con tratamiento de bypass gástrico, se asocia con una disminución en los niveles de PCR e IL-6. Asimismo, en estos pacientes, se observa una mejora en la sensibilidad a la insulina. Por otra parte, la respuesta inflamatoria comienza con el reconocimiento de las señales, que pueden ser de origen infeccioso o inflamatorio, lo que ocasiona la activación celular y la síntesis de proteínas que modifican la respuesta efectora de las células inmunitarias. Lo anterior provoca que en presencia de infecciones; estos mediadores favorezcan el reclutamiento de las células adyacentes a través de un proceso paracrino, y produzcan una activación celular generalizada que corresponde con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).⁵¹

Otros factores relacionados con el desarrollo de RI, son algunos polimorfismos genéticos de IL6, como -174G>C y 598G>A, los cuales están asociados a aumentar el riesgo a RI.^{52, 53}

En este sentido, un estudio encontró que las embarazadas con periodontitis crónica presentaron una mayor variación y aumento del índice de masa corporal ($p=0.039$) y niveles de IL-6 sérica ($p=0.026$) en comparación con las mujeres embarazadas con gingivitis; por lo que los autores sugirieron que las pacientes embarazadas, con un estado nutricional de preobesidad /obesidad, puede representar un mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo debido al aumento de moléculas plasmáticas proinflamatorias; así mismo demostraron una asociación; entre el diagnóstico clínico de periodontitis durante el embarazo con un aumento plasmático de IL-6, así como también una asociación entre un aumento del IMC con los niveles plasmáticos de PCR.³²

1.1.6 Modelo de valoración de la Homeostasis para la Resistencia a la Insulina (HOMA-IR)

Existen varios índices para evaluar la RI, siendo el estándar de oro el Clamp euglicémico-hiperinsulinémico, sin embargo, este método presenta las desventajas de ser costoso, laborioso e invasivo, por lo que se han desarrollado otros métodos, como son el índice de Matzuda-Defronzo, también llamado índice sensibilidad a la insulina compuesto, (ISI-compuesto), que se calcula a partir de la prueba de la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTGO).⁵⁴

Por otro lado, el Frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIVGTT), por sus siglas en inglés; basado en el modelo mínimo de Bergman et al, (1979), es una prueba usada con fines de investigación, para evaluar tanto la secreción de insulina como la sensibilidad a ésta. Es una prueba laboriosa que considera la extracción de las muestras de sangre venosa en 30 ocasiones durante un periodo de 3 horas, además de la infusión endovenosa de glucosa y de insulina en dosis estandarizadas.⁵⁵

Otro método ampliamente difundido en la determinación de RI, es el índice QUICKI (Quantitative Insulin Check Index); basado en un modelo logarítmico que también se calcula a partir de las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno.^{54,49}

El HOMA (por sus siglas en inglés), es un modelo matemático usado para cuantificar la resistencia a la insulina (HOMA-IR), la función de la célula β (HOMA-%B) y la sensibilidad a la insulina (HOMA-%S). Fue descrito por primera vez por Buccini et al, 2008⁵⁶ y Matthews et al, 1985.⁵⁷

Por su parte, el HOMA-IR además de correlacionar con el estándar de oro para el diagnóstico de RI, ha tenido mayor trascendencia en la práctica clínica;⁵⁴ siendo el más usado y empleado como medida de RI, simplifica el procedimiento matemático asumiendo (aunque no es exactamente así) una relación simple en la retroalimentación glucosa-insulina.⁵⁶

En 2002, la Universidad de Oxford elaboró un programa, que evalúa la relación metabolito-hormona, incluidos ciertos parámetros empíricos y calcula: HOMA2-IR, HOMA2-%S y HOMA2-%B. El HOMA2 es una actualización y adaptación hecha por Jonathan Levy et al (1998),⁵⁸ y liberado en 2004, por la Universidad. Este programa, establece una relación no lineal entre glucosa e insulina (que se ajusta mejor a la realidad fisiológica). Dicho programa toma en cuenta las variaciones en la resistencia hepática y en la tisular periférica. Considera aumentos en la curva de insulinosecreción cuando las glucemias superan 180 mg/dL, y también el pequeño aporte de la proinsulina. El HOMA-Calculator se halla disponible en internet para fines de investigación. La metodología que utilizó para HOMA-2, fue publicada por Levy (1998)⁵⁸ y cubre tres aspectos fundamentales: a) la capacidad de discriminación de la prueba entre los diferentes sujetos, dentro de un rango de interés específico, b) la correlación entre las pruebas ajustadas por la variabilidad entre los individuos y c) la estimación imparcial de la línea de regresión, ya que ésta, sólo considera errores en la variable dependiente. Para medir la capacidad de diferenciar la sensibilidad de la insulina entre diferentes sujetos, se calculó el índice de correlación de Pearson.

1.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

1.2.1. Periodontitis, Resistencia a la Insulina e IL-6 Salival

El potencial diagnóstico de los biomarcadores salivales sugiere que la PCR salival, el TNF- α , la IL-6 y el IFN- γ están elevados en el sobrepeso / obesidad y en condiciones de inflamación en niños y adultos. Estos biomarcadores salivales demuestran una correlación de moderada a fuerte con biomarcadores séricos, tanto en pacientes sanos, como en obesos y con diabetes.²⁹

De acuerdo a datos reportados en el estudio de Islam et al; (2015),³⁴ con el objetivo de evaluar la asociación entre 4 variables: periodontitis (diagnosticada mediante el índice periodontal comunitario; IPC, por sus siglas en ingles), RI, deterioro de las células B y alteración de la glucosa en ayuno, se incluyeron 8,248 Hombres y 10,874 Mujeres con edades igual o mayor a 20 años, basados en datos recabados de un estudio nacional sobre salud y nutrición de Korea (ENSANUK); en el cual encontraron una asociación entre periodontitis y la disminución de la función de células B e incremento de la prevalencia de deterioro de glucosa en ayuno en sujetos sin Diabetes, con una $p < 0.001$. No se explican la razón exacta, de esta diferente asociación del índice de Valoración del modelo homeostático para RI y Células B (HOMA-IR) y (HOMA-B) con periodontitis, pues los valores de HOMA-IR en sujetos sin diabetes en este estudio no difieren significativamente entre los sujetos con y sin periodontitis, excepto cuando se realiza el análisis multivariado, en el que se producen 3 modelos y en el que el modelo 2 (ajustado al género, IMC, presión arterial sistólica, edad) presentó valor significativo, la reducción en la función de las células B, es responsable de la inflamación de grado bajo, debido a que la insulina presenta propiedades antiinflamatorias. La limitación primaria de este estudio fue su diseño transversal. Por lo tanto, ellos refieren que no podrían estar seguros de la relación causal entre periodontitis y HOMA-B o IFG. Segundo, porque no se evaluaron los niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias u otros factores de riesgo como hormonas, genética y estrés en pacientes con periodontitis, por lo que no pueden explicar la relación de la periodontitis con estos factores.³⁴

En un estudio, realizado por Talbert et al; (2006);⁵⁹ se investigó si el alisado y raspado radicular son una intervención efectiva en la reducción de los niveles de marcadores inflamatorios (TNF- α e IL-6) en fluido del surco gingival, derivado de saliva. Dicho estudio también recolecto suero, antes del tratamiento y a los 3 meses después, en población con DT2. Los niveles de IL-6 y TNF- α se incrementaron al seguir un alisado y raspado radicular; sin embargo, el incremento no fue significativo, y los participantes mejoraron periodontalmente al seguir el tratamiento. La media de TNF- α fue de 1,7 pg / ml al inicio del estudio y post-tratamiento fue de 4,0 pg/ml. La media de IL-6 fue de 2,8 pg / ml al inicio del estudio y post-tratamiento 6,0 pg/ml. Los resultados mostraron incremento de TNF- α e IL-6 después del tratamiento periodontal, aunque el incremento no fue significativo, los participantes mejoraron periodontalmente. Se concluyó que se requieren de más estudios para determinar que el tratamiento periodontal no quirúrgico, disminuye el nivel de mediadores inflamatorios en población con DT2.⁵⁹

Por otro lado, en un estudio en población brasileña, los autores evaluaron la concentración de IL-6 en saliva, en pacientes con periodontitis y DT2. Las muestras de saliva se obtuvieron de 90 sujetos, divididos en 4 grupos: Sanos (n=22), periodontitis sin tratamiento (PST n=24), DT2(n=20), DT2 y PST (n=24). Los grupos de PST y PST con DT2 presentaron los niveles de IL-6 salival más altos ($p<0.01$). El análisis de regresión indicó que el número de dientes; la inserción periodontal y los niveles de IL-6 pueden tener influencia en los niveles de Hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes diabéticos. Por lo que concluyen que las concentraciones de IL-6 salival están elevados en pacientes con periodontitis con y sin DT2.⁴⁸

Estudios de Asociación, sugieren que la medición de la acumulación de grasa visceral puede estar más fuertemente asociada con la incidencia de periodontitis que con el IMC. Esto coincide con el hecho de que las adipocitocinas pro-inflamatorias tales como TNF- α e IL-6, son producidas principalmente por el tejido adiposo abdominal. Varios mecanismos están relacionados con el aumento de los niveles de TNF- α que pueden contribuir a la aparición de la periodontitis. La

estimulación de la formación de osteoclastos y el efecto sobre la respuesta del huésped a patógenos bacterianos periodontales de TNF- α inducen la destrucción de los huesos alveolares y participan en la degradación de los tejidos conectivos. En cuanto a la IL-6, su asociación con periodontitis sigue siendo poco clara debido a su doble efecto pro y anti-inflamatorio.³

Otro estudio realizado en Turquía, en el que se incluyeron 22 sujetos dislipidémicos con obesidad y 24 individuos sanos sin obesidad, ambos grupos con periodontitis crónica generalizada; con el objetivo de evaluar cambios sistémicos inflamatorios a corto plazo en lípidos y glucosa cuando existe obesidad después del tratamiento periodontal. Ambos grupos respondieron al tratamiento en términos periodontales y se observó una disminución en niveles séricos de TNF- α e IL-6, así como en la puntuación de HOMA-IR en individuos con obesidad y con una disminución en los niveles de IL-6 en pacientes sin obesidad, además se observaron descensos significativos el perfil lipídico y glucosa en ayuno en los sujetos con obesidad.⁶⁰

En un ensayo clínico transversal, cuyo objetivo fue asociar la periodontitis (diagnosticada mediante el CPI) y HOMA-IR en sujetos adultos coreanos, por medio de las encuestas nacionales de Corea sobre salud y nutrición, en el que participaron 7,060 hombres y 9,660 mujeres mayores de 18 años sin DM2, se determinó mayor prevalencia de periodontitis en mujeres posmenopáusicas (23.8%) y en hombres (27%) que en mujeres pre menopáusicas (13,1%). Al realizar una análisis de regresión lineal, se encontró una tendencia de asociación de las mujeres postmenopáusicas entre HOMA-IR y periodontitis $p=0.019$. Sin embargo, no hubo una tendencia significativa de asociación en hombres y mujeres pre menopáusica entre HOMA-IR y periodontitis y en mujeres obesas aumentó la asociación. Además, el ajuste por Odds para la periodontitis aumentó en los cuartiles HOMA-IR, pues fueron más altos en mujeres posmenopáusicas ($p = 0.012$). Los hombres y las mujeres premenopáusicas no mostraron asociación entre los cuartiles de periodontitis y HOMA-IR. Los resultados indicaron que la RI puede estar asociada con

periodontitis, especialmente cuando se combina con obesidad en mujeres postmenopáusica.

CAPITULO 2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. JUSTIFICACIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria que involucra los tejidos de soporte y adhesión de los dientes. La cual causa un decaimiento gradual de los tejidos conectivos, lo que podría conducir a la pérdida de dientes; convirtiéndola en la segunda causa de pérdida dental a nivel mundial y posiblemente en la primera en sujetos diabéticos. La RI es un trastorno bioquímico causado por alguna alteración en los órganos blanco, en su producción o en el complejo insulina-receptor, lo que nos lleva a una hiperglucemia.

Ambos trastornos aumentan con la edad y su prevalencia es mayor al 50% en la mayoría de países, por lo que diversos estudios han propuesto que la inflamación originada por la presencia de la periodontitis influye en el control glucémico y en el origen de la RI en pacientes sanos. Además, de que ambos trastornos se han relacionado con aumento en los niveles de IL-6, la cual es una citocina multifuncional pleiotrópica, que podría ser la clave para esclarecer la relación entre periodontitis y RI. También se ha detectado en algunos estudios un aumento de los niveles de IL-6 salival en sujetos con periodontitis; por otro lado, se ha encontrado que esta citocina puede influir en la función de la insulina en sus tejidos blanco; Por lo anterior, el determinar la relación entre los niveles de IL-6 salival con valores del HOMA-IR en sujetos con periodontitis, permitirá profundizar en el conocimiento sobre el comportamiento de esta citocina, la influencia y el alcance que tiene cuando están presentes ambos trastornos. Así como también, se podrían sentar las bases para diseñar estrategias de prevención en la reducción del riesgo de la progresión de RI hacia DT2 de los sujetos con periodontitis y conocimientos detallados en diversas situaciones patológicas que puedan afectar o empeorar. Por otra parte, se ha hallado evidencia de que la saliva presenta biomarcadores como la IL-6 con niveles muy semejantes a los séricos, lo que haría a los estudios menos invasivos que las muestras sanguíneas y podrían ser muestras de vía rápida.

2.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen estudios que plantean una relación entre la RI (determinada mediante el índice HOMA2-IR) y la periodontitis. Durante el desarrollo de la periodontitis se origina una respuesta inflamatoria por el estímulo de la colonización bacteriana; por lo que en sujetos con periodontitis se ha detectado un aumento en los niveles de IL-6 tanto salival como sérica; existen estudios que defienden el papel de esta citocina para la destrucción del hueso alveolar, mientras que otros la rechazan. La periodontitis es asintomática en su fase primaria, lo que dificulta el diagnóstico temprano. Por otro lado, se ha reportado que la IL-6; es parte importante para el desarrollo de RI, al interferir en la señalización de los tejidos blanco de la insulina y se ha observado que los niveles de IL-6, disminuyen después de un tratamiento periodontal. Diferentes estudios proponen la relación bidireccional de RI y periodontitis en presencia de obesidad y/o postmenopausia; sin embargo, ésta relación no está esclarecida pues otros estudios reportan que los valores de HOMA-IR no difieren en sujetos con y sin periodontitis. La RI es un importante componente del síndrome metabólico y se ha propuesto que la enfermedad periodontal, debería ser considerada como factor de riesgo para el síndrome metabólico. Además se ha reportado que los sujetos que presentan diabetes y periodontitis, tienen un mal control; por lo que es necesario mencionar, que no existen estudios hasta el momento que profundicen en esta relación en población mexicana y los presentados en otros países, son controversiales. Los resultados obtenidos de esta investigación permitirán profundizar en el conocimiento sobre el desarrollo de la periodontitis y su relación con la RI determinada mediante el índice HOMA-IR, así como el esclarecimiento de la relación, lo que ayudaría a proporcionar una atención en la salud bucal, como parte de la salud integral. Además de que no existen estudios que valoren los niveles de IL-6 salival en sujetos y HOMA-IR con periodontitis. Por lo anterior, en el presente proyecto de investigación se plantea la siguiente pregunta:

¿Existe relación entre los niveles de IL-6 salival y el índice HOMA-IR en sujetos con periodontitis?

2.3. OBJETIVOS

2.3.1 Objetivo general

Determinar la relación entre los niveles de IL-6 salival y el índice HOMA-IR en sujetos con periodontitis.

2.3.2 Objetivo particulares

1. Determinar la presencia de periodontitis en los sujetos participantes y conformar los grupos de estudio: 1) sujetos sin periodontitis y 2) sujetos con periodontitis, mediante el ISE.
2. Calcular índice de HOMA-IR en los sujetos de estudio.
3. Determinar los niveles de IL-6 salival en los sujetos de estudio.
4. Determinar la correlación entre los niveles de IL-6 salival y HOMA-IR en la población de estudio.

2.4 METODOLOGÍA

2.4.1 Diseño de estudio

Observacional, comparativo, transversal, homodémico, prospectivo.

2.4.2 Ubicación espacio temporal

El estudio se realizó en la Facultad de Medicina, en el Instituto de Fisiología y el Hospital Universitario de la BUAP. Durante el periodo comprendido entre agosto del 2015 y julio del 2017.

2.4.3 Marco muestral

La población de estudio se conformó con personal académico y administrativo de la facultad de Contaduría Pública, Arquitectura e Instituto de Ciencias Sociales que son derechohabientes del Hospital Universitario de Puebla, que cumplieron con los criterios de selección. Por ser una muestra cerrada, se decidió una muestra a conveniencia, estudio no probabilístico.

2.5 Criterios de selección

2.5.1 Criterios de inclusión

- Cualquier sexo
- Edad de 18 a 65 años.
- Sujetos sin tratamiento periodontal, durante el último año.
- No diabéticos
- Qué firmaron el consentimiento informado

2.5.2 Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas o lactando.
- Sujetos con diagnóstico de enfermedad sistémica (excepto hipertensión, hiperlipidemias, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad)
- Sujetos con prótesis fija o removible

2.5.3 Criterios de eliminación

- Sujetos que una vez firmado el *consentimiento informado* no concluyan la investigación.
- Sujetos que sean diagnosticados con diabetes durante el proyecto.
- Sujetos que no acudan con las citas acordadas y con expediente incompleto.
- Se eliminarán los dientes que presenten restauraciones completas de coronas y será sustituido por el diente contiguo.
- Sujetos que tengan menos de 20 órganos dentarios.

2.6 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

- Variables de estudio: IL-6 sérico, IL-6 salival y HOMA-IR (**Anexo1**).
- Variables demográficas: Edad, sexo e índice de Masa Corporal (IMC) (**Anexo 1**).
- Variables bioquímicas: Glucosa en ayuno e insulina en ayuno (**Anexo 1**).

2.7 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

2.7.1 Estrategia de trabajo

El proyecto se dividió en 5 etapas

Etapa 1: Información del proyecto, identificación de la población y firma del consentimiento informado.

Se impartió una plática con el objetivo de sensibilizar al personal académico y administrativo de las facultades participantes, en dicha plática se les explicó en forma clara y detallada en qué consistía el estudio, los aspectos que se evaluaron sobre su estado de salud, así como las ventajas que su participación aportó a cada estudio, una vez conocidos los resultados de los diversos estudios que se les practicaron. De igual forma se les explicó que además de una revisión periodontal, serían sometidos a la toma de una muestra sanguínea y salival. Posteriormente se les invitó a firmar la carta de consentimiento informado para participar en el proyecto de investigación de forma voluntaria (**Anexo 2**)

Etapa 2. Caracterización clínica, bioquímica y antropométrica.

A la población de estudio, se le realizó historia clínica que incluyó historia estomatológica, toma de medidas antropométricas que incluyeron: estatura y peso; con lo que se calculó el índice de masa corporal (IMC).^{61,62} (**Anexo 3**). Las determinaciones fueron realizadas por nutriólogas clínicas. Además se aplicaron instrumentos para determinar el riesgo alto a tabaquismo (**Anexo 4**) y alcoholismo (**Anexo 5**).^{63, 71}

Al finalizar la evaluación, se les proporcionó una cita escrita para presentarse en el Hospital Universitario de la BUAP, con la indicación de presentarse a ésta con ayuno de 8 a 12 hrs, sin aseo dental, sin maquillaje en los labios y sin haber realizado ejercicio físico extenuante dos horas antes.⁶⁵

Para la toma de muestras de saliva no estimulada se siguieron las recomendaciones de la Asociación Latinoamericana de Investigación en Saliva

(ALAIS), las cuales establecen que el sujeto no debe realizar ejercicio físico extenuante antes de la recolección ni lavarse los dientes, comer o beber (excepto agua) dos horas antes de la recolección. El paciente debió enjuagarse la boca con agua y esperar un minuto antes de iniciar la recolección. Las muestras de saliva que contenían algún detrito se descartaron.⁶⁵

La recolección de saliva se llevó a cabo, en el HU de la BUAP, por medio de la técnica de escurrimiento de Navazesh, (1993).⁶⁶ Se explicó a los pacientes el procedimiento y se les entregó a cada uno un tubo de polipropileno graduado, estéril, un vaso desechable y un cono de plástico sin punta que sirvió como embudo. Se indicó enjuagarse la boca con agua purificada, sentarse cómodamente, relajados, con los ojos abiertos y evitaran hacer movimientos bucales, posteriormente se les indicó colocar el cono de plástico en la boca del tubo, permanecer con la cabeza inclinada, colocar la boca abierta en el cono y dejar que la saliva que se forme dentro de la boca, escurra dentro del cono, sin escupir y sin despegar su boca del cono; una vez hecho esto se les indicó cerrar el tubo y colocarlo en un vaso que se les entregó previamente con hielo para mantener ahí la muestra hasta su traslado en cuestión de minutos al laboratorio de usos múltiples de la Facultad de Medicina de la BUAP donde se centrifugó durante 5 minutos a 3600 revoluciones por minuto para obtener el sobrenadante y refrigerarlo a -4°C hasta su procesamiento.

En el laboratorio clínico del HU se realizó la toma de muestra de sangre mediante punción venosa de la vena media cefálica, bajo medidas de asepsia estrictas, por personal y de acuerdo a procedimientos del laboratorio, en cantidad suficiente para las determinaciones de glucosa e insulina en ayuno e IL-6 sérica; posteriormente, se realizó una segunda ronda de toma de muestras a las dos horas posteriores a una carga oral de 75 gramos de glucosa, para diagnosticar diabetes; los que resultaron positivos fueron eliminados del estudio de acuerdo a los criterios de eliminación.⁶³ Las determinaciones de los de glucosa e insulina, se realizaron según procedimientos y técnicas de laboratorio clínico; así como personal del

mismo. (**Anexo 6, 7**). Posteriormente mediante la calculadora HOMA 2© se determinó el índice de HOMA-IR de acuerdo con Buccini et al (2008)⁵⁶ (**Anexo 8**).

Se centrifugó sangre durante 10 minutos a 3600 revoluciones por minuto para obtener el sobrenadante y refrigerarlo a -4°C hasta su procesamiento.

La metodología realizada en este proyecto se desarrolló de acuerdo con la logística y bioética especificados en los **Anexos 9 y 10**.

Etapas 3: Evaluación Periodontal

La evaluación periodontal se realizó previa capacitación. Se siguieron los criterios establecidos para el ISE, los cuales indican la extensión y severidad del daño al tejido periodontal. Las mediciones se realizaron con una sonda periodontal de Williams de una sola punta, marca Hu-Friedy certificada por la OMS. Sin embargo, existen otros diseños, que de igual forma pudieron ser útiles, para hacer una correcta interpretación de la situación periodontal del paciente como las sondas de Marquis, Williams, Maryland, UNC-15, todas con milímetros bien marcados, con bandas de colores alternadas o con indentaciones en la parte activa, con distintas modificaciones con el fin de que la evaluación y detección de los factores etiológicos de la enfermedad periodontal sea lo más fiable posible.⁶⁷ El ISE. (**Anexo 11**) es adecuado tanto para estudios de tipo longitudinal como para estudios epidemiológicos transversales; por lo que Carlos et al. 1986 y Papanou et al fueron los primeros autores en proponer el índice de extensión y severidad (ISE); el cuál sirve para diagnosticar la extensión y la severidad de la destrucción del tejido periodontal,³ el cual se determinó a los sujetos con periodontitis.⁵

De acuerdo a los resultados del ISE, se realizaron dos grupos con el fin de observar diferencias entre los sujetos con periodontitis (Extensión y/o severidad \geq 1) y sin periodontitis (Extensión y/o severidad $<$ 1).⁴

Etapa 4: Determinación de IL-6 salival y sérica.

Se llevó a cabo la determinación de IL-6 salival y sérica por duplicado, en el Laboratorio de Neuroendocrinología del Instituto de Fisiología de la BUAP, (**Anexo 12**).

Etapa 5. Correlación de los niveles salivales de IL-6 con HOMA-IR.

Por medio de un análisis de correlación de Spearman se evaluó la relación entre IL-6 salival y HOMA-IR en la población total y en los grupos de estudio. Además se realizó también un análisis de correlación de Spearman entre IL6 salival y sérica, así como entre IL-6 salival y la extensión y severidad del ISE.

2.7.2 MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Historia clínica completa con medidas antropométricas (**Anexo 13**).
2. Historia estomatológica (**Anexo 14**).
3. Cuestionario clasificación consumidores de cigarrillo (**Anexo 4**).⁶³
4. AUDIT (**Anexo 5**).⁷¹

2.7.3 TÉCNICAS

Cálculo del Índice de masa corporal (IMC)

El Índice de Masa Corporal es un criterio diagnóstico que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros elevada al cuadrado. Es un indicador de la relación entre el peso y la talla.

El peso se determinó con ayuda de una báscula y la persona que será pesada deberá estar lo más ligera posible en cuanto a ropa. La persona que se pesó debió estar descalza, con espalda y cabeza derechos; con la mirada hacia delante, el peso se indicó en la báscula. Lo ideal es pesarse por la mañana antes de desayunar y con la báscula bien calibrada.

Para determinar la estatura se utilizó una cinta métrica colocada en la pared con el cero a nivel del suelo. La persona que se midió estaba en la misma postura que

cuando se pesó, con los pies juntos. Con una escuadra pegada a la pared se fue descendiendo hasta hacer contacto con el punto más alto de la cabeza, y así se determinó la estatura verificando la cinta y el punto de unión entre la escuadra y la cabeza. La fórmula para calcular el IMC es la siguiente:

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Estatura (m)}^2$$

Donde el sobrepeso se define como un IMC de más de 25kg/m² y se considera que una persona es obesa si su IMC es superior a 30 Kg/m².^{61, 62}

Determinación de glucosa en ayuno.

A través del método VITROS GLU Slide. La concentración de glucosa fue cuantificada a través de VITROS GLU Slides que mide cuantitativamente la concentración de glucosa (GLU) en suero, plasma, orina y líquido cefalorraquídeo. (**Anexo 6**).

Determinación de la insulina en ayuno.

Utilizando el método IMMULITE / IMMULITE 1000 Insulin assay (**Anexo 7**).

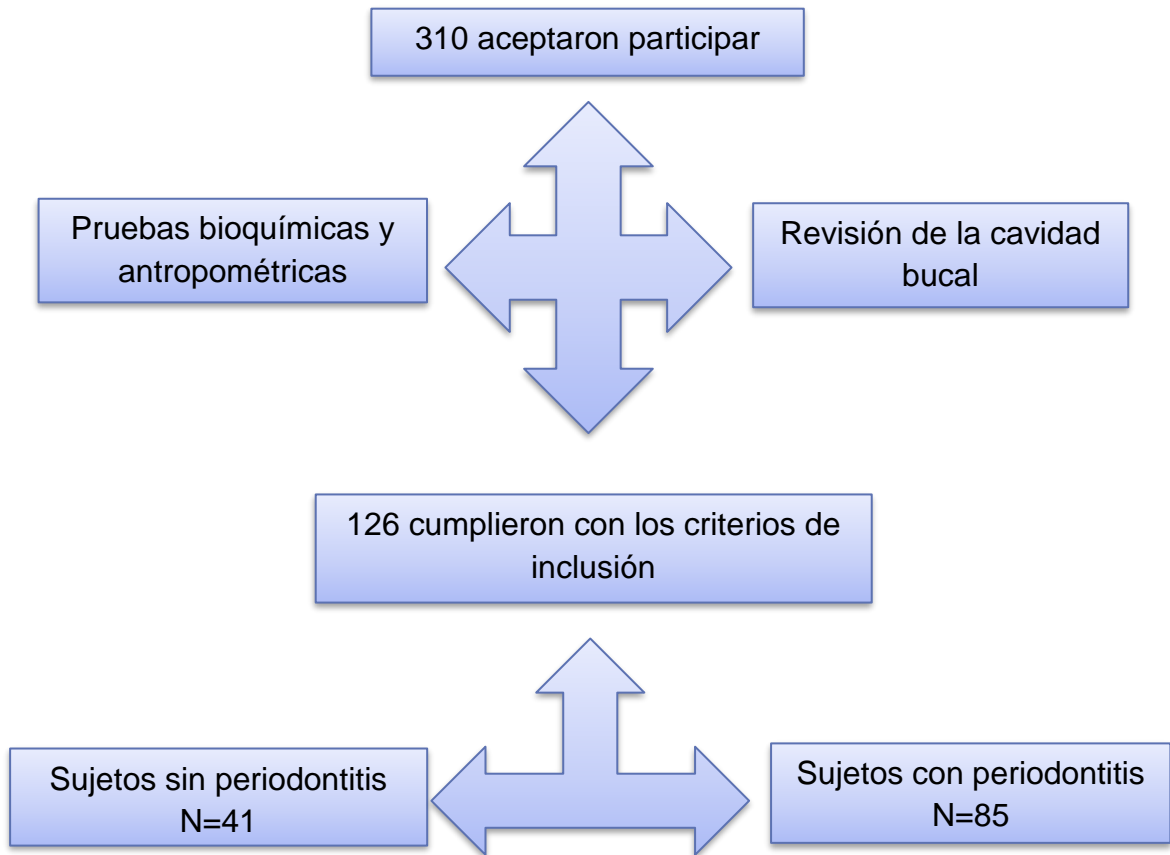
Determinación de HOMA-IR.

Se determinó mediante la calculadora HOMA © de la Universidad de Oxford 2013. (**Anexo 8**).

Determinación de la concentración salival y sérica de IL-6

Se utilizó la técnica de inmunoensayo empleando el Kit Human IL-6 Mini ABTS ELISA Development (Número de Catalogo: 900-M16 PeproTech) (**Anexo12**). La lectura se realizó con el lector de microplacas para absorbancia, marca Stat fax 2100®.

2.7.4 DIAGRAMA DE FLUJO



2.7.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez que se seleccionó la población de estudio, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la distribución de los datos. El análisis de comparación de medias entre grupos de estudio se realizó mediante la prueba de *t*-student o U de Mann Whitney para muestras independientes, según la distribución de las variables.

Las variables dicotómicas se analizaron mediante la prueba de Ji-cuadrada. Posteriormente, se realizó un análisis de correlación entre IL-6 salival y HOMA-IR en la población total y en los grupos de estudio, así como entre IL-6 salival y sérica, y entre IL-6 salival y extensión y severidad del ISE; estas últimas pruebas se realizaron con el fin de complementar el análisis de la relación entre IL-6 salival y periodontitis. Todo el análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS Versión 23. Se consideró una $p < 0.05$ como significativa.

CAPITULO 3. ANÁLISIS DE RESULTADOS

3.1 RESULTADOS

En el estudio aceptaron participar 310 sujetos de los cuales 126 cumplieron con los criterios de selección, siendo 69 (52%) sujetos del sexo femenino y 57 (42.8%) del sexo masculino. La población presentó una edad promedio de 45.5 ± 10.8 años.

Los sujetos participantes se asignaron a dos grupos: 1) grupo con periodontitis (85 sujetos) y 2) grupo sin periodontitis (41 sujetos). En el cuadro 2, se presentan las características demográficas entre los grupos de estudio, en donde se puede observar que existe diferencia estadística en las variables sexo y edad entre los grupos de estudio.

Cuadro 2. Características demográficas de los sujetos de estudio

	Periodontitis		<i>p</i>
	Sin periodontitis (n= 41)	Con periodontitis (n= 85)	
Sexo+			
Mujer	28	41	0.02
Hombre	13	44	
Edad *(años)	41.9 ± 10.2	45.1 ± 11.2	0.02

La edad se presenta como la media \pm DE. + $p \leq 0.05$, prueba de t-student para muestras independientes. $p \leq 0.05$, prueba Ji cuadrada, para variables cualitativas.

Las características antropométricas de los sujetos de estudio se muestran en el cuadro 3, donde se observa que los valores del IMC no fueron diferentes entre los grupos. En el grupo sin periodontitis se encontraron a 31(24.6%) sujetos con sobrepeso/obesidad y a 59 (46.8%) en el grupo con periodontitis.

Cuadro 3. Características antropométricas de los grupos de estudio

	Grupo sin periodontitis (n= 41)	Grupo con periodontitis (n= 85)	<i>p</i>
Peso (kg)	70 ± 12.8	68.6 ± 13.1	0.57
Talla (m)	1.59 ± 0.07	1.61 ± 0.9	0.37
IMC (kg/cm ²)	27.4 ± 4.2	26.3 ± 4.0	0.19
Los valores se presentan como media ± DE. IMC, Índice de masa corporal. $p \leq 0.05$, prueba t- student para dos muestras independientes.			

En el Cuadro 4 se muestran las variables bioquímicas y variables de ajuste de los grupos de estudio, donde se observa que no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos en las variables estudiadas.

Cuadro 4. Características bioquímicas y de ajuste de los grupos de estudio

	Grupo sin periodontitis n=41	Grupo con periodontitis n=85	p
Glucosa en ayuno * (mg/dL)	91.9 ± 9.7	92.7 ± 8.9	0.65
Insulina en ayuno* (μU/ml)	10.9 ± 6.4	11.1 ± 9.3*	0.72
Índice HOMA-IR *	1.42 ± 0.4	1.39 ± .7*	0.79
Menopausia+			
Con(n=20)	7(10%)	13(18.5%)	0.49
Sin (n=50)	22(31.4%)	28 (40%)	
Tabaquismo+			
Con (n=32)	13 (10.3%)	19(15.1%)	0.28
Sin (n=94)	28(22.2%)	66(52.3%)	

Los resultados se presentan como medias ± DE. HOMA-IR, Índice de evaluación de la homeostasis para Resistencia a la insulina. * $p \leq 0.05$, prueba de t-student para muestras independientes. Resultados de menopausia se presentan como con y sin menopausia respectivamente. Resultados de tabaquismo se presentan como fumadores y no fumadores respectivamente en cada grupo de estudio. + $p \leq 0.05$, prueba de ji cuadrada.

La concentración de IL-6 salival y sérica se presenta en el Cuadro 5, donde se puede observar que no hay diferencia significativa entre grupos de estudio ($p < 0.05$).

Cuadro 5. Concentración de IL-6 salival y sérica en los grupos de estudio

	Grupo sin periodontitis n=41	Grupo con periodontitis n=85	<i>p</i>
IL-6 salival (pg/mL)*	6.70 ± 2.1	6.61 ± 2.8	0.96
IL-6 sérica (pg/mL)*	21.8 ± 4.4	20.6 ± 4.7	0.53
Los resultados se presentan como medias ± DE. * <i>p</i> ≤ 0.05, prueba de U de Mann Whitney para muestras independientes.			

El análisis de correlación entre el índice HOMA-IR e IL-6 salival en población general y por grupos de estudio se muestra en el Cuadro 6. Las correlaciones reportadas no fueron significativas, incluso después de ser ajustadas a género y edad, en ningún grupo estudiado.

Cuadro 6. Análisis de correlación entre IL-6 y HOMA-IR en la población general y grupos de estudio.

n= 126	Población Total		Sin Periodontitis		Con Periodontitis	
	<i>Rho</i>	<i>p</i>	<i>Rho</i>	<i>p</i>	<i>Rho</i>	<i>p</i>
HOMA-IR	-0.28	0.08	-0.475	0.16	-0.24	0.21
HOMA-IR*	-0.103	0.53	-0.322	0.43	-0.139	0.49
IL-6, interleucina 6; HOMA-IR, Índice de evaluación de la homeostasis para Resistencia a la insulina. <i>p</i> ≤ 0.05, prueba de correlación de Spearman.*resultados ajustados a sexo y edad.						

El análisis de correlación entre IL-6 sérica e IL-6 salival en los sujetos con periodontitis muestra un valor de $Rho = 0.507$ y $p < 0.01$. La correlación entre la IL-6 sérica y salival se realizó con el fin de observar el comportamiento entre ellas, ya que éste no ha sido previamente reportado en población mexicana. Adicionalmente, con la finalidad de reforzar el análisis de la relación entre IL-6 salival y periodontitis, se realizó la prueba de correlación de Spearman entre la extensión y la severidad del ISE con IL-6 salival en la población total; siendo no significativa en ambos casos ($Rho=0.050$, $p=0.761$; $Rho=-0.054$, $p=0.741$, respectivamente).

3.2. DISCUSIÓN

La periodontitis es una enfermedad altamente prevalente en México presentando cifras del 43–83%, dependiendo de la edad, del estado socioeconómico y de otros factores. Los resultados de este estudio, muestran que la periodontitis en la población participante se presentó con una prevalencia de 66.9%, concordando con lo reportado para México.^{68, 25,7}

Nuestros resultados muestran que no hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio en los valores de HOMA-IR (Cuadro 5), lo cual concuerda con un estudio transversal realizado en Corea del Sur (Islam et al, 2016). Por otro lado, existen estudios en donde se muestra una diferencia en los valores del índice HOMA-IR entre sujetos con y sin periodontitis;^{20, 60,24} sin embargo, los participantes de estos estudios presentaron otras comorbilidades como son diabetes, dislipidemias, obesidad, síndrome metabólico, y fueron realizados en poblaciones de Corea, Turquía y EUA, respectivamente, no habiendo hasta el momento estudios reportados en población mexicana.

Un estudio muestra una tendencia de asociación entre periodontitis y HOMA-IR en mujeres posmenopáusicas $p=0.019$ pero no se observan diferencias significativas al comparar entre hombres y mujeres.²⁰ La diferencia con lo encontrado en nuestro estudio puede deberse a que en el estudio de Lim et al, no se explica si incluyeron a sujetos con gingivitis, o solo con periodontitis, tampoco se explica si usaron el IPC en su versión completa o parcial, lo cual si podría influir en los resultados; mientras que en nuestro estudio solo son sujetos con y sin periodontitis.

En el presente estudio la concentración de IL-6 salival y sérica no fueron diferentes entre los grupos de estudio (Cuadro 6); hasta el momento no existen estudios en México, en donde se haya realizado la determinación de estas dos variables en conjunto, además el único estudio en el que se compararon se realizó en Turquía con un tamaño de muestra pequeño ($n= 65$), divididos en 3 grupos; en dicho estudio los niveles séricos de TNF- α , BAFF, IL-6 y niveles salivales de BAFF

e IL-6 fueron significativamente más altos en sujetos con periodontitis en comparación con sujetos sanos ($p = 0.001$). Por otro lado, se encontró que los niveles séricos de IL-6, TNF- α y BAFF se correlacionaron con los salivales.⁸ En nuestro estudio se utilizó un tamaño de muestra mayor y la correlación concuerda con los datos obtenidos por Gümüş et al (2014),⁸ algo contrario a este estudio fue la utilización de diferentes índices, ya que los autores antes mencionados, no utilizan un índice, pero sí parámetros similares. Cabe mencionar que en nuestro estudio la determinación de los sujetos con periodontitis fue hecha con una previa capacitación bajo el ISE,⁴ el cual es un índice confiable, específico y rápido, para fines epidemiológicos, ya que se revisan dos cuadrantes, es contralateral.^{4, 5, 25} Sin embargo, concuerda con nuestro estudio, pues también encontramos correlación entre IL-6 sérica y salival, en nuestra población general de la muestra.

Diferentes estudios han reportado una disminución en los niveles de IL-6 sérica y valores del índice HOMA-IR en sujetos que recibieron tratamiento periodontal no quirúrgico.^{60, 36} Sin embargo, los estudios presentados por estos autores son; tamaño de muestra reducida y no explican si los niveles de citocinas y HOMA-IR fueron iguales entre los grupos de estudio (Dislipidemicos-obesos y sanos-no obeso) antes de realizar el tratamiento periodontal. Además solo se toma como periodontitis si hay profundidades de bolsa en 5 dientes o más; pero si hubiesen sido 4 ó 3, no se sabe cómo los clasificaron.

En un estudio realizado por Talbert et al (2006), se muestra que los sujetos que recibieron tratamiento periodontal, los niveles de IL-6 del líquido crevicular aumentaron; sin embargo, no fue significativo y los pacientes mejoraron periodontalmente. Tomando en cuenta esto, nuestros resultados podrían servir como base, para que en un futuro, se midan y se observe si hubo cambios en las concentraciones de IL-6 salival y sérica.

Existe un estudio realizado en sujetos con sobrepeso/obesidad y con enfermedad periodontal, a los cuales se les tomó una biopsia gingival con el fin de evaluar la expresión del gen de IL-6, donde se encontró que la expresión del gen de IL-6 no fue diferente entre sujetos sin enfermedad periodontal, en comparación con

sujetos con periodontitis. Sin embargo, se observó un aumento en los niveles de IL-6 de biopsia gingival de sujetos con gingivitis. Por lo anterior se sugiere, que si no hay cambios en la expresión del gen, tampoco se verían cambios en la concentración de la proteína.²¹ Por lo que se considera que los cambios en los niveles de IL-6 salival y/o sérica, se pueden observar en enfermedades inflamatorias y agudas, no en crónicas como lo es la periodontitis. Por otro lado, se ha sugerido, que el incremento en los niveles de la IL-6 es en principio debido a la inflamación aguda y cuando este alcanza niveles crónicos la IL-6 podría iniciarse un deterioro por sí misma.⁵⁹

En el presente estudio se realizó un análisis de correlación y no se encontró una correlación significativa entre el índice HOMA-IR y los niveles de IL-6 salival en los sujetos con periodontitis. Sin embargo, diferentes estudios muestran esa relación, pero solo cuando se acompañan de obesidad, menopausia o síndrome metabólico,^{20,68} enfermedades que se sugieren modificarían el estado de inflamación crónica de bajo grado.

En el presente estudio no se encontraron correlaciones significativas entre HOMA-IR e IL-6 salival ($p>0.05$), pero si entre IL-6 salival e IL-6 sérica ($p<0.05$). No existen estudios en donde se evalúa los dos tipos de IL-6 en México ni América latina. Sin embargo, podríamos sugerir que los niveles de IL-6 salival representan los niveles de IL-6 sérica y por lo tanto son consecuencia del estado inflamatorio local y no exclusiva del periodonto, por lo que no es un buen marcador del estado periodontal.

En un estudio realizado en población brasileña, evaluaron la concentración de IL-6 en saliva, en pacientes con periodontitis y DT2. Las muestras de saliva se obtuvieron de 90 sujetos, divididos en 4 grupos: Sanos ($n= 22$), periodontitis sin tratamiento (PST, $n=24$) DT2 ($n= 20$), DT2 y PST ($n= 24$). Los grupos de PST y PST con DT2 presentaron los niveles de IL-6 salival más altos en comparación con los grupos control y DT2 ($p<0.01$), y el grupo con la menor concentración de IL-6 salival fue el grupo de sujetos sanos ($p<0.01$). El análisis de regresión indica que el número de dientes; la inserción periodontal y los niveles de IL-6 salival pueden tener

influencia en los niveles de HbA1c en pacientes diabéticos. Por lo que concluyen que las concentraciones de IL-6 salival están elevadas en pacientes con periodontitis con y sin DT2.⁴⁸ Sin embargo, su tamaño de muestra es reducido y al igual que otros estudios, no utilizaron un índice para determinar periodontitis; pero si usaron los parámetros clínicos para determinar periodontitis y radiografías periapicales, lo cual podría tener la ventaja de ser más preciso en la detección de periodontitis. Una posible explicación serían las propuestas, ahora ya establecidas por Otero et al (2005)⁶⁹ y Dunning et al (1953)⁷⁰ que proponen que las personas que radican a nivel del mar, presentan mayores problemas bucales que los que viven alejados de ella, una razón por lo que posiblemente en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas y este estudio si y tampoco describen si se excluyeron a los sujetos con gingivitis, lo que también podría sesgar los resultados.^{69, 70}

Un estudio realizado entre la Universidad de Londres y la de Dinamarca, sugiere que la periodontitis e IL-6 sérica se relaciona con enfermedades sistémicas de tipo inflamatorio.²³

Por lo tanto, el no encontrar diferencias en la concentración de IL-6 tanto salival como sérica en nuestro estudio, se deba probablemente a que existen comorbilidades presentes en otros estudios lo cual puede influir en el proceso inflamatorio presente en los sujetos participantes.

Algunos estudios, como el de Islam et al, (2015)³⁴ refiere que la función reducida de las células β es responsable de inflamación de grado bajo, debido a que la insulina tiene propiedades antiinflamatorias, lo que hace que disminuya la IL-6. En nuestro estudio, los niveles de insulina no fueron diferentes entre grupos, lo cual indica que la insulina presente puede estar llevando a cabo su función antiinflamatoria, por lo que los niveles de IL-6 no están alterados.³⁴

En nuestro estudio hubo una correlación significativa entre las IL-6 sérica y salival, por lo que se sugiere que la IL-6 salival podría ser un marcador para diagnóstico sistémico de un estado inflamatorio agudo. También observamos que

cuando no existe ninguna otra comorbilidad en sujetos con periodontitis los niveles de HOMA-IR e IL-6 no se ven afectados, con lo que explicamos que esta relación no existe sin la presencia de otras comorbilidades; lo cual se fortalece debido a que en nuestro estudio no se estableció correlación significativa entre IL-6 y los milímetros y el porcentaje del ISE.

El estudio de Islam et al, (2015),³⁴ muestra que no existe una relación entre HOMA-IR y periodontitis, realizado en un estudio con tamaño de muestra (n= 27,858) total sumado de tres años. Este estudio concuerda con el nuestro respecto a la relación antes mencionada y confirma lo encontrado por el estudio realizado por,¹⁹ respecto a que no hay relación si se excluyen comorbilidades de tipo inflamatorio.

Finalmente, respecto al índice HOMA-IR utilizado en el presente estudio para evaluar RI, se utilizó el HOMA-2, que es una actualización y adaptación hecha por Jonathan Levy et al (1998)⁵⁸ en Oxford, la cual establece una relación no lineal entre glucosa e insulina, tomando en cuenta las variaciones en la resistencia hepática y en la tisular periférica, lo que nos da una mejor realidad fisiológica. Por otro lado, diferentes estudios analizados describen enfermedad periodontal, como si se tratara de periodontitis, sin embargo, se sabe que la enfermedad periodontal incluye gingivitis y periodontitis, por lo que podría existir una clasificación errónea de los sujetos participantes, y por tratarse de gingivitis una enfermedad inflamatoria aguda, puede influir en los niveles de IL-6.⁵⁸

3.3 CONCLUSIÓN

El presente estudio muestra una prevalencia del 66.9% de periodontitis, lo que coincide con los datos reportados en otros estudios para México y a nivel mundial.

En este estudio a diferencia de lo reportado en otros, no se observaron diferencias entre los grupos, en cuanto al IMC, tabaquismo y menopausia en la población participante.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio en los niveles de glucosa, insulina e índice HOMA-IR.

Por primera vez dentro del mismo estudio, se determinaron los niveles de IL-6 salival y sérica en sujetos con y sin periodontitis en población mexicana.

Se realizó un análisis de correlación entre los valores del índice HOMA-IR y los niveles de IL-6 salival en la población estudiada, contribuyendo con esta información a esclarecer la controversia existente hasta el momento. No se encontró correlación significativa entre niveles de IL-6 y HOMA-IR.

Por primera vez se reporta en población mexicana con periodontitis la correlación entre los niveles de IL-6 salival y sérica, siendo estadísticamente significativa, lo que sugiere que la IL-6 salival no podría sugerirse como un indicador específico de enfermedad periodontal.

Este estudio coincide con resultados de algunos estudios, en cuanto a los niveles de IL-6 y contradicen a otros, los cuales tienen la desventaja de no explicar algunas condiciones sobre las mediciones; que pudieron haber sido diferentes a lo que encontraron.

3.4 PERSPECTIVAS

Realizar un estudio en donde se incluya un grupo de sujetos con gingivitis.

Las mediciones realizadas en este estudio podrían servir de base para un estudio longitudinal, para observar cambios y corroborar nuestros resultados o desecharlos.

Existen estudios que relacionan al Índice HOMA-IR con periodontitis, pero solo acompañada de otras enfermedades, por lo que se debería pensar que no existe relación o buscar que factor sistémico o molecular que intervino en los estudios que si encontraron diferencias en los grupos y relación entre las dos variables antes mencionadas.

Se sugiere realizar estudios en donde se evalué la participación de otras citocinas como TNF- α , IL-10, BAFF.

Aumentar el tamaño de muestra.

Bibliografía

- 1.-Sanz M, Van A. Periodontal infections: understanding the complexity Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. J Clin Periodontol 2011;38 (Suppl.11):3–6 Doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01681.x
- 2.-Keller A, Rohde J, Raymond K, Heitmann B. Association between periodontal disease and overweight and obesity: A systematic review. Journal Periodontology. 2015;86(6):766-776
- 3.- Borges-Yañez A, Irigoyen-Camacho M, Maupome G. Risk factors and prevalence of periodontitis in community dwelling elders in Mexico. J Clin Periodontol 2006; 33:184–194 Doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00897
- 4.-Carlos JP, Wolfe MD, Kingman A. The extent and severity index: a simple method for use in epidemiologic studies of periodontal disease. J Clin Periodontol 1986;13: 500-505
- 5.-Rojo NBR, Flores-Espinosa A, Arcos-Castro M. Prevalencia, severidad y extensión de periodontitis crónica. Revista odontológica mexicana. 2011;15(1):31-39
- 6.- Mejía A, González M, Lomelí G. Resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías bucales (SIVEPAB). México. Secretaría de salud. 2014;1-72,1
- 7.- Mejía A, Rodríguez K, Lomelí G. Resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías bucales (SIVEPAB). México. Secretaría de Salud. 2015;1-68,2
- 8.-Gümüş P, Nizam N, Lappin D, Buduneli N. Saliva and Serum Levels of B-Cell Activating Factors and Tumor Necrosis Factor- α in Patients With periodontitis. J Periodontol. 2014;85(2):270-280 Doi:10.1902/jop.2013.130117
- 9.-Shaddox L, Walker C, Treating chronic periodontitis: Current status, challenges, and future directions. Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry.2010;2:79-91

- 10.-Rioboo Crespo M, Bascones A. Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. Av Periodon Implantol. 2005;17(2):69-77
- 11.-American Academy of Periodontology. (Members AAP). Supportive periodontal therapy (SPT). J Periodontol 2000;71(suppl.)(5):848-883
- 12.-Song F, Koo H, and Ren D. Effects of Material Properties on Bacterial Adhesion and Biofilm Formation Journal of Dental Research 2015;94(8)1027-1034
- 13.-Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti A. Principles of periodontology. Periodontology 2000 John Wiley and sons. 2013;61:16-53
- 14.-Palm E, Demirel I, Bengtsson T, Khalaf H. The roll of toll-like and protease-activated receptors in the expression of cytokines by gingival fibroblasts stimulated with the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. Cytokine. 2015;1-9
- 15.-Palmer R, Gordon S, Cisar J, Kolenbrander P. Coaggregation-Mediated Interactions of *Streptococci* and *Actinomyces* detected in initial human dental plaque. J. Bacteriol. 2003;185(11):3400–3409 Doi:10.1128/JB.185.11.3400–3409.20
- 16.-Nelson KE, Fleischmann RD, Deboy RT, Paulsen IT, Fouts DE, Eisen JA, et al. complete genome sequence of the oral pathogen bacterium *Porphyromonas gingivalis* strain W83. J Bacteriol 2003;185:5591–5601
- 17.-Georgia K. Johnson y Jane M. Guthmiller. Impacto del tabaquismo en la enfermedad y el tratamiento periodontales. Periodontology 2000 (Ed Esp) 2008;19,120-128
- 18.-Lang NP, Bartold PM, Cullinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Murakami S, et. al. Consensus report: Aggressive periodontitis. Ann Periodontol.1999;4(1):1-53
- 19.-Anguiano FL, Las enfermedades periodontales y su relación con enfermedades sistémicas. Rev. Med. Periodontol 2015;1(2):77-87

20.-Lim SG, Han K, Kim H-A, Pyo SW, Cho Y-S, Kim K-S, et al. Association between insulin resistance and periodontitis in Korean adults. *J Clin Periodontol* 2014;41:121–130. Doi:10.1111/jcpe.12196

21.-Wildman R, Kaplan R, Manson J, Rajkovic A, Connelly S, Mackey R, et al. Body Size Phenotypes and Inflammation in the Women’s Health Initiative. *Observational Study. Nature publishing group. Obesity* 2011;19(7):1482-91 Doi:10.1038/oby.2010.332

22.-Yu N, Barros S, Zhang S, Moss S, Phillips S, Offenbacher S. Insulin Response Genes in Different Stages of Periodontal Disease. *JDR Clinical Research*. 2015;94(suppl2)(9):194s-200s. Doi: 10.1177/0022034515584384

23.-El-Shinnawi U, Soory M. Associations between periodontitis and systemic Inflammatory diseases “response to treatment“. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2013;7(3):169-188. Doi: 10.2174/18715303113139990040

24.-Watanabe K, Yale D. Periodontal disease and metabolic syndrome: A qualitative critical review of their association. *Arch Oral Biol*. 2014;59(8):855–870 Doi:10.1016/j.archoralbio.2014.05.003

25.-Botero J, Kuchenbecker C, Duque A, Jaramillo A, Contreras A. Periodontal disease in children and adolescents of Latin America. *John Wiley and Sons A/S. Published by John Wiley and Sons Ltd. Periodontology 2000*. 2015;67(1):34-57 Doi: 10.1111/prd.12072

26.-Bagan L, Sáez G, Tormos M Labaig-Rueda C, Murillo-Cortes J, Bagan J. Salivary and serum interleukin-6 levels in proliferative verrucous leukoplakia. *Clin Oral Invest*. 2015;1-7 Doi: 10.1007/s00784-015-1551-z

27.-Smolen J, Maini R. Interleukin-6: a new therapeutic target. *Arthritis Research and Therapy*. 2006;8(Suppl.2)(s5):1-4 Doi:10.1186/ar1969

28.-Taboada M., Chuqui huacha V. Rol de la saliva como marcador biológico en patología bucal Revista científica Granda San Marquina, Odontología San Marquina Odontol. 2006.9(2):38-40

29.-Desai GS, Mathews ST. Saliva as a non-invasive diagnostic tool for inflammation and insulin-resistance. World J Diabetes. 2014;5(6):730-738 Doi:10.1056/NEJMra1110560

30.-Fabre B, Maccallini G, Oneto A, Gonzalez D, Hirschler V, Aranda C, Berg G. Measurement of fasting salivary insulin and its relationship with serum insulin in children. Endocr Connect 2012;1:58-61 Doi: 10.1530/EC-12-0024

31.-Ng P, Donley M, Hausmann E, Hutson A, Rossomando E, Scannapieco F. Candidate salivary biomarkers associated with alveolar bone loss: cross-sectional and in vitro studies. Federation of European Microbiological Societies (FEMS) Immunol Med Microbiol 2007;49:252–260. Doi:10.1111/j.1574-695X.2006.00187.x

32.-Mella S, Inostroza C, Sanz A, Quintero A, Illanes S, Carrión F, Ramírez V, Chaparro A. Asociación entre periodontitis crónica, interleuquina -6 (IL-6) e índice de masa corporal (IMC) en embarazadas. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral 2011;4(3):97-101

33.-Zaremba M, Górska R, Suwalski P, Kowalski J. Evaluation of the incidence of periodontitis associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels. J Periodontol, 2007;78(2):322-327

34.-Islam A, Seo M, Lee YS, Moon SS. Association of periodontitis with insulin resistance, β -cell function, and impaired fasting glucose before onset of Diabetes. Endocrine J. 2015;62(1):981-989 Doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0350

35.-Grossi SG. Treatment of periodontal disease and control of diabetes: an assessment of the evidence and need for future research. Ann Periodontol. 2001;6(1):138-45

36.-Perayil J, Suresh N, Fenol A, Vyloppillil R, Bhaskar A, Menon S. Comparison of glycated hemoglobin levels in individuals without diabetes and with and without periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol.* 2014;85(12):1658-1666

37.-Gursoy U, Liukkonen J, Jula A, Huuonem S, Suominen A, Puuka A, et al. Associations between salivary bone metabolism markers and periodontal destruction. *J. Periodontology*; 2016;87(4):367-375 Doi: 10.1902/jop.2015.150399

38.-Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 1986;2;324(6092):73-6

39.-Hirano T, Shizuo A, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunology Today* 1990;11(12):443-449.

40.-Ma Y, Gao M. Sun H., Liu D. Interleukin-6 gene transfer reverses body weight gain and fatty liver in obese mice. *Biochimica et Biophysica Acta* 1852. 2015;(5):1001-1011 Doi: 10.1016/j.bbadis.2015.01.017

41.--Carrillo de Albornoz Sainz A, García Kass A, Bascones Martínez A. Papel de la IL-6 y TNF- α en la enfermedad periodontal. *Av Periodon Implantol.* 2006;18(2):83-89

42.-Heinrich P, Behrmann I, Haan S, Hermanns H, Muller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem. J.* 2003;15;374(Pt1):1-20

43.-Galgani J, Ravussin E. Postprandial whole-body glycolysis is similar in insulin-resistant ad insulin-sensitive non-diabetic humans. *HHS Public Diabetología.* 2012; 55:737–742 Doi:10.1007/s00125-011-2413-0

44.-Consenso Mexicano de Resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Asociación Nacional de Cardiólogos de México, A.C. *Revista Mexicana de cardiología.*1999;10(1):1-3

45.-Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2015;9(6):380-385

46.-Baez-Duarte B, Carrera. Mendoza F, García-Zapién A, Flores-Martinez S, Sánchez-Corona J, Zamora-Ginez I, et al. Glutathione Peroxidase 3 Serum Levels and GPX3 Gene Polymorphisms in Subjects with Metabolic Syndrome. *Archives of medical Research*. 2014;45:375-382 Doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.05.001

47.-Martinez J, Rojas G, Sicairos N. Prevalencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en niños obesos que acuden a la Clínica de Obesidad del Hospital Pediátrico de Sinaloa. *Pediatría de México* 2010;12(1):18-22

48.-Costa P, Trevisan G, Macedo G, Palioto D, Souza S, Grisi M, et al. Salivary Interleukin-6, Matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J. Periodontol* 2010;81(3):384-391

49.-Carrasco F, Galgani J, Reyes M. Síndrome de resistencia a la insulina: Estudio y manejo. *Rev. Med. Clin. Condes* 2013;24(5):827-837

50.-Trayhurn P, Stuart I. Adipokines: inflammation and pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of nutrition* 2004;92:347-355 Doi:10.1079/BJN20041213

51.-Blancas FG, Almanza PJC, López RRI, Alarcón AFJ, García MR, Cruz M. La obesidad como un proceso inflamatorio. Obesity as an inflammatory process. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2010;67:88-97

52.-Zamora-Ginez I, Pérez-Fuentes R, Baez-Duarte B, Brambila E, Revilla-Mosalve C. Risk factors for diabetes, but not for cardiovascular disease, are associated with family history of Type 2 diabetes in subjects from central Mexico. *Annals of Human Biology* 2012;39(2):102-107 Doi: 10.3109/03014460.2011.64550710

53.-Zamora-Ginez I, Sánchez-Guillén M, Pérez-Fuentes R, Baez-Duarte B, Brambila E, García-Zapién A, et al. Association of Interleukin-6 Haplotypes, Obesity and Metabolic Abnormalities in a Population of Central Mexico. *Lab Medicine*. 2010;41(10):597-600 Doi:10.1309/LMYAPH6D6VOFA3RF

54.-Martinez A., Maldonado J., López M. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Bol Med Hosp Infant*. 2011;68(5):397-404

55.-Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E15-26 Doi:10.1152/ajpendo.00645.200

56.-Buccini G, Wolfthal D. Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulinosécréción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2: Interpretación de los datos. *Revista argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2008;45(1):3-20

57.-Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9

58.-Levy J; Matthews D; Hermans P. Correct Homeostasis Model Assessment (HOMA) Evaluation Uses the Computer Program. *Diabetes Care*.1998;21(12):2191-2192

59.-Talbert j, Elter J, Jared HL, Offenbacher S, Southerland J, Wilder RS. The effect of periodontal therapy on TNF-alfa, IL-6 and metabolic control in type2 diabetics. *J Dent Hyg*. 2006;80(2):1-7

60.-Altay U, Gurgan C, Agbah K. Changes in Inflammatory and Metabolic Parameters after Periodontal Treatment in Patients with and without Obesity. *J Periodontol*. 2013;84(1):13-23 Doi: 10.1902/jop.2012.110646.

61.-WHO. Global Database on Body Mass Index. Geneva: World Health Organization; 2006 <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>

62.-Norma Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2012. Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. Diario Oficial de la Federación; 2013. 21 p.

63.-Londoño PC, Rodríguez RI, Gantiva D.C.A. Cuestionario para la clasificación de consumidores de cigarrillo (C4) para jóvenes. Diversas: Perspectivas en Psicología. 2011;7(2):281-291

64.-American Diabetes Association (ADA). (Members of the PPC). Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2017;40(Suppl.1):S1–S2 Doi: 10.2337/dc17-S001

65.-Chavez H. Saliva: Un enfoque integrativo. Libro Sin colección. Editorial Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 2008; ISBN978-607.7547-189

66.-Navazesh M. Methods for collecting saliva. Annals of the New York Academy of sciences. 1993;694:72-77 Doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb18343.x

67.-Pujol García A, Estany Castellá J, Sancho Bregante G, Vallcorba Plana N. Instrumental básico en periodoncia. Periodoncia para el higienista dental. Periodoncia. 2003;13(Fasc7)(1):45-56

68. - Hai-Hua Sun, Tie-Jun Qu, Xian-Hua Zhang, Qing Yu and Fa-Ming. Designing biomaterials for in situ periodontal tissue regeneration. Engineers Biotechnol. Prog. 2012;28:3–20 Doi:10.1002/btpr.69

69.- Otero J, Proaño D. Prevalencia de enfermedades periodontales, factores de riesgo y necesidad de tratamiento en el personal de tropa masculino en servicio militar en Lima en el año 2000. Rev. Estomatol Herediana 2005; 15(1):11-17

70.-Davies D.M. The Influence of Teeth, Diet, and Habits on the Human Face. William Heinemann medical books limited. 1973;17(8):870 Doi:10.1002/food.19730170821

71.-Contel GM, Gual SA, Colom FJ. Test para la identificación de trastornos por uso de alcohol (AUDIT): Traducción y validación del AUDIT al catalán y castellano. Adicciones. 1999;11(4):337-347

72.- Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Diario Oficial de la Federación; 2013. 11 p.

73.- Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del Expediente Clínico. Diario Oficial de la Federación; 2013. 22 p.

Anexo 1. Definición de variables y escala de medición**Cuadro 7. Definición de variables principales**

Variable principal	Definición conceptual	Definición operacional	Escala
Enfermedad Periodontal	Enfermedad infecciosa, inflamatoria y crónica, caracterizada por destrucción del periodonto	Medición de la pérdida de inserción gingival, con sonda periodontal (OMS) y el índice de Extensión y Severidad (Carlos et al., 1986)	Dicotómica
HOMA2-IR (Índice del modelo de evaluación de homeostasis de Resistencia a la insulina-calculadora)	Índice utilizado para medir los niveles de la alteración genética o adquirida de la respuesta tisular a la acción de la insulina.	Establece una relación no lineal entre glucosa e insulina. Tomando variaciones en la resistencia hepática y en la tisular periférica.	Dimensional
IL-6 salival	Citocina multifuncional pleitrópica	Determinación de los niveles de la citocina salival por medio de ELISA	Continua
IL-6 sérica	Citocina multifuncional pleitrópica	Determinación de los niveles de la citocina sérica por medio de ELISA	continua

Cuadro 8. Definición de variables demográficas y de ajuste

Variables de demográficas y de ajuste	Definición	Escala
Sexo	Distingue las características entre un hombre y mujer	Dicotómica
Tabaquismo	Inhalación de tabaco, provocada por adicción principalmente a la nicotina. Cuestionario para la clasificación de consumidores de cigarrillo (C4) (Londoño et al, 2011).	Dicotómica
Menopausia	Período en la vida de la mujer en el que deja de menstruar con regularidad	Dicotómica
Índice de masa corporal(IMC)	Medida de asociación entre el peso y la talla del individuo	Dimensional

Cuadro 9. Definición de variables bioquímicas.

Variables	Definición	Escala
Glucosa en ayuno	Niveles séricos de glucosa en ayuno medido en mg/dL.	Dimensional
Insulina en ayuno	Niveles séricos de insulina en ayuno medido en $\mu\text{U}/\text{mL}$.	Dimensional

Anexo 2. Consentimiento informado participación en proyectos de investigación

OBJETIVO GENERAL:

Determinar si el asesoramiento preventivo (médico, nutricional, de actividad física y de higiene oral) dentro del centro de trabajo disminuyen el riesgo a desarrollar enfermedades crónico degenerativas (diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular) en personal académico y administrativo de la BUAP.

PARTICIPACIÓN:

Se me ha explicado que mi participación, para poder evaluar mi estado nutricional, de actividad física, higiene oral y determinar si poseo algún factor de riesgo para enfermedades crónico degenerativas, implicará el responder a varias encuestas, seré sometido a toma de signos vitales, mediciones antropométricas, toma de electrocardiograma, prueba de esfuerzo, revisión bucal así como a la toma de muestra sanguínea para lo cual me presentaré en tiempo y forma a todas las citas establecidas y en las condiciones indicadas para cada procedimiento. Que para el asesoramiento nutricio y/o de actividad física y/o de higiene oral, acudiré puntualmente a todas y cada una de las pláticas individuales o grupales y seguiré las indicaciones de dichas pláticas. Además de lo anterior, estoy consciente de que una cantidad de las muestras de suero, plasma y saliva que me serán tomadas se almacenarán en congelación para su uso futuro y determinación de algún metabolito importante o sus genes.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: el tiempo necesario para ser sometido a las mediciones antropométricas, electrocardiograma, para punción de vena de brazo para la toma de muestra sanguínea, toma de muestra de saliva y revisión de estado de salud dental.

Me comprometo a contestar con veracidad todas y cada una de las preguntas relacionada con el protocolo de investigación. Entiendo que de no concluir el protocolo, o de establecerse algún criterio de eliminación durante mi participación, seré eliminado del protocolo. El coordinador del proyecto me ha explicado que de existir algún criterio de eliminación, que ponga en peligro mi salud, se me dará a conocer, de manera verbal, individual y en total confidencialidad; se me explicará la posible causa y se me orientará para la búsqueda de ayuda profesional. Con lo cual se dará por finalizada mi relación con el proyecto de investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte mi estancia en la facultad. El coordinador del proyecto me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

CONFIDENCIALIDAD

Se garantiza a los encuestados la confidencialidad de la información que proporcionen; que los datos obtenidos de ellos, no podrán comunicarse, en ningún caso en forma nominativa o individualizada, pudiendo ser divulgados de esta manera en eventos científicos y en publicaciones.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

CONSENTIMIENTO

Yo, _____, he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre y Firma del participante

Nombre y Firma del testigo

He explicado al sujeto de investigación la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar la presente investigación y me apego a ella.

Irma del Carmen Zamora Ginez

Investigador responsable

Blanca Guadalupe Baez Duarte

Investigador responsable

Anexo 3. Clasificación del índice de masa corporal (IMC)

Cuadro 10. Clasificación del estado nutricional según el IMC, perímetro de cintura y el riesgo asociado de enfermedad, para mayores de 20 años*

IMC					
Clasificación	Riesgo de comorbilidad*	Riesgo de comorbilidad* en relación al perímetro de cintura aumentado: Hombres >90 cm Mujeres > 80 cm	Puntos de corte principales	Puntos de corte adicionales	
Bajo Peso	Bajo pero con riesgo para otros problemas clínicos	-----	<18.50	Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad (Diario Oficial 4-ago-2010)	
Delgadez severa			<16.00		
Delgadez moderada			16.00 16.99		
Delgadez leve			17.00 18.49		
Intervalo normal		Aumentado	18.50 24.99	En población adulta general	En adultos de estatura baja Mujer < 1.50 m y Hombres <1.60 m
Sobrepeso	Aumentado	Alto	≥25.00	>25.00 29.9	23-25
Pre-obesidad			25.00 29.99		
Obesidad	Alto	Muy alto	≥ 30.00	≥ 30.00	≥ 25.00
Obesidad grado I			30.00 34.99		
Obesidad grado II	Muy alto	Extremadamente alto	35.00 39.99		
Obesidad grado III	Extremadamente alto		> 40.00		

* Riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular. El perímetro de cintura aumentado puede ser un marcador para un riesgo mayor incluso en personas con peso normal.

C1. Circunferencia de Cintura: Es un indicador que evalúa el riesgo de las co-morbilidades más frecuentes asociadas a la obesidad, caracterizado por un exceso de grasa abdominal.

C2. Técnica de medición: Para medir la circunferencia de cintura se localiza el punto inferior de la última costilla y el punto superior de la cresta iliaca, en la mitad de esta distancia se marca, en ambos costados y se coloca la cinta alrededor del abdomen a este nivel, asegurar que la cinta no apriete y esté en paralelo con el piso. La medición se hace al final de la expiración normal.

Tomado de: WHO Global Database on Body Mass Index. Geneva: World Health Organization; 2004- [actualizada en 2006; acceso 18 de octubre de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. NORMA Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2012. Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. Diario Oficial de la Federación. 22 Ene 2013.

Anexo 4. Cuestionario clasificación consumidores de cigarrillo

Esta encuesta es para determinar su consumo de cigarrillos. Su participación en esta encuesta es voluntaria. La información que se requiere es de un día normal. Esta encuesta no influirá en su estancia en la universidad. Por favor contesta con veracidad.

1. ¿Actualmente fuma? a. SÍ b. NO	2. ¿Ha fumado por más de seis meses alguna vez en su vida? a. SÍ b. NO
3. ¿Hace cuánto tiempo empezó a fumar? a. Menos de un año b. Un año c. Más de un año d. Entre 3 y 5 e. Más de 5 años f. Más de 10 años	4. ¿Cuántos cigarrillos fuma en un día normal de consumo? a. 10 o menos b. 11 a 20 cigarrillos c. 21 a 30 cigarrillos d. 31 o más
5. ¿Cuánto tarda, después de despertarse en fumar su primer cigarrillo? a. Menos de 5 minutos b. Entre 6 y 10 minutos. c. Entre 31 minutos y 1 hora d. Más de una hora	6. ¿Cómo fuma los cigarrillos? a. Traga el humo b. Tiene el humo en la boca
7. ¿Desearía dejar de fumar? a. SÍ b. NO	8. ¿Ha intentado dejar de fumar? a. SÍ b. NO
9. ¿Fumar le ha acarreado problemas de salud? a. SÍ b. NO	10. Cuando deja de fumar un cigarrillo habitual, experimenta: (puede marcar el número de opciones que crea necesario) a. Irritabilidad o ira b. Impaciencia c. Dificultad para concentrarse d. Dolor de cabeza e. Tensión o ansiedad f. Somnolencia
11. ¿Alguien de su familia le ha pedido que deje de fumar? a. SÍ b. NO	12. ¿Algún profesional de la salud le ha sugerido que deje de fumar? a. SÍ b. NO
13. ¿Encuentra difícil dejar de fumar en sitios donde está prohibido? a. SI b. NO	14 ¿Encuentra difícil dejar de fumar aun cuando está enfermo? a. SI b. NO
15. ¿A qué cigarrillo odiaría más renunciar? a. Al primero de la mañana b. Al que acompaña un trago c. Al de antes de un parcial d. Al de después del almuerzo e. Al último de la noche	

Tomado de Londoño Pérez C, Rodríguez Rodríguez I, Gantiva Díaz CA. Cuestionario para la clasificación de consumidores de cigarrillo (C4) para jóvenes. Revista Diversitas - Perspectivas en Psicología. 2011; 7(2): 281-291.⁽⁶³⁾

Anexo 5. AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)

Esta encuesta es para determinar trastornos por el uso de alcohol Su participación en esta encuesta es voluntaria. Esta encuesta no influirá en su estancia en la universidad. Por favor contesta con veracidad.

1. ¿Con que frecuencia consume alguna bebida alcohólica? (0) nunca (1) Una o menos veces al mes (2) 2 a 4 veces al mes (3) 2 o 3 veces a la semana (4) 4 o más veces a la semana	2. ¿Cuantas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal? (0) 1 o 2 (1) 3 o 4 (2) 5 o 6 (3) 7 a 9 (4) 10 o más
3. ¿Con que frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día? (0) nunca (1) menos de una vez al mes (2) mensualmente (3) semanalmente (4) a diario o casi a diario	4. ¿Con que frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado? (0) nunca (1) menos de una vez al mes (2) mensualmente (3) semanalmente (4) a diario o casi a diario
5. ¿Con que frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido? (0) nunca (1) menos de una vez al mes (2) mensualmente (3) semanalmente (4) a diario o casi a diario	6. ¿Con que frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior? (0) nunca (1) menos de una vez al mes (2) mensualmente (3) semanalmente (4) a diario o casi a diario
7. ¿Con que frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido? (0) nunca (1) menos de una vez al mes (2) mensualmente (3) semanalmente (4) a diario o casi a diario	8. ¿Con que frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo? (0) nunca (1) menos de una vez al mes (2) mensualmente (3) semanalmente (4) a diario o casi a diario
9. ¿Usted o alguna otra persona han resultado heridos porque usted había bebido? (0) no (2) sí, pero no en el curso del último año (4) sí, el último año	10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario han mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber? (0) no (2) sí, pero no en el curso del último año (4) sí, el último año

La puntuación oscila entre 0 y 40 puntos como máximo. A mayor número de puntos, mayor dependencia. Este cuestionario no es determinante. Es conveniente acudir al especialista. Puntuación de 8 es síntoma de padecer algún problema.

Tomado de: Contel GM, Gual SA, Colom FJ. Test para la identificación de trastornos por uso de alcohol (AUDIT): Traducción y validación del AUDIT al catalán y castellano. Adicciones. 1999; 11(4): 337-347⁽⁷¹⁾

Anexo 6. Determinación de glucosa en sangre

La concentración de glucosa fue cuantificada a través de VITROS Chemistry Products GLU Slides que mide cuantitativamente la concentración de glucosa (GLU) en suero, plasma, orina y líquido cefalorraquídeo.

El VITROS GLU Slide es un elemento analítico multicapa revestido con un soporte de poliéster.

Una gota de la muestra del sujeto de estudio se deposita en la corredera y se distribuye uniformemente por la capa de dispersión a las capas subyacentes.

La oxidación de la muestra de glucosa es catalizada por la glucosa oxidasa para formar peróxido de hidrógeno y gluconato. Esta reacción es seguida de un acoplamiento oxidativo catalizado por peroxidasa en presencia de precursores de colorantes para producir un colorante. La intensidad del colorante se mide por la luz reflejada.

Rango analítico: 20-625 mg/dL

Volumen de la muestra: 10 μ L

Longitud de onda: 540 nm

Valores esperados: 80 –105 mg/dl

Tomado de Products VITROS Chemistry. VITROS Chemistry Products GLU Slides. 2015; Pub. No. MP2-8_EN: 1-15.

Anexo 7. Determinación de la insulina en ayuno

Técnica determinada mediante el método IMMULITE / IMMULITE 1000 Insulin assay, es un ensayo inmunométrico con dos sitios de unión, quimioluminiscente en fase sólida. Un anticuerpo monoclonal se aplica sobre la superficie de los pocillos de microtitulación y otro anticuerpo monoclonal marcado con peroxidasa de rábano picante, se usa como trazador. Las moléculas de insulina en la solución estándar o suero forman un "sandwich" entre los dos anticuerpos. Después de la formación del complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo-enzima conjugada, la enzima-anticuerpo sin consolidar se elimina por lavado. La actividad de peroxidasa de rábano unida en los pozos es analizada con las reacciones de quimioluminiscencia. La unidad de luz obtenida de la reacción (URL) es proporcional a la concentración de insulina de la muestra.

Volumen de muestra: 10 μ L.

Rango analítico: 3.0 - 29 μ U /ml.

Valores esperados: < 20 μ U/mL.

Tomado de Siemens Healthcare Diagnostics Inc. IMMULITE / IMMULITE 1000 Insulin assay. 2012; NJ 07836-4715 USA: 1-10

Anexo 8. Determinación de resistencia a la insulina

El índice HOMA-IR será medido a través de la calculadora HOMA © de la Universidad de Oxford 2013.

La evaluación del Modelo de Homeostasis (HOMA) estima la función de las células beta de estado estacionario (%B) y la sensibilidad a la insulina (%S), como porcentajes de una población de referencia normal.

La versión autónoma de la calculadora HOMA utiliza el modelo HOMA2 para estimar la función de las células beta (%B) y la sensibilidad a la insulina (%S) para un individuo a partir de glucosa plasmática en ayunas y valores de insulina RIA plasmática en ayunas. Se pueden usar valores específicos de insulina o C-péptido en ayunas en lugar de insulina RIA. El modelo HOMA2 se calibra para dar valores de %B y %S de 100% en sujetos jóvenes normales cuando se usa un ensayo de insulina adecuado. Se ejecuta en una variedad de plataformas informáticas.

Tomado de OCDEM, Churchill Hospital, Old Road, Headington, Oxford, OX3 7LJ. HOMA Calculator. 2013

Anexo 9. Logística

Recursos humanos

Directoras de tesis: D.C. Blanca Guadalupe Baez Duarte, D.C. Irma Zamora Ginez de la Facultad de Medicina de la BUAP.

Director externo: DC. Eduardo Monjaraz Guzmán de la Facultad de Fisiología clínica, de la BUAP.

Alumno: Dan Jahel Peralta Prado. Licenciatura en estomatología.

Colaboradores: M.C. Olivia Marín Santillana, M.C. Rosendo Briones Rojas, Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López, M.C. Arturo Arcega Domínguez, Mtra. Ma. Susana Pérez Fernández, alumnos de servicio social. Colaboradores de obtención de muestras bioquímicas; Q.F.B. Julia González Ortega, Q.F.B. Gisela Ariza Gallardo.

Recursos financieros y materiales

Se cuenta con los recursos financieros e infraestructura de las facultades participantes así como del Hospital Universitario que serán aportados a través del protocolo de investigación titulado: "Asesoramiento para disminuir el riesgo a enfermedades crónico degenerativas en personal académico y administrativo de la Facultad de Arquitectura de la BUAP" No. de registro 342, Facultad de Medicina, BUAP, del cual forma parte este estudio. También se cuenta con beca CONACyT No. 470514. Además de recursos propios del posgrado y del Instituto de Fisiología de la BUAP. Así como también por medio de la SIEP se obtuvo el apoyo del KIT para determinar los niveles de la citocina IL-6 y apoyo financiero para la presentación de un cartel en un congreso en la ciudad de San Luis Potosí, en donde se obtuvo el primer lugar.

Anexo 10. Bioética

Este proyecto de investigación fue realizado bajo los principios éticos y científicos de la Norma Oficial Mexicana (NOM-012-SSA3-2012),⁷² la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y el Código de Núremberg.

Este estudio fue redactado conforme a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012,⁷² que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

De acuerdo al artículo 3 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se contribuyó al conocimiento de los vínculos entre la enfermedad, la práctica médica y la estructura social, al control y prevención de los problemas de salud, al estudio de las técnicas y métodos que se emplean para la prestación de servicios de salud. Con respecto al artículo 14 se contó con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación, el estudio se realizó por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia, bajo la responsabilidad del Hospital Universitario de Puebla de la BUAP que garantizó el bienestar del sujeto de investigación. Conforme al artículo 16, se protegió la privacidad del sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Establecido por el artículo 17, esta investigación se clasificó de riesgo mínimo. De acuerdo al artículo 18, se suspendió la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realizó la investigación. Asimismo, se suspendió de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifestó. Acorde al artículo 20, el sujeto de investigación autorizó su participación en el estudio con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se sometió, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna. Con respecto al artículo 21, el sujeto de investigación tuvo la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación; tuvo la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio si así lo deseó.

También de acuerdo a la Ley General de Salud (NOM-004-SSA3-2012)⁷³, esta investigación se considera de riesgo mínimo; esto incluye estudios prospectivos que emplean la recolección de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos, obtención de saliva, dientes deciduos y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 MI.

El proyecto de investigación se llevó a cabo como lo marca la declaración de Helsinki, y también se basó en los principios básicos de moral, ética y el derecho que establece el Código de Núremberg.

Los sujetos que presentaron criterios de eliminación se dieron de baja del proyecto. Esto se le informó al sujeto eliminado, de forma individual y confidencial. Si fue necesario, se dirigió al sujeto de estudio al Hospital Universitario de Puebla para recibir la atención que necesitó, dando así fin a toda relación con el sujeto de experimentación.

A los sujetos que participaron en el proyecto se les dio garantía de respeto a los principios de autonomía, beneficencia y justicia. También se mantuvo con las personas participantes un ámbito de respeto, confidencialidad y profesionalismo en el desarrollo del estudio, así como el anonimato de su identidad y datos obtenidos así como poner a su disposición estos últimos, sin quebrantar este compromiso profesional. El proyecto cuenta con el registro del Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la BUAP con el número de registro 463, también está respaldado por los experimentos llevados a cabo en el proyecto de investigación titulado: "Asesoramiento para disminuir el riesgo a enfermedades crónico degenerativas en personal académico y administrativo de la BUAP", con número de registro 342, Facultad de Medicina, BUAP

Anexo 11: Índice de extensión y severidad (ISE) de Carlos y colaboradores 1986.

Éste índice está diseñado para permitir comparaciones directas entre los estudios epidemiológicos de poblaciones diferentes y por diferentes investigadores además de que brinda algunas ventajas adicionales como la posibilidad de analizar individualmente la respuesta a la terapia en cada paciente y es útil para toma diagnóstica de un gran número de personas. Además, clinimetricamente está probado por pruebas de consistencia interna y externa, las cuales de acuerdo al nivel interobservador obtuvieron 0.50, lo cual nos indica un buen acuerdo interexaminador.

La escala de medición utilizada fue en milímetros. El ISE utiliza estimaciones del nivel de inserción del sondeo de 14 sitios en un cuadrante maxilar y 14 en el cuadrante mandibular contralateral (por lo general el cuadrante superior derecho y el inferior izquierdo, aunque podría ser medido, el cuadrante superior izquierdo y su contralateral inferior); es decir cada órgano dentario será estudiado en 2 sitios: medio y mesial. El ISE es un método en el cual, para conocer la severidad del diagnóstico de periodontitis, es necesario medir con una sonda periodontal el tamaño de la bolsa desde el margen gingival al fondo de esta y después restarle la medida del margen gingival a la unión cemento esmalte, en caso de que haya recesión gingival por debajo de la unión cemento esmalte, la primera medida se tomaría como la diferencia. Y la extensión de la periodontitis se sabrá si existe presencia de periodontitis en más del 30% de los sitios estudiados será generalizada y si es menor será localizada.

El ISE se calculó a partir de los registros resultantes del sondeo periodontal de cada paciente de la siguiente manera:

- Extensión de la profundidad clínica al sondaje: se calculó en porcentaje mediante el número de sitios con bolsas mayores o iguales a 1mm por 100 sobre el número total de sitios sondeados.

- Severidad de la profundidad clínica al sondaje: se calculó en milímetros mediante la suma de los valores de profundidades clínicas al sondaje de 1mm o más sobre el número total de sitios con bolsas mayores o iguales a 1mm.

La enfermedad se clasificó en sin y con presencia de periodontitis grupo 1) Con Periodontitis, profundidades clínicas al sondeo mayor a 1mm 2) Sin periodontitis, profundidades al sondeo menor o igual a 1mm. (Carlos et al, 1986)⁴

Anexo 12. Técnica de ELISA para la Obtención de IL-6

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Usada para medir la concentración de un analito (anticuerpos o antígenos) en una solución, con el Kit **Human IL-6 Mini ABTS ELISA Development (Número de Catalogo: 900-M16)**.

La separación de las interacciones específicas y no específicas ocurre mediante la unión a una superficie sólida, usualmente una placa de poliestireno multipocillos.

Todos los ELISA se basan en la interacción específica entre un epítotope y un sitio de unión del anticuerpo.

Los anticuerpos pueden ser:

Monoclonales. Derivados de una única célula productora de anticuerpos, llamados hibridomas y capaces de realizar uniones específicas a epítotope únicos. Usados para la detección primaria o directa

Policlonales. Un pool de anticuerpos purificados de suero animal que es capaz de unirse a múltiples epítotope. Son usados para detección secundaria en ELISA indirecto

La técnica que se usó es la de sándwich según el Kit de Human IL-6 Mini ABTS ELISA Development Kit. Número de Catalogo: 900-M16. Marca Peprotech.

Procedimiento

Para la determinación de la interleucina 6 (IL-6), se utilizó un kit premanufacturado de IL-6 humana con Mini ELISA (PEP-900-M16 Lote # 0909016-M), con fecha de vencimiento de un año a partir de la fecha de recepción

Descripción: El kit de ELISA de IL-6 humanizada, contiene los componentes requeridos para la medición cuantitativa de hIL-6 natural y/o recombinante mediante ELISA en sandwich dentro del rango de 32-2000pg/ml.

Con el protocolo descrito a continuación:

Aproximadamente hay 200 pocillos en cada placa.

Reconstitución y almacenamiento

Anticuerpo de Captura: 21 µg de antígeno purificado de cabra anti-hIL-6 + 0,5 mg D-manitol. Se centrifugó el frasco antes de abrirlo y se reconstituyó en 210 µl de agua estéril para una concentración de 100 µg/ml.

Anticuerpo de detección: 6 µg antígeno biotinilado purificado de cabra anti-hIL-6 + 0,5 mg de D-manitol. Se centrifugó el frasco antes de abrirlo y se reconstituyó en 60 µl de agua estéril para una concentración de 100 µg / ml.

Estándar de IL - 6 humana: 1 µg de hIL - 6 recombinante + 2,2 mg de BSA + 11,0 mg de D - manitol. Se centrifugó el frasco antes de abrirlo y se reconstituyó en 1 ml de agua estéril para una concentración de 1 µg/ml.

Los componentes reconstituidos se congelan inmediatamente a -20 ° C durante un máximo de 6 meses.

Conjugado de Avidina-HRP: vial de 60 µl. El conjugado de avidina-HRP se dividió en alícuotas en dos viales de 30 µl y se almacenado a <-20°C. Las alícuotas almacenadas congeladas son estables hasta por 2 años.

Preparación de la placa

1. Se diluyó el anticuerpo de captura con PBS a una concentración de 1 µg/ml. Inmediatamente, se añadió 100 µl a cada pocillo. Se cubrió y dejó incubar toda la noche.

2. Se aspiraron los pocillos para extraer el líquido y se lavó la placa 4 veces usando 300 µl de tampón de lavado por pocillo. Después se eliminó el buffer residual mediante inversión de la placa y se secó con una toalla de papel.

3. Se añadieron 300µl de tampón de bloqueo a cada pocillo. Se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora.

4. Se aspiró y lavó la placa 4 veces.

Protocolo ELISA

Estándar/Muestra: se diluyó el estándar de 2ng/ml a cero. Se añadieron inmediatamente 100 µl de patrón o muestra a cada pocillo por triplicado. Se incubó a temperatura ambiente durante al menos 2 horas.

Detección: se aspiró y lavó la placa 4 veces. Se diluyó el anticuerpo de detección en el diluyente a una concentración de 0,25 µl/ml. Se añadieron 100 µl a cada pocillo. Se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas.

Conjugado Avidin-HRP: Se aspiró y lavó la placa 4 veces. Se diluyó 5,5 µl de conjugado de avidin-HRP 1: 2000 para un volumen total de 11 ml. Se añadió 100 µl por pocillo. Se incubó temperatura ambiente durante 30 minutos.

ABTS Sustrato Líquido: Se aspiró y lavó la placa 4 veces. Se añadieron 100 µl de solución de sustrato a cada pocillo. Se incubó a temperatura ambiente, supervisó el desarrollo del color con un lector de placas ELISA a 405 nm con corrección de longitud de onda establecida a 650 nm. Una vez desarrollado el color, se realizó la lectura mediante densitometría óptica.

ELISA Sandwich

Requiere el uso de pares de anticuerpos, cada uno es específico para un diferente epítipo; el primer anticuerpo (anticuerpo de captura) es cubierto con la capa de poliestireno, posteriormente se agrega el analito o la muestra de la solución y la segunda capa de anticuerpos.

Directo. Si la detección de anticuerpos es conjugada a una enzima.

Indirecto. Si la detección de anticuerpos no es marcada y requiere de una segunda detección de anticuerpos.

Anexo 13. Historia clínica antropométrica.

Proyecto: ASESORAMIENTO PREVENTIVO SOBRE EL RIESGO A ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS EN PERSONAL ACADÉMICO Y ADMINISTRATIVO DE LA BUAP

Sede: Hospital Universitario, Facultad de Medicina; BUAP

Grupo de estudio: D.C. Zamora Ginez I, D.C. Baez Duarte B.G y col.

Nombre: _____

No. de Folio: _____

Fecha: ___/___/20___

1. Datos generales

Edad: _____ años Género: M / F

2. Datos antropométricos

Peso: _____ Kg Talla: _____ mts

3. Antecedentes personales patológicos

Padecimientos actuales SI/NO

Eliminación (Si/No)

Tratamiento actual (Si/No) ¿Cuál?

Cuadro 11. Medidas antropométricas

Medidas	Instrumento	Técnica	Rangos Normales
Peso corporal	Báscula electrónica marca DETECTO de sensibilidad 0,1 Kg, cinta antropométrica marca SECA de fibra de vidrio con precisión de 0,1 cm.	Se coloca al sujeto de pie, descalzo, con una cantidad mínima de ropa, después de evacuar y miccionar, con la mirada al horizonte y en inspiración se realiza la toma automática de las medidas. IMC = $\text{Peso(Kg)}/(\text{Estatura (m)})^2$	-----
Estatura			-----
Índice de Masa Corporal (IMC)			18 - 24.9 Kg/m ²
Circunferencia de la Cintura (CC)	Cinta antropométrica marca SECA de fibra de vidrio con precisión de 0,1 cm.	Se coloca al sujeto con los pies juntos en posición erguida, con el abdomen relajado, con la cintura y la cadera descubierta. La cinta se colocará en un plano horizontal. La medición se tomará en los lugares correspondientes cuidando de ejercer presión mínima con la cinta para evitar la compresión de la piel. Para la CC, la toma se realiza al final de una inspiración normal.	Hombre <90 cm. Mujer <80 cm
Circunferencia de la Cadera			-----
Índice Cintura Cadera (ICC)	Cálculo Matemático (Open Office)	Cintura (cm) / Cadera (cm)	Hombre <0.90 Mujer <0.80
Pliegue Tricipital (PT)	Calibrador de pliegues cutáneos de presión constante (Slimguide) con una precisión de 0,1mm	Los sujetos serán medidos en posición vertical, con los brazos relajados y paralelos al cuerpo. El pliegue se medirá en la cara posterior del brazo, en el punto medio entre el acromion y el olecranon.	-----
Circunferencia del Brazo (CB)	Cinta antropométrica marca SECA de fibra de vidrio con precisión de 0,1 cm.	Los sujetos serán medidos en posición vertical, con los brazos relajados y paralelos al cuerpo. La circunferencia del brazo se tomara por el máximo perímetro del brazo a nivel del punto medio de la marca acromial-radial con el codo extendido y los músculos relajados.	-----

Cuadro 12. Factores de riesgo a diabetes y enfermedad cardiovascular

Factor de Riesgo	Definición conceptual	Parámetros utilizados
Sobrepeso	<i>Aumento del peso corporal por encima de un patrón dado en relación con la talla.</i>	<i>IMC 25 – 29,9 Kg/m²</i>
Obesidad		<i>IMC >30 Kg/m² y/o ICC > 0.80 para Mujeres, >0.90 para Hombres</i>
Hipertensión	<i>Elevación persistente de la presión arterial por encima 140 mm Hg para la sistólica y 90 mm Hg para la diastólica.</i>	<i>Presion arterial sistólica/Presión arterial diastólica >140/90.</i>
Hiperinsulinemia	<i>Niveles elevados de insulina en sangre</i>	<i>Insulina de ayuno mayor a la media + 1DS de los sujetos normoglicémicos</i>
Resistencia a la insulina	<i>Alteración genética o adquirida de la respuesta tisular a la acción de la Insulina</i>	<i>HOMA-IR menor a la media + 1DS de los sujetos normoglicémicos.</i>
Intolerancia a la glucosa	<i>Cuantificación de glucosa dos horas posteriores a una carga oral de 75 gr.</i>	<i>Glucosa postprandial de 140 - 200 mg/dl</i>
Dislipidemia	<i>Anormalidades en la concentración de grasas en la sangre.</i>	<i>Triglicéridos >150 mg/dl; y/o HDL-C < 40 mg/dl; y/o LDL-C > 130 mg/dl</i>
Índice aterogénico elevada	<i>Elevación de la relación de colesterol total y HDL-col</i>	<i>Colesterol Total/HDL-C > 4.5</i>
Riesgo coronario	<i>Elevado riesgo coronario a 10 años</i>	<i>FRS > 20%</i>

FC _____ /min FR _____ /min Temperatura _____ °C

TS sentada _____ mmHg TD sentada _____ mmHg

Anexo 14. Evaluación de salud bucal.

Proyecto: ASESORAMIENTO PREVENTIVO SOBRE EL RIESGO A ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS EN PERSONAL ACADÉMICO Y ADMINISTRATIVO DE LA BUAP

Sede: Hospital Universitario, Facultad de Medicina; BUAP

Grupo de estudio: D.C. Zamora Ginez I, D.C. Baez Duarte B.G y col.

Nombre:

No. de Folio:

Fecha: / /20

Entrevistador _____

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Signo clínico	Presente	Ausente	Observaciones
Bucal			
Inflamación y sangrado de encías			
Glositis			
Estomatitis angular			
Lengua color escarlata			

Esta encuesta es para determinar su higiene oral. Su participación es voluntaria y no influirá su estancia en la universidad. La información que se requiere es sobre hábitos de higiene. Por favor contesta con veracidad.

1. ¿Cuántas veces al día cepilla sus dientes? 1. No he ido nunca al dentista 2. Hace más de 2 años 3. Entre 1 y 2 años 4. Entre 6 meses y 1 año 5. Hace menos de 6 meses	2. ¿Cuántas veces al día utiliza seda dental? 1. Nunca 2. Ocasionalmente, no todos los días 3. Una vez al día 4. Dos veces al día 5. Tres veces al día o más
3. ¿Hace cuánto tiempo fue su última visita al dentista? 1. No he ido nunca al dentista 2. Hace más de 2 años 3. Entre 1 y 2 años 4. Entre 6 meses y 1 año 5. Hace menos de 6 meses	4. ¿Cuántas veces al día utiliza enjuague bucal? 1. Nunca 2. Ocasionalmente, no todos los días 3. Una vez al día 4. Dos veces al día 5. Tres veces al día o más

Tomado de Espinosa S. y cols., (2010), Estudiantes de Odontología de la Universidad de Chile, Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabíl. Oral Vol. 3(1); 11-18.

ÍNDICE DE HIGIENE ORAL SIMPLIFICADO (IHOS)

CÓDIGO	CRITERIO "CÁLCULO DENTAL (CD)"
0	Ausencia de cálculo supragingival.
1	Presencia de cálculo supragingival cubriendo menos de 1/3 de la superficie examinada.
2	Presencia de cálculo supragingival cubriendo más de 1/3 pero no más de 2/3 de la superficie examinada, presencia de pequeñas porciones de cálculo subgingival.
3	Presencia de cálculo supragingival cubriendo más de 2/3 de la superficie examinada o bien, una faja continua de cálculo subgingival a lo largo de la región cervical del diente.
CÓDIGO	CRITERIO "PLACA DENTOBACTERIANA (PDB)"
0	Sin presencia de residuos o manchas.
1	Presencia de desechos cubriendo menos de 1/3 de la superficie del diente, presencia de manchas extrínsecas.
2	Presencia de desechos blandos cubriendo más de 1/3 pero no más de 2/3 de la superficie examinada, puede haber o no manchas extrínsecas.
3	Presencia de desechos blandos cubriendo 2/3 de la superficie del diente, puede haber o no manchas extrínsecas.



OD	16/17 BUCAL	11/21 BUCAL	26/27 BUCAL	36/37 LINGUAL	31/41 BUCAL	46/47 LINGUAL	Σ	Σ/TOTAL DE OD	Σ
SUP									
PDB									
CD									

PUNTUACIÓN

0
0.1-1.2
1.3-3.0
3.1-6.0

CLASIFICACIÓN

Excelente
Buena
Regular
Mala

IHOS: _____

Realizó: _____

ÍNDICE DE SEVERIDAD Y EXTENSIÓN

OD	17		16		15		14		13		12		11	
	Md	Ms	Md	Ms	Md	Ms	Md	Ms	Md	Ms	Md	Ms	Md	Ms
SOND														
SANG														



OD	31		32		33		34		35		36		37	
	Ms	Md	Ms	Md	Ms	Md	Ms	Md	Ms	Md	Ms	Md	Ms	Md
SOND														
SANG														

OD= Órgano dental
 Ms= Mesial
 Md= Medio
 SOND= Sondeo
 SANG= Sangrado

S= Severidad en mm

Sumatoria de Valores individuales partiendo de 3
 $(\Sigma VISO) = \underline{\hspace{2cm}}$

Número de sitios sondeados >3
 $(NSSO > 3) = \underline{\hspace{2cm}}$

$S = \Sigma VISO / NSSO > 3$

S = $\underline{\hspace{2cm}}$ mm

E= Extensión en %

Puntos de sondeo > de 3 mm

$(SO > 3) = \underline{\hspace{2cm}}$

Número total de puntos sondeado

$NTSO = \underline{\hspace{2cm}}$

$E = SO > 3 * 100 / NTSO$

E = $\underline{\hspace{2cm}}$

Localizada <30 %

Generalizada $\geq 30\%$

Diagnóstico

Realizó

*(Carlos y colaboradores.1998)



BUAP

"60 Aniversario de la Autonomía Universitaria"

COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA

H. Puebla de Z., Pue., 03 de mayo de 2016

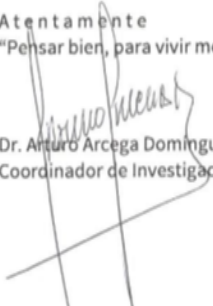
D.C. Blanca Guadalupe Báez Duarte
Irma del Carmen Zamora Ginez
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Relación de los niveles de IL-6 salival con el índice HOMAR - IR en sujetos con y sin periodontitis** que fue sometido a evaluación de este Comité de Investigación y Ética de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

No. de Registro

CEIHUP	2016/003
---------------	-----------------

Atentamente
"Pensar bien, para vivir mejor"


Dr. Arturo Arcega Domínguez
Coordinador de Investigación

C.e.p. Dr. Christophersen Gengmy Caballero López, Subdirector de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud - p.s.c.
C.e.p. Archivo
D'AAD/garc



Hospital
Universitario
de Puebla

25 poniente 1301, Col. Volcanes,
Puebla, Pue. C.P. 72410
01 (222) 229 55 00 Ext. 6200 y 6162



BUAP

Oficio No SIEP / C.I. / 084/2016
Asunto: Constancia de Registro

D. C. BLANCA GUADALUPE BAEZ DUARTE
DRA. IRMA DEL CÁRMEN ZAMORA GINEZ
D.C EDUARDO MONJARAZ GUZMÁN
L.E. DAN JAHIEL PERALTA PRADO

PRESENTES:

El Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la B.U.A.P., a través de la Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado hace **CONSTAR** que el Proyecto de Investigación presentado en autoría Colectiva por:

- D. C. BLANCA GUADALUPE BAEZ DUARTE
- DRA. IRMA DEL CÁRMEN ZAMORA GINEZ
- D.C EDUARDO MONJARAZ GUZMÁN
- L.E. DAN JAHIEL PERALTA PRADO

Titulado:

"Relación de los niveles de il-6 salival con el índice HOMA-IR en sujetos con y sin periodontitis"

Ha sido registrado en esta Secretaría con los siguientes datos:

Fecha de registro: 16 de mayo de 2016.
Número de Libro: 2
Número de Hoja: 23
Número de Registro: 415

ATENTAMENTE
"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"
H. Puebla de Z., a 16 de Mayo de 2016.

DR. JAIME MENESES GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

M.C. MARGARITA MUÑOZ GUARNEROS
SECRETARIA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

c.c.p. archivo
c.c.p. minutarario
M *MCG*seaf



Facultad
de Medicina

13 Sur 2702, Col. Volcanes,
Puebla, Pue. C.P. 72410
01 (222) 229 55 00
Ext. 6047 y 6048