

C I E N C I A

ODONTO lógica

Revista arbitrada
de la Facultad de
Odontología
Universidad del Zulia



Vol. 17 . No. 1
Enero-Junio 2020

Efecto de la melatonina en pacientes con periodontitis crónica. Una aproximación

Sirley Alcocer^{1*}, Nereida Valero², Alejandra Morón³, Ninoska Viera⁴, Coram Guevara⁵

1*. MgSc. en Biología, Mención Inmunología. Carrera de Laboratorio clínico, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador. Facultad de Odontología Área de Biología Oral.

2. Doctora en Inmunología. Carrera de Laboratorio clínico, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador y Facultad de Medicina-LUZ.

3. Doctora en Ciencias Odontológicas. Área de Biología Oral, Instituto de Investigaciones, Facultad de Odontología, Universidad del Zulia.

4. Doctora en Ciencias. Mención: Inmunología. Área de Biología Oral.

5. MgSc. en Ciencia. Mención Inmunología. Instituto de Investigaciones.

1,3-5 Área de Biología Oral. Instituto de Investigaciones, Facultad de Odontología, Universidad del Zulia

Correos electrónicos: sirleyalcocer_15@hotmail.com, nereida.valero@unesum.edu.ec, alejandraisamm@gmail.com, ninoskaviera@gmail.com, guevaracoram@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto de la melatonina en pacientes con periodontitis crónica. **Materiales y métodos:** La población estuvo conformada por 8 pacientes con periodontitis crónica (PC) tratados con 20 mg diarios de melatonina (MLT) durante 5 días y 8 sujetos sanos. Para cuantificar los niveles de IL-17 se tomaron muestras de fluido crevicular gingival (FCG) antes y después del tratamiento con MLT de igual manera el registro de los parámetros clínicos se realizó antes y después del tratamiento con el fármaco, en los sujetos sanos se realizó la toma de muestra y el registro de los parámetros clínicos en un solo tiempo. La IL-17 fue determinada a través del ensayo inmunoenzimático indirecto (ELISA). **Resultados:** Se encontraron diferencias significativas entre los parámetros clínicos y los niveles de IL-17 de los pacientes con PC antes y después del tratamiento con MLT. En cuanto a la producción de IL-17, se evidenciaron diferencias significativas entre los pacientes con PC y los sujetos sanos. Sin embargo, al relacionar los parámetros clínicos con los niveles de IL-17, no se observó correlación. **Conclusión:** Los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que la melatonina ejerce efectos antiinflamatorios en la cavidad oral.

Palabras clave: Periodontitis crónica, Melatonina, Interleucina 17, Inflamación.

***Autor de Correspondencia:** Dirección: Km 1½ Vía Jipijapa-Noboa-Campus los Ángeles. Ecuador | Teléfono local: 05-2600229/05. | Teléfono celular: +59 09-78633674.

Effect of melatonin in patients with chronic periodontitis. An approximation

ABSTRACT

Objective: To determine the effect of melatonin in patients with chronic periodontitis. **Materials and methods:** The population consisted of 8 patients with chronic periodontitis (PC) treated with 20 mg of melatonin daily (MLT) for 5 days and 8 healthy subjects. To quantify IL-17 levels, samples of gingival crevicular fluid (FCG) were taken before and after treatment with MLT, in the same way the recording of clinical parameters was performed before and after treatment with the drug, in healthy subjects performed the sampling and recording of clinical parameters in a single time. IL-17 was determined through the indirect immunoenzymatic assay (ELISA). **Results:** Significant differences were found between clinical parameters and IL-17 levels of patients with CP before and after treatment with MLT. Regarding the production of IL-17, significant differences were evidenced between patients with CP and healthy subjects. However, when the clinical parameters were related to IL-17 levels, no correlation was observed. **Conclusion:** The results obtained in the present study suggest that melatonin exerts anti-inflammatory effects in the oral cavity.

Key Words: Chronic Periodontitis, Melatonin, Interleukin 17, Inflammation.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial, la cual se inicia a partir de la biopelícula que se forma alrededor de los dientes y se acumula en el margen gingival, colonizando el surco gingival. La complejidad de la biopelícula genera estímulos para las células epiteliales e inflamatorias y sobre las demás células del tejido conectivo, activando los mecanismos de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa¹. La periodontitis crónica (PC) se clasifica a su vez según la extensión de la enfermedad en localizada o generalizada y según la severidad, lo cual se relaciona con el nivel de pérdida de inserción clínica y la profundidad al sondaje de la bolsa periodontal en leve, moderada o avanzada².

La enfermedad periodontal crónica es una de las 7 patologías periodontales propuestas por la Asociación Americana de Periodoncia y es la más prevalente en pacientes adultos². La PC tiene una alta prevalencia en el mundo, la cual representa un promedio del 33%, siendo en algunos países más prevalente que en otros³.

En Latinoamérica, la enfermedad periodontal tiene mayor prevalencia en sus formas leves, aunque en la

medida que avanza la edad se ha comprobado que la periodontitis se presenta en formas más graves⁴. Así mismo, en Venezuela la prevalencia de la enfermedad periodontal se presenta en 19% de la población sin diferencia significativa entre géneros; no obstante, a partir de los 55 años se observa mayor progresión de la enfermedad⁵.

Una vez establecida la periodontitis se forma un infiltrado inflamatorio constituido por diferentes tipos celulares como linfocitos y macrófagos que van a producir distintos subtipos de citocinas que participarán en la activación de los procesos de destrucción del tejido conectivo de inserción⁶. Las citocinas son mediadores de la respuesta inmunitaria que juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad periodontal⁷.

Se ha demostrado que una serie de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF- α , IL-17, IL-12, IL-18 e IFN- γ , así como la expresión de sus respectivos receptores se sintetizan en respuesta a las bacterias periodonto patógenas y sus productos, lo cual conlleva a la inducción y al mantenimiento de una respuesta inflamatoria en el periodonto⁸.

Las células TH17 en lesiones periodontales producen IL-17 y exacerbaban la enfermedad periodontal liberando mediadores proinflamatorios que activan la vía del metabolismo óseo a través del receptor activador del factor nuclear kappa B (NFκB) y su ligando (RANK-RANK-L), por lo tanto, la IL-17 es capaz de producir osteoclastogénesis debido a la inducción indirecta del RANK-L⁹.

En otro orden de ideas, la melatonina (MLT) es una hormona sintetizada en el centro del cerebro a partir del triptófano en la glándula pineal compuesta por dos tipos de células: las células neurogliales y los pinealocitos, que predominan en número y que producen dos tipos de sustancias: las indolaminas entre las que se encuentra la MLT y los péptidos, algunos de ellos como la arginina, de gran importancia en el organismo¹⁰.

En este sentido, varios estudios han confirmado la actividad antiinflamatoria producida por la MLT en situaciones de inflamación aguda y respuesta inmunitaria exacerbada¹¹⁻¹³. La MLT parece reducir la infiltración de neutrófilos y los niveles de mediadores de la inflamación¹⁴⁻¹⁶, neutralizando la producción exacerbada de mediadores inflamatorios, principalmente citocinas^{17,18}. Por todo lo antes expuesto, el objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la melatonina en pacientes con periodontitis crónica.

MATERIALES Y MÉTODOS

GRUPO EXPERIMENTAL:

De un total de 60 pacientes atendidos durante un periodo de 2 años, se seleccionaron de acuerdo a los criterios de inclusión 8 pacientes con PC en edades comprendidas entre los 25 a 60 años de edad sin distinción de género, que acudieron al Centro de Atención Integral del adulto de la Facultad de Odontología/LUZ (CIA).

Como criterios de inclusión del grupo experimental se consideraron:

➤ Pacientes con periodontitis crónica según los criterios de la Academia Americana de Periodontología¹⁹: localizada o generalizada en

función de si <30% o >30% de los sitios están involucrados. La gravedad se basa en la cantidad de pérdida de inserción clínica (PIC) y se designó como leve (1-2 mm PIC), moderada (3-4 mm PIC) o grave (> 5 mm PIC).

GRUPO CONTROL:

Estuvo constituido por 8 adultos periodontalmente y sistémicamente sanos con edades comprendidas entre los 25 a 60 años de edad, que asistieron al Centro de Atención Integral del adulto de la Facultad de Odontología/LUZ (CIA).

Una vez explicado el propósito del estudio, los participantes seleccionados (Pacientes y controles) firmaron un consentimiento informado, el cual contenía toda información al respecto de la investigación, procedimientos a los que fueron sometidos, así como también, sus derechos como participantes, demostrando su colaboración voluntaria en el estudio, siguiendo los criterios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial²⁰.

Como criterio de exclusión del grupo experimental y control se consideraron:

➤ Sujetos con formas agresivas de enfermedad periodontal, diabéticos, embarazo, VIH, desordenes óseos, necesidades de profilaxis antibiótica previa, hábito tabáquico y alcoholismo, pacientes que toman drogas que afectan el metabolismo, esteroides, anticonceptivos, antiinflamatorios y aquellos que recibieron tratamiento periodontal en los últimos 6 meses.

➤ Sujetos que presenten condiciones orales inadecuadas: caries activas, procesos periodontales severos o alguna otra lesión en mucosa bucal.

➤ Sujetos que presenten ciertas condiciones sistémicas (hipertensión, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, vitíligo, psoriasis, lupus eritematoso, sistémico).

TRATAMIENTO CON MLT

Los pacientes con PC fueron tratados con 20 mg de MLT pura encapsulada^{21,22} esta dosis fue utilizada

tomando en consideración estudios previos en donde se encontró un efecto inmunomodulador o protector de la hormona. El fármaco fue administrado durante 5 días, 1 vez al día a las 9:00 pm para potenciar el ciclo natural de síntesis de la MLT.

EVALUACIÓN CLÍNICA

La realizó un periodoncista entrenado y calibrado en la detección de signos y síntomas de periodontitis. Todas las evaluaciones se llevaron a cabo después de la higiene oral. Los exámenes clínicos se realizaron con los pacientes acostados y se utilizó una lámpara frontal de luz halógena, un espejo bucal plano y una sonda periodontal WHO. La determinación del Índice Gingival (IG) se registró de acuerdo con el índice de Loe & Silness²³ y el índice de placa (IP) según los criterios de Silness & Loe²⁴. El estado de los tejidos de soporte dentario fue evaluado mediante la medición de la profundidad del surco gingival, en seis puntos de cada diente seleccionado (papila distal, medio y mesial: vestibular/ palatino-lingual), en los cuales se midió la distancia desde el margen gingival hasta la localización de la punta de la sonda periodontal. También se midió el nivel de inserción y se determinó el nivel óseo a través de radiografías periapicales.

Criterios para el índice Gingival de Loe & Silness:

0= Encía normal. 1= Inflamación leve: ligero cambio de coloración, edema leve, sin hemorragia a la palpación. 2= Inflamación moderada: color rojo, edema y aspecto brillante, hemorragia a la palpación. 3= Inflamación grave: marcado color rojo y edema, ulceraciones; tendencia a la hemorragia espontánea.

Estas calificaciones se corresponderán con el grado de gingivitis bajo los siguientes términos:

| Calificaciones Gingivales | Grado de Gingivitis |
|---------------------------|---------------------|
| 0.1-1.0 | Leve |
| 1.1-2.0 | Moderado |
| 2.1-3 | Grave |

En el índice de placa de Silness & Loe, se establecieron 4 categorías:

Grado 0: Ninguna placa, Grado 1: Película de placa fina en el margen gingival. Solo reconocible al frotar

con la sonda, Grado 2: Moderada cantidad de placa a lo largo del margen gingival y espacios interdetales reconocida a simple vista, Grado 3: Gran cantidad de placa a lo largo del margen gingival con espacios interdetales ocupados por placa.

Estas calificaciones se corresponderán con el grado de placa bajo los siguientes términos:

| GRADOS DE PLACA | |
|-----------------|----------|
| 0.1-1.0 | Ligero |
| 1.1-2.0 | Moderado |
| 2.1-3 | Severo |

RECOLECCIÓN DE MUESTRA DE FLUIDO CREVICULAR GINGIVAL (FCG):

Se realizó previa al examen clínico, los pacientes no debían ingerir alimentos una hora antes de la evaluación. Para el examen se realizó aislamiento relativo del sector con rollos de algodón; se removió con rollos de algodón y mucho cuidado la placa presente tratando de no tocar la encía. Se secó la zona con aire por 15 segundos y se emplearon puntas de papel estandarizados. En los sujetos sanos las puntas se introdujeron en la entrada del surco gingival sin ejercer presión alguna, durante 30 segundos en 3 sitios de la cara vestibular de los incisivos centrales superiores e inferiores: mesial, medio y distal. Con respecto a los pacientes con periodontitis crónica las muestras fueron tomadas de las zonas más afectadas. En los pacientes con periodontitis crónica se tomaron 2 muestras de fluido crevicular una antes del tratamiento con la melatonina y la otra después de recibir el tratamiento. Luego las puntas de papel fueron colocadas en un tubo estéril que contenía 180µL de solución Buffer (10 mM de NaH₂PO₄ y NaCl 150 mM, a pH=7,2)²⁵. Posterior a la recolección de las muestras estas fueron centrifugadas y almacenadas a -80°C hasta su procesamiento. Aquellas tiras visiblemente contaminadas por sangre fueron descartadas y se realizó la toma de otra muestra.

DETERMINACIÓN DE IL-17

La IL-17 fue determinada a través del ensayo inmunoenzimático indirecto (ELISA), para lo cual se utilizó

un kit comercial (Abcam) con una concentración mínima detectable de 80 pg/ml. La reacción colorimétrica se cuantificó en un lector de microplacas (TitertekMultiskan® PLUS). El cálculo de la concentración se determinó a través de una curva de regresión lineal de densidad óptica vs. concentración. Los resultados se expresaron en pg/mL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La comparación de los resultados obtenidos se realizó utilizando el programa Graph Pad Instat versión 3.05 y Graph Pad prism 5.0 para la representación gráfica de los datos. Las comparaciones entre los grupos se realizó mediante la prueba T de Student, para los estudios de correlación se utilizó la prueba de correlación de Pearson, con un límite de significancia $p < 0,05$. Los resultados se expresaron como media \pm error estándar.

RESULTADOS

ÍNDICE GINGIVAL Y DE PLACA DE PACIENTES CON PERIODONTITIS CRÓNICA ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON MELATONINA Y SUJETOS SANOS

Cuando se evaluó el índice gingival en los pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento con MLT se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) al ser comparado con los sujetos sanos. Por otro lado, se observaron diferencias significativas antes y

después del tratamiento con MLT ($p = 0,033$). Los valores obtenidos para el índice gingival en sujetos sanos y pacientes con periodontitis crónica fueron los siguientes: sanos: $0,10 \pm 0,05$; melatonina antes: $1,28 \pm 0,14$; melatonina después: $1,03 \pm 0,08$.

Con respecto al índice de placa se encontraron diferencias ($p < 0,0001$) antes y después del tratamiento con MLT en comparación con los sujetos sanos. Los valores encontrados en cada uno de los grupos estudiados fueron los siguientes: sanos: $0,10 \pm 0,05$; melatonina antes: $1,49 \pm 0,15$ y melatonina después: $1,23 \pm 0,16$. En los pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento con MLT se encontró diferencias significativas ($p = 0,044$) (Tabla1).

PROFUNDIDAD AL SONDAJE Y NIVEL DE INSERCIÓN DE PACIENTES CON PERIODONTITIS CRÓNICA ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON MELATONINA Y SUJETOS SANOS

Se obtuvo una diferencia marcada en la profundidad al sondaje en el grupo con periodontitis crónica en comparación con los sujetos sanos ($p < 0,0001$). Así mismo, se evidenció disminución en las bolsas periodontales de los pacientes con periodontitis crónica luego de recibir el tratamiento con el fármaco, encontrándose diferencias significativas ($p = 0,008$) antes y después del tratamiento con la MLT. Los valores obtenidos para cada grupo fueron los siguientes: sanos: $0,01 \text{ mm} \pm 0,01$; melatonina antes: $5,65 \text{ mm} \pm 0,73$; melatonina después: $3,91 \text{ mm} \pm 1,06$.

Tabla 1. Índice gingival y de placa de pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento con melatonina y sujetos sanos

| GRUPOS | Índice Gingival (IG) | | Índice de Placa (IP) | |
|--------------------|----------------------|------|----------------------|------|
| | \bar{X} | SEM | \bar{X} | SEM |
| SANOS | 0,10 | 0,05 | 0,10 | 0,05 |
| MELATONINA ANTES | 1,28 | 0,14 | 1,49 | 0,15 |
| MELATONINA DESPUÉS | 1,03 | 0,08 | 1,23 | 0,16 |

IG: $p < 0,0001$ Melatonina antes y después vs sanos; Melatonina antes vs después $p = 0,033$

IP: $p < 0,0001$ Melatonina antes y después vs sanos; Melatonina antes vs después $p = 0,044$

Al ser evaluado el nivel de inserción, se encontraron diferencias significativas $p < 0,0001$ en los pacientes con periodontitis crónica antes y después de la MLT al ser comparado con los sujetos sanos. Con respecto a los pacientes con periodontitis crónica se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,018$) antes y después del tratamiento con MLT. El nivel de inserción obtenido en los sujetos sanos y los pacientes con periodontitis son los siguientes: sanos: $0,02 \text{ mm} \pm 0,01$; melatonina antes: $6,32 \text{ mm} \pm 0,70$; melatonina después: $4,73 \text{ mm} \pm 1,02$ (Tabla 2).

DETERMINACIÓN DE IL-17 EN FLUIDO CREVICULAR GINGIVAL DE PACIENTES CON PERIODONTITIS CRÓNICA Y SUJETOS SANOS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON MELATONINA.

Al evaluar la concentración de IL-17 (expresada en pg/mL) en los pacientes con periodontitis crónica, se evidenciaron diferencias significativas ($p < 0,0001$) en la producción de la citocina en los pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento con MLT con respecto a los sujetos sanos. Los valores obtenidos fueron los siguientes: sanos: $711,08 \pm 19,38$ melatonina antes: $428,38 \pm 27,01$ melatonina después: $332,30 \pm 17,17$. En referencia al tratamiento con MLT se observaron diferencias significativas ($p = 0,047$) antes y después del tratamiento (Figura 1).

PARAMETROS CLINICOS Y NIVELES DE IL-17 EN

PACIENTES CON PERIODONTITIS CRONICA.

Al correlacionar los parámetros clínicos IG, IP, NI y PS con los niveles IL-17 en fluido crevicular gingival de pacientes con periodontitis crónica tratados con MLT, no hubo correlación entre estos parámetros (Tabla 3).

DISCUSIÓN

En pacientes con periodontitis crónica, se ha observado una tendencia al aumento de IL-17 a nivel de fluido gingival crevicular (FGC), este aumento podría ser consecuencia del desarrollo de la respuesta inmunitaria a nivel local por la pérdida ósea²⁶. Por otra parte, estudios han demostrado que la MLT suprime fuertemente la producción de óxido nítrico (NO) y la producción de IL-6 inducida por lipopolisacáridos (LPS) de *Porphyromonas intermedia*, una de las principales causas de enfermedad periodontal inflamatoria, sugiriendo que la MLT podría tener un papel protector contra la enfermedad periodontal²⁷.

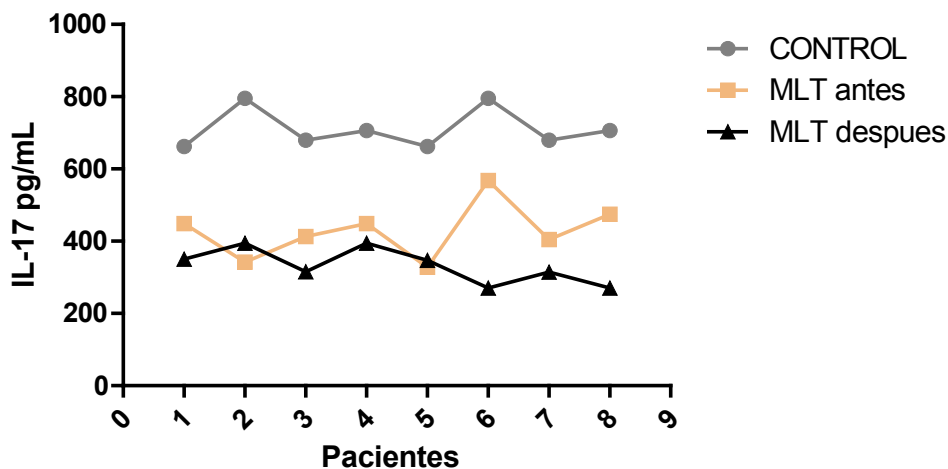
En relación a los parámetros clínicos estudiados (IG, IP, PS y NI), se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con periodontitis crónica y los sujetos sanos, encontrándose, éstos elevados en los pacientes afectados periodontalmente debido a que los mismos presentan mayor cantidad de irritantes locales, mayor pérdida de inserción clínica, así como bolsas periodontales más profundas lo que es un reflejo de la condición periodontal, estos

Tabla 2. Profundidad al sondaje y nivel de inserción de pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento con melatonina y sujetos sanos

| GRUPOS | Profundidad al Sondaje (PS) | | Nivel de inserción (NI) | |
|---------------------------|-----------------------------|------|-------------------------|------|
| | \bar{X} | SEM | \bar{X} | SEM |
| SANOS | 0,01 | 0,01 | 0,02 | 0,01 |
| MELATONINA ANTES | 5,65 | 0,73 | 6,32 | 0,70 |
| MELATONINA DESPUÉS | 3,91 | 1,06 | 4,73 | 1,02 |

PS: $p < 0,001$ Melatonina antes y después vs sanos; Melatonina antes vs después $p = 0,008$
NI: $p < 0,001$ Melatonina antes y después vs sanos; Melatonina antes vs después $p = 0,018$

Figura 1. Niveles de IL-17 en fluido crevicular gingival de sujetos sanos y pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento con melatonina



*p<0,001 MLT antes y después vs sanos

**p<0,001 MLT antes vs después

Fuente: Elaboración propia 2020

Tabla 3. Correlación entre parámetros clínicos y niveles de IL-17 en fluido crevicular gingival de pacientes con periodontitis crónica tratados con MLT

| Parámetros clínicos | Niveles de IL-17 | |
|---------------------|------------------|------|
| | r | P |
| IG | -0,44 | 0,27 |
| IP | -0,36 | 0,38 |
| PS | -0,60 | 0,11 |
| NI | -0,57 | 0,13 |

hallazgos son consistentes con estudios realizados por otros autores²⁸⁻³².

Así mismo al evaluar los parámetros clínicos, se observaron diferencias significativas del índice gingival, índice de placa, profundidad al sondaje y nivel de inserción antes y después del tratamiento con MLT en los pacientes con periodontitis crónica. Estos hallazgos son consistentes a los reportados en un estudio, donde hubo una disminución significativa del índice gingival, profundidad al sondaje y niveles salivales de RANKL en pacientes diabéticos con enfermedad periodontal tratados con aplicación tópica de MLT al 1%, una vez al día durante 20 días. El tratamiento con MLT se asoció con una mejoría

del índice gingival y de la profundidad al sondaje, disminución en las concentraciones salivales de RANKL y aumento de las concentraciones salivares de osteoprotegerina (OPG)³³.

En el presente estudio se demuestran altos niveles de IL-17 en fluido gingival crevicular de sujetos sanos, al ser comparados los niveles de esta citocina con los pacientes de periodontitis crónica tratados con MLT, lo que pudiese indicar que esta citocina tiene un papel importante en la regulación del sistema inmunitario. Estos hallazgos son similares a los reportados en un estudio previo donde se evidenciaron diferencias significativas, encontrándose niveles elevados de IL-17 en fluido crevicular gingival de sujetos sanos

en comparación con las pacientes con periodontitis crónica y periodontitis agresiva generalizada³⁴. En este sentido, se han reportado bajas concentraciones de IL-17 en fluido crevicular gingival en pacientes con periodontitis crónica generalizada comparado con el grupo control³⁵.

Así mismo en un estudio realizado en pacientes con periodontitis agresiva y periodontitis crónica se midió la IL-17 y IL-23 en muestras de fluido crevicular gingival encontrándose que la concentración de IL-17 era significativamente más alta en el grupo sano en comparación con el grupo con periodontitis³⁶. El descenso en los niveles de la IL-17 pudiera ser consecuencia del consumo de la citocina en el proceso de reabsorción ósea durante el desarrollo de la enfermedad periodontal.

En contraste, otra investigación reportó niveles significativamente elevados de IL-17 en fluido crevicular gingival en pacientes con periodontitis crónica y periodontitis agresiva en comparación con los sujetos sanos²⁹.

En base a lo anteriormente expuesto, es posible postular una serie de factores que podrían explicar las discrepancias en los niveles de IL-17 entre los diferentes trabajos, como son: 1. Sitios de muestreo de FCG con procesos inflamatorios inactivos 2. Bajo número de pacientes 3. IL-17 unida a su receptor sobre la membrana celular (IL-17R) 4. Degradación de IL-17 en el surco gingival por proteasas derivadas de las bacterias y de las células del hospedero 5. Posible existencia de IL-17R soluble, que haga un secuestro de la citocina 6. Diferencias en los niveles de sensibilidad de detección de los estuches comerciales utilizados 7. Respuesta heterogénea por variación racial entre las poblaciones estudiadas 8. Diferencias en los volúmenes de elución del FCG que afecten la concentración de la citocina³⁷.

Con respecto a los niveles de IL-17, se observó una disminución significativa en la concentración de la citocina después del tratamiento con MLT. Estos resultados son consistentes a los reportados en un estudio donde se encontró una disminución

significativa del índice gingival y profundidad al sondaje, concentraciones de IL-1 β , IL-6 y prostanglandina E-2 en fluido crevicular gingival de pacientes diabéticos con periodontitis crónica tratados con aplicación tópica de melatonina al 1% por 20 días³⁸. Así mismo en cultivo de células TCD4+ tratados con dosis de 10, 100 y 200 ng/mL de MLT, se observó una supresión en la expresión de IL-17A en presencia de altas concentraciones del fármaco³⁹. De igual manera en un estudio clínico doble ciego, 50 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con PC fueron asignados al azar a los grupos de tratamiento y control. Los grupos de tratamiento y control recibieron 6 mg de MLT o placebo (2 tabletas) una vez al día durante 8 semanas. En el grupo tratado con MLT se redujeron significativamente los niveles en suero de IL-6 y proteína c reactiva comparado con el grupo control⁴⁰.

Por otra parte, al relacionar los parámetros clínicos con los niveles de IL-17, no se encontró correlación entre las variables ensayadas, nuestros resultados coinciden con lo reportado en otro estudio donde no se observó correlación significativa en muestras de saliva⁴¹. Por el contrario, se ha descrito correlación entre los parámetros clínicos evaluados y los niveles de la IL-17⁴². Una posible explicación del porque en esta investigación no se encontró correlación entre las variables de estudio pudo deberse al tamaño de la muestra lo que representa una limitación.

Los resultados obtenidos sugieren que la melatonina ejerce efectos antiinflamatorios en la cavidad oral, mejorando los parámetros clínicos evaluados y modulando la respuesta inmunitaria en pacientes con periodontitis crónica al disminuir la concentración de la IL-17, citocina involucrada en el desarrollo y progresión de la enfermedad.

Referencias

1. Moreno S, Contreras A. Mecanismos moleculares implicados en la destrucción Ósea en la periodontitis. Revisión de la literatura. *Rev Clin. Periodoncia Implantol Rehabil Oral* 2013; 6(3): 142-147.
2. Armitage G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodonto* 1999; 4: 1-6
3. Demmer R, Papapanou Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2010; 53: 28-44.
4. Mendoza C, Arteag O, Gamonal J. Investigación Epidemiológica en Enfermedades Periodontales en América Latina. *Rev Chil Period Oseoint* 2006; 3(3):7-13.
5. Morón, A. Perfil epidemiológico bucal de las etnias venezolanas. Primer reporte nacional. *Ciencia Odontológica* 2008; 5 (3): 11.
6. Hunter C. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 521-531.
7. Herrera M, Martínez R, Zamora P, Sánchez H, Franco T, Guerrero V. Relación entre la expresión del receptor a IFN- γ y la angiogénesis en muestras de tejido gingival de pacientes con periodontitis crónica y agresiva. *Rev Mex Periodontol* 2013; 4: 106-113.
8. Rodríguez R, López E, Pérez M, Guerrero C. El rol del IFN- γ , IL-12, IL-18 y sus receptores en la periodontitis. *Rev Mex Periodontol* 2015; 6(1): 33-39.
9. Teng Y, Nguyen H, Gao X, Kong Y, Gorczynski R, Singh Ellen R y col Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. *J Clin Invest* 2000; 106 (6) 59-67.
10. Brzezinski A. Melatonin in Humans. *Can Dent Assoc* 1997; 66 (11): 594 - 7.
11. Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation. *Eur J Immunol* 2010; 40:616-9.
12. Cuzzocrea S, Zingarelli B, Gilad E, Hake P, Salzman AL, Szabó C. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *J Pineal Res* 1997; 23(2):106-116.
13. Costantino G, Cuzzocrea S, Mazzon E, Caputi AP. Protective effects of melatonin in zymosan-activated plasma-induced paw inflammation. *European J Pharmacol* 1998; 363(1):57-63.
14. Lin X, Mei G, Liu J, Li Y, Zuo D, Liu S y col. Therapeutic effects of melatonin on heatstroke-induced multiple organ dysfunction syndrome in rats. *J. Pineal Res* 2011; 50:436-444.
15. Chen C, Wang D, Reiter R, Yeh D. Oral melatonin attenuates lung inflammation and airway hyperreactivity induced by inhalation of aerosolized pancreatic fluid in rats. *J Pineal Res* 2011; 50:46-53.
16. Jaworek J, Szklarczyk J, Jaworek A, Nawrot Porabka K, Leja-Szpak A, Bonior, J y col. Protective effect of melatonin on acute pancreatitis. *Int J Inflam*, 2012; 1-8.
17. Ambriz M, Rocha H, Cruz S. Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sciences* 2009; 84:489.
18. Carrillo Vico A, Lardone P, Álvarez N, Rodríguez A, Guerrero J. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(4):8638-83
19. Wiebe B, Putnins E. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology. An Update. *J Can Dent Assoc* 2000; 66 (11): 594 - 7.
20. Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial, 1964.
21. Mosquera J, Peña K, Rincón J, Pedrañez A, Viera N. Chemotactic effect of melatonin on leukocytes. *J Pineal Res* 2007; 43:263-269.
22. Bonilla E, Castro F, Carrizo E, Prieto D, Rincón C, Asián T. Effectiveness of melatonin in tardive dyskinesia.

Invest Clin 2011; 52(3): 252 – 260.

23. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in pregnancy. Act Odont Scand 1963. 21:533-8.

24. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. Acta Odontol Scand 1964. 22:121-8. system of the American Academy of Periodontology.

25. Shaneen J, Leishman G, Seymour J, Ford P. Local and Systemic Inflammatory Responses to Experimentally Induced Gingivitis. Disease Markers 2013; 35 (5): 543–549.

26. Herane A, Chaparro A, Quintero A, Sanz A, Hernández M, Gaedechens D y col Expresión de citoquinas Th17 y su correlación con periodontopatógenos y el área periodontal inflamada en pacientes con periodontitis crónica. Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral 2013; 6(3): 109-113.

27. Choi J, Borrello M, Smith E, Cutler C, Sojar H, Zauderer M. Prior exposure of mice to *Fusobacterium nucleatum* modulates host response to *Porphyromonas gingivalis*. Oral Microbiol Immunol 2001; 16:338-44.

28. Gupta N, Gupta A, Khan S, Bansal N. Role of salivary matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in chronic periodontitis diagnosis. Front. Med 2015; 9(1):72-76.

29. Ruiz A, Herrera M, Zamora A, Meléndez J, Martínez V. Determinación de los niveles de IL-17 en el líquido crevicular gingival de pacientes con periodontitis crónica y agresiva. Rev Mex Periodontol 2014; (2):46-50.

30. Álvarez T, Barbosa M, Miranda P, Lazo J, Corzo B. Inflammation Biomarkers of Advanced Disease in Nongingival Tissues of Chronic Periodontitis Patients Mediators of Inflammation 2015; 1-10.

31. Ebersole J, Schuster J, Stevens J, Dawson D. Patterns of Salivary Analytes Provide Diagnostic Capacity for Distinguishing Chronic Adult Periodontitis from Health. J Clin Immunol 2013; 33:271-279.

32. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H. Salivary biomarkers of oral health – a cross-sectional study. J Clin Periodontol 2013; 40(2):140-7.

33. Cutando A, López A, Gómez R, Arias S, Vicente J. Effect of gingival application of melatonin on alkaline and acid phosphatase, osteopontin and osteocalcin in patients with diabetes and periodontal disease. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2013; 18 (4):657-63.

34. Shaker O, Ghallab N. IL-17 and IL-11 GCF Levels in Aggressive and Chronic Periodontitis Patients: Relation to PCR Bacterial Detection. Mediators Inflamm. 2012, 1-7.

35. Vernal R, Dutzan A, Chaparro J, Puente M, Valenzuela A, Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis J Clin Periodontol 2005; 32 (4): 383–389.

36. Rokhsareh S, Mandana S, Fatemeh D, Solmaz Akbari. Interleukin-17 and interleukin-23 levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic and aggressive periodontitis. Centr Eur J Immunol 2018; 43 (1): 76-80.

37. Isaza D, Tobón S, Martínez M. Inmunopatogénesis de la enfermedad periodontal y células Th17: ¿Continúa la controversia?. Av Periodon Implantol. 2016; 28, 3: 115-124.

38. Montero J, López N, Ferrera M, Valverde A. Changes in crevicular cytokines after application of melatonin in patients with periodontal disease. J Clin Exp Dent 2017; 9(9):1081-7.

39. Kuklina E, Glebezdina N, Nekrasova I. Role of Melatonin in the Regulation of Differentiation of T Cells Producing Interleukin-17 (Th17). Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2016; 160 (5):604-607.

40. Bazyar H, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, Abadi F, Ravanbakhsh M y col. The effects of melatonin supplementation in adjunct with non-surgical periodontal therapy on periodontal status, serum melatonin and inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Inflammopharmacology. 2019; 27(1):67-76.

41. Isaza D, Cardona N, Gavirria D, Martínez M, Castaño, M Association study between Salivary levels of

Ciencia Odontológica

Vol. 17 N° 1 (Enero-Junio 2020), pp. 50-51

interferón (IFN)-gamma,interleukin(IL)-17, IL-21,IL-22 with chronic periodontitis. Arch Oral Biol 2015; 60:91-99.

42. Azman R, Lappin D, MacPherson A, Riggio M, Robertson D. Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. Inflamm Res 2014; 63:1001-1012.