



*Niveles de Interleucina 6 en pacientes con periodontitis crónica tratados con melatonina*

*Levels of Interleukin 6 in patients with chronic periodontitis treated with melatonin*

*Níveis de interleucina 6 em pacientes com periodontite crônica tratados com melatonina*

Sirley Alcocer-Díaz<sup>I</sup>  
[sirleyalcocer\\_15@hotmail.com](mailto:sirleyalcocer_15@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-2878-2035>

Alejandra Morón-Medina<sup>III</sup>  
[alejandraisamm@gmail.com](mailto:alejandraisamm@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-1907-4723>

Nereida Valero-Cedeño<sup>II</sup>  
[valero.nereida@gmail.com](mailto:valero.nereida@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-4997-7168>

Ninoska Viera-Sirit<sup>IV</sup>  
[ninoskaviera@gmail.com](mailto:ninoskaviera@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-2994-9864>

**Correspondencia:** [sirleyalcocer\\_15@hotmail.com](mailto:sirleyalcocer_15@hotmail.com)

Ciencias de la salud  
Artículo de investigación

\***Recibido:** 30 de enero de 2020 \***Aceptado:** 27 de febrero de 2020 \* **Publicado:** 25 de marzo de 2020

- I. Docente en la Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador. Área de Biología Oral. Instituto de Investigaciones. Facultad de Odontología. Universidad del Zulia. Maracaibo. Zulia. Venezuela
- II. Docente en la Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador. Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette, Facultad de Medicina-Universidad del Zulia, Venezuela.
- III. Área de Biología Oral, Instituto de Investigaciones, Facultad de Odontología, Universidad del Zulia, Maracaibo, Zulia, Venezuela.
- IV. Área de Biología Oral. Instituto de Investigaciones, Facultad de Odontología, Universidad del Zulia, Maracaibo, Zulia, Venezuela.

## Resumen

La periodontitis crónica es una enfermedad infecciosa que causa daño tisular de las estructuras de soporte del diente, constituyéndose, en una de las causas más significativas de pérdida de piezas dentarias en adultos. El propósito de la presente investigación fue determinar los niveles de Interleucina-6 en pacientes con periodontitis crónica tratados con melatonina. La muestra estuvo conformada por 8 pacientes con periodontitis crónica tratados con 20 mg diarios de melatonina durante 5 días y 8 sujetos sanos. Para cuantificar los niveles de Interleucina-6 se tomaron muestras de fluido crevicular gingival antes y después del tratamiento con Melatonina, 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 Interleucina-6 fue determinada a través del ensayo inmunoenzimático indirecto. Se encontraron diferencias entre los parámetros clínicos y los niveles de Interleucina-6 en los pacientes con Periodontitis Crónica antes y después del tratamiento con Melatonina. En conclusión, la Melatonina tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras en pacientes con periodontitis crónica.

**Palabras clave:** Periodontitis crónica; melatonina; interleucina-6; fluido crevicular gingival.

## Abstract

Chronic periodontitis is an infectious disease that causes tissue damage of the support structures of the tooth, becoming one of the most significant causes of loss of teeth in adults. The purpose of the present investigation was to determine the levels of Interleukin-6 in patients with chronic periodontitis treated with melatonin. The sample consisted of 8 patients with chronic periodontitis treated with 20 mg daily of melatonin for 5 days and 8 healthy subjects. To quantify the levels of Interleukin-6, samples of gingival crevicular fluid were taken before and after treatment with Melatonin, in the same way the recording of clinical parameters was performed before and after treatment with the drug. In healthy subjects, sampling and recording of clinical parameters were performed in a single time. Interleukin-6 was determined through the indirect immunoenzymatic assay. Differences between clinical parameters and levels of Interleukin-6 were found in patients with Chronic Periodontitis before and after treatment with Melatonin. In conclusion, Melatonin has anti-inflammatory and immunomodulatory properties in patients with chronic periodontitis.

**Keywords:** Chronic periodontitis; melatonin; interleukin-6; gingival crevicular fluid.

## Resumo

A periodontite crônica é uma doença infecciosa que causa danos nos tecidos das estruturas de suporte do dente, tornando-se uma das causas mais significativas de perda de dentes em adultos. O objetivo da presente investigação foi determinar os níveis de interleucina-6 em pacientes com periodontite crônica tratados com melatonina. A amostra foi composta por 8 pacientes com periodontite crônica tratados com 20 mg diários de melatonina por 5 dias e 8 indivíduos saudáveis. Para quantificar os níveis de Interleucina-6, foram coletadas amostras do líquido gengival crevicular antes e após o tratamento com Melatonina, da mesma forma que os parâmetros clínicos foram registrados antes e após o tratamento com o medicamento. Em indivíduos saudáveis, a amostragem e o registro dos parâmetros clínicos foram realizados em um único momento. A interleucina-6 foi determinada através do ensaio imunoenzimático indireto. Foram encontradas diferenças entre os parâmetros clínicos e os níveis de interleucina-6 em pacientes com periodontite crônica antes e após o tratamento com melatonina. Em conclusão, a melatonina possui propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras em pacientes com periodontite crônica.

**Palavras-chave:** Periodontite crônica; melatonina; interleucina-6; líquido crevicular gengival.

## Introducción

La enfermedad periodontal para Herrera, Guerrero y Martínez (2013) es un proceso infeccioso crónico, que afecta aproximadamente a un 70% de la población mundial adulta, estas consideraciones parten de datos arrojados por la Organización Mundial de la Salud, según la cual la gingivitis y la periodontitis representan un problema de salud pública en países industrializados y cada vez más en el mundo en desarrollo, disminuyendo la calidad de vida de quienes las sufren. La periodontitis crónica (en adelante PC) es una enfermedad infecciosa, que causa daño tisular de las estructuras de soporte del diente, siendo así, una de las causas más significativas de pérdida de piezas dentarias en adultos. En este mismo orden de ideas, autores como Flemmig (1999) señalan que clínicamente la periodontitis crónica se caracteriza por la pérdida de inserción y de hueso alveolar, bolsas periodontales e inflamación gingival. Esta patología es más prevalente en adultos pero puede presentarse en niños. Es importante considerar que en cada pieza dentaria existe un biofilm bacteriano que guarda una estrecha relación con los tejidos periodontales, siendo según

numerosas investigaciones científicas uno de los factores etiológicos más relevantes de esta enfermedad (Herane, Chaparro, Quintero y col., 2013, p.109).

En Latinoamérica, según una investigación realizada por Mendoza, Arteaga y Gamonal (2006) 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 graves. En este contexto Venezuela no escapa a este problema de salud pública, encontrándose en dos estudios realizados en el país: Estudio para la Planificación Integral de la Odontología y el Proyecto Venezuela, que los índices de salud bucal no se han modificado en los últimos años; en cuanto a la enfermedad periodontal expresada en el índice de placa, Herrera, Guerrero y Martínez (2013) encontraron que sus valores se hacen mayores en los estratos de menor recurso, descubriendo, además, que hay cifras elevadas de dientes no aplicables para el examen, es decir extraídas, lo que demuestra la poca existencia de atención odontológica preventiva por parte de los pacientes y que la prevalencia de la enfermedad periodontal es cada vez mayor en este país.

En relación a la incidencia y progresión de la enfermedad periodontal, Herane, Chaparro, Quintero y col. (2013, p.109) señalan que depende de una compleja interacción entre las bacterias periodonto patógenas y las células del sistema inmunitario del huésped. Estas interacciones están mediadas por citocinas y quimiocinas producidas tanto por el huésped como por células presentes en el sitio de la inflamación. Con respecto a la progresión de la enfermedad, autores como Rodella, Brunamonti, Buffolli y col. (2011, p. 107) han descrito dos importantes factores interrelacionados: 1) La activación del sistema inmunitario y el aumento de mediadores inflamatorios tales como Interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleucina 6 (IL-6) y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ .) 2), así como la producción de radicales de oxígeno y sus metabolitos relacionados.

La literatura consultada ha mencionado la existencia de una sustancia denominada melatonina producida por la glándula pineal (epífisis). Esta hormona (5-acetil-nmethoxytryptamina) que puede ser sintetizada por plantas, invertebrados y vertebrados, produce una gran variedad de efectos beneficiosos dentro de las células y organismos, incluida la cavidad oral. Según Castro, Gamboa y García (2015) Una vez liberada en el sistema circulatorio, esta hormona se difunde en la saliva a través de las glándulas salivares. En estudios realizados en pacientes diabéticos con periodontitis crónica se ha reportado una disminución significativa en las concentraciones de IL-

1 $\beta$ , IL-6 y prostaglandina E-2 en fluido crevicular gingival, tratados con aplicación tópica de melatonina al 1% por 20 días (Azman, Lappin, MacPherson y col. ,2014, p. 1001).

Partiendo de las ideas anteriores, el objetivo de este estudio fue determinar los niveles de IL-6 en pacientes con periodontitis crónica tratados con melatonina.

### **Materiales y métodos**

Para alcanzar los objetivos propuestos, se llevó a cabo una investigación explicativa con diseño experimental retrospectivo. La población estuvo conformada por un total de 60 pacientes atendidos durante un periodo de 2 años; para su selección se tomó en cuenta criterios de inclusión, quedando conformado el estudio por 8 pacientes con Periodontitis Crónica con edades comprendidas entre los 25 a 60 años de edad, sin distingo de sexo, que acudieron al Centro de Atención Integral del adulto de la Facultad de Odontología/LUZ (CIA).

Como criterios de inclusión se consideraron: pacientes con Periodontitis Crónica según los criterios de la Academia Americana de Periodontología: 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) (8).

Como criterio de exclusión se consideraron: sujetos con formas agresivas de enfermedad periodontal, con diabetes, embarazo, VIH, desordenes óseos, necesidades de profilaxis antibiótica previa, hábito tabáquico y alcoholismo, pacientes que tomaran drogas que afectan el metabolismo, esteroides, anticonceptivos, antiinflamatorios y aquellos que recibieron tratamiento periodontal en los últimos 6 meses. Sujetos que presentaron condiciones orales inadecuadas: caries activas, procesos periodontales severos o alguna otra lesión en mucosa bucal. Sujetos con ciertas condiciones sistémicas (hipertensión, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, vitíligo, psoriasis, lupus eritematoso, sistémico).

Grupo control: estuvo constituido por 8 adultos periodontal y sistémicamente sanos, con edades comprendidas entre los 25 a 60 años de edad, que asistieron al CIA.

Aspectos Bioéticos: 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 (principios de confidencialidad y beneficencia), demostrando su

colaboración voluntaria en el estudio, siguiendo los criterios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Manzini:2000).

Para llevar a cabo la recolección de la información se llevaron a cabo varios procedimientos:

Evaluación clínica: la evaluación clínica fue realizada por un periodoncista, debidamente entrenado y calibrado en la detección de signos y síntomas de la periodontitis. A cada paciente con Periodontitis Crónica se les realizaron 2 evaluaciones clínicas, una antes de recibir la MLT y la segunda al sexto día de haber culminado el tratamiento. A los sujetos sanos se les realizó una sola evaluación clínica. 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 Williams. Los parámetros clínicos utilizados para el diagnóstico de la enfermedad periodontal fueron los siguientes:

Índice gingival (IG): se registró de acuerdo al índice de Loe y Silness (Loe y Silness: 1963), este índice se presenta como un índice que permite abordar el estado gingival con mucho detalle, por lo que su uso tal como lo describieron sus autores o bien con ligeras modificaciones, se ha generalizado en diferentes estudios clínicos y epidemiológicos. Para la evaluación del IG se toman 6 dientes índices (16, 26, 36, 31, 41, 46), evaluando 4 puntos de la encía (vestibular: papila distal, medio y mesial / lingual: margen medio), considerando los diferentes grados gingivales (Tabla 1). Para determinar el IG por persona, es necesario cuantificar el IG por diente que se realiza sumando las calificaciones en torno a cada diente, divididas entre cuatro. La puntuación IG para el paciente estará dada entonces por la suma de las calificaciones de cada diente dividida entre seis, que fue la cantidad de órganos dentarios evaluados.

Tabla 1. Índice Gingival de Løe y Silness en pacientes con periodontitis crónica tratados con melatonina

<b>Grado</b>	<b>Estado de la encía</b>
0	Encía normal.
1	Inflamación ligera, leve cambio de color, edema tenue; no hay hemorragia al sondaje.
2	Inflamación moderada, enrojecimiento, edema y brillantes; hemorragia al sondaje.
3	Inflamación intensa, enrojecimiento y edema marcado, ulceraciones; tendencia a hemorragia espontánea.

Fuente: Løe y Silness. (1964) Elaboración propia

El IG por persona se corresponderá con el grado de gingivitis y característica en cuanto a la cantidad de encía afectada, calidad, severidad y localización y la puntuación va desde 0 a 3 (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Grado de severidad según el índice gingival por persona

<b>IG x persona</b>	<b>Grado de Gingivitis</b>	<b>Característica de la encía</b>
0	Normal	Encía sana
0.1-1.0	Leve	Cambio de color y pequeños cambios de textura
1.1-2.0	Moderado	Brillo moderado, enrojecimiento, edema e hipertrofia. Sangrado a la presión.
2.1-3	Grave	Gran enrojecimiento e hipertrofia, sangrado espontaneo y ulceración

Fuente: Løe y Silness.(1964) Elaboración propia

Índice de placa (IP): para la valoración de la higiene bucal se utilizó el Índice de Placa (IP) de Silness y Løe (1964), este índice permite evaluar el grado de higiene siendo el único que valora el grosor de la placa dental. Aunque los autores permiten la utilización de reveladores de placa o visualización directa de la misma, actualmente no se utilizan colorantes y se determina pasando un explorador sobre la superficie dentaria después de que esta haya sido secada con jeringa de aire durante 20 segundos. Este índice valora los mismos dientes y unidades de calificación para el IG, dado que fue creado como elemento equiparable al IG. De los mismos autores. Los criterios para el IP, se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Índice de Placa de Silness y Løe(1964)

<b>Grado</b>	<b>Índice de higiene bucal</b>
0	No hay placa en la zona gingival
1	La película de placa adherida se reconocerá al recorrer la superficie dentaria con el explorador.
2	La acumulación de depósitos blandos se observa a simple vista
3	Abundante materia Alba.

Fuente.: Løe y Silness.(1964) Elaboración propia

La puntuación del IP por diente y por persona se estableció de la misma forma que para el IG. Estas puntuaciones se corresponderán con el grado de placa bajo los siguientes términos (ver Tabla 4):

Tabla 4. Grado de severidad según el índice de placa por persona.

<b>IP x persona</b>	<b>Grado de placa</b>
0.1-1.0	Ligero
1.1-2.0	Moderado
2.1-3	Severo

Fuente.: Løe y Silness.(1964) Elaboración propia

Estado de los tejidos de soporte dentario: fue evaluado mediante la medición de la profundidad del surco gingival (PS), 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 y el nivel de inserción (NI), el cual fue tomado desde la unión cemento-esmalte hasta el fondo de la bolsa.

Evaluación radiográfica: a cada paciente se les realizó una serie de radiografías periapicales, con el fin determinar el nivel óseo y evaluar la cresta alveolar con relación a la unión cemento-esmalte de los dientes adyacentes y presencia o ausencia de lámina dura.

Recolección de muestra de fluido crevicular gingival (FCG): para el momento de la recolección de las muestras, los pacientes no debieron ingerir alimentos una hora antes. Para el examen se realizó aislamiento relativo del sector con rollos de algodón; se removió con torundas 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 FCG, la

primera fue antes de tomar el tratamiento con melatonina y la segunda al 6to día de haber culminado el tratamiento. Luego, las puntas de papel fueron colocadas en un tubo estéril que contenía 180 $\mu$ L de solución buffer (10 mmHg de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y NaCl 150 mM, a pH=7,2) (11). Posterior a la recolección de las muestras éstas fueron centrifugadas y almacenadas a -80°C hasta su procesamiento. Las tiras visiblemente contaminadas por sangre fueron descartadas y se realizó la toma de otra muestra.

Tratamiento con melatonina (MLT): los pacientes con PC fueron tratados con 20 mg de MLT pura encapsulada (12,13) esta dosis fue utilizada tomando en consideración estudios previos, en donde se encontró un efecto inmunomodulador o protector de la hormona. Cada paciente recibió instrucciones acerca de cómo tomar el medicamento, la cual fue: 1 vez al día antes de dormir aproximadamente a las 9:00 pm para potenciar el ciclo natural de síntesis de la MLT durante 5 días. Para el sexto día los pacientes fueron citados para tomar la segunda muestra de FCG.

Determinación de Interleucina-6: se determinó a través del ensayo inmunoenzimático indirecto, para lo cual se utilizó un kit comercial (Thermo SCIENTIFIC) con una concentración mínima detectable de 1pg/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.

Ahora bien, para la recolección de la información: se aplicó un instrumento de recolección de datos creado para el estudio, donde se tomaron en cuenta aspectos demográficos y clínicos, incluyendo los grados de severidad del índice gingival y de placa por persona (Tabla 2 y Tabla 4). El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Graph Pad InStat versión 3.05 y Graph Pad prism 5.0 para la representación gráfica de los datos. La comparación entre los grupos se realizó mediante la prueba T de Student y 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  $\pm$  Desviación Estándar.

## **Resultados y Discusión**

El tejido periodontal es destruido en el curso de la periodontitis por respuestas inmunológicas desproporcionadas a un agente de activación tal como la placa bacteriana. Las células fagocíticas, como neutrófilos y macrófagos, migran al sitio de inflamación, generando radicales libres trayendo como consecuencia el daño del tejido gingival. La peroxidación lipídica es un factor principal en la inducción y progresión de la periodontitis crónica, las especies reactivas de oxígeno (ROS) son

capturadas por la MLT y sus metabolitos en el área inflamada reduciendo el grado de daño tisular, además, la MLT promueve la actividad de los fibroblastos y la regeneración ósea, promoviendo la diferenciación de los osteoblastos y la formación de hueso (Murat, Seda, Hom-Lay y col, 2012, p., 14).

Los resultados del análisis del Índice gingival e Índice de placa de sujetos sanos y pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento con melatonina: en relación al estado de higiene bucal de los pacientes con periodontitis crónica antes de recibir el tratamiento con MLT presentaron un IG de  $1,28 \pm 0,41$ , ubicándose en el grado moderado de severidad; para la segunda evaluación después de haber recibido el tratamiento, se evidenció una media de  $1,03 \pm 0,24$ , ubicándose en grado ligero ( $p=0,033$ ).

Al evaluar el índice de placa en los pacientes antes del tratamiento con MLT, se encontró un grado moderado de severidad, con un valor de  $1,49 \pm 0,45$  y para la segunda evaluación se observó una media de  $1,23 \pm 0,47$  manteniéndose en el grado moderado, pero, al comparar ambas evaluaciones se evidenció una diferencia estadísticamente significativa con una  $p= 0,044$ . En cuanto a los sujetos sanos se encontraron diferencias ( $p<0,0001$ ) en ambos parámetros clínicos al compararlos con el grupo con periodontitis crónica (Ilustración n° 1).

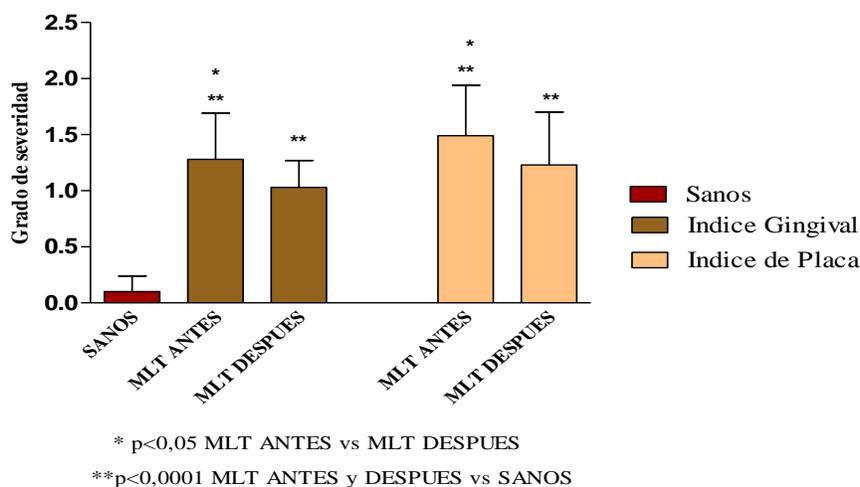
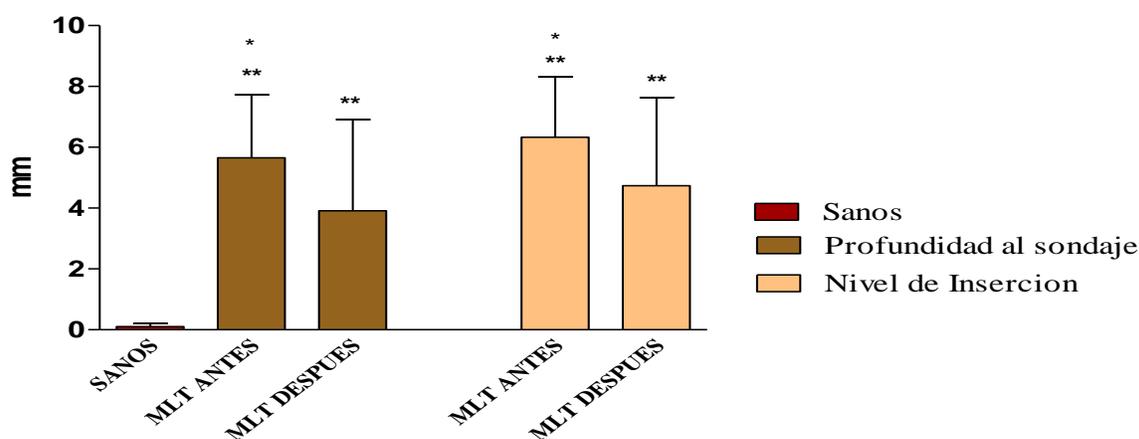


Ilustración 1 Índice gingival e Índice de placa en sujetos sanos y pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento con melatonina Fuente: Datos arrojados por el instrumento de recolección de datos. Elaboración propia

Los datos representan  $\pm$  DE. La significancia estadística fue determinada con la prueba de t de Student. Leyenda: MLT (Melatonina)

Al analizar la profundidad al sondaje y nivel de inserción de sujetos sanos y pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento con melatonina se observó una diferencia estadística ( $p=0,008$ ) al comparar el antes y después de recibir la MLT, encontrándose bolsas periodontales de  $5,65\text{mm} \pm 2,08\text{mm}$  y  $3,91\text{mm} \pm 3,00\text{mm}$  respectivamente. En referencia al nivel de inserción se encontró una media de  $6,33\text{mm} \pm 1,99$  mm antes de recibir la MLT y  $4,74\text{mm} \pm 2,90$  mm después de recibir el tratamiento, observándose un nivel de significancia de  $p=0,018$  al comparar ambas evaluaciones. Por otro lado, se evidenciaron diferencias ( $p<0,0001$ ) entre los sujetos sanos y los pacientes con periodontitis crónica tratados con MLT (Ilustración n° 2).

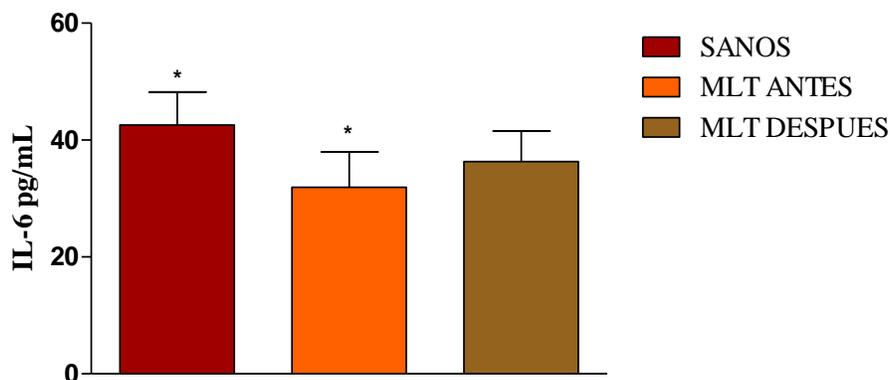


\* $p<0,05$  MLT ANTES vs MLT DESPUES  
 \*\* $p<0,0001$  MLT ANTES y DESPUES vs SANOS

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

Los datos representan  $\pm$  DE. La significancia estadística fue determinada con la prueba de t de Student. Leyenda: Melatonina (MLT), mm (milímetros).

En relación a los Niveles de IL-6 en sujetos sanos y pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento con melatonina se encontró que con respecto a los niveles de IL-6 en las muestras de fluido crevicular gingival de los pacientes con periodontitis crónica, se observaron diferencias estadísticas ( $p=0,046$ ) después del tratamiento con MLT. También se encontraron diferencias en los niveles de la citocina entre los sujetos sanos ( $p<0,05$ ) y los pacientes con periodontitis crónica. Los valores obtenidos para IL-6 en pacientes y grupo control, fueron los siguientes: sanos:  $42,58 \pm 5,63$  pg/mL; pacientes con PC antes:  $31,94 \pm 6,05$  pg/mL; después:  $36,35 \pm 5,19$  pg/mL (Ver ilustración n° 3).



\*p<0,05 SANOS vs MLT ANTES y DESPUES

\*p<0,05 MLT ANTES vs MLT DESPUES

Ilustración 3 Niveles de IL-6 en sujetos sanos y pacientes con periodontitis crónica antes y después del tratamiento con melatonina.

Leyenda: MLT (Melatonina), IL-6 (Interleucina-6). pg (picogramos), mL(mililitros).

Correlación entre los niveles de IL-6 y los parámetros clínicos en pacientes con periodontitis crónica tratados con melatonina: no se encontró correlación entre los parámetros clínicos evaluados (IG, IP, PS y NI) con los niveles IL-6 en fluido crevicular gingival de pacientes con periodontitis crónica después del tratamiento con MLT (Tabla nº 5). La significancia estadística fue determinada con la prueba de t de Student.

**Tabla. 5.** Correlación entre los niveles de IL-6 y los parámetros clínicos en pacientes con periodontitis crónica tratados con melatonina.

Parámetros Clínicos	IL-6 pg/mL
<b>IG</b>	r= 0,054, p>0.05
<b>IP</b>	r= -0,275, p>0.05
<b>PS</b>	r= -0,495, p>0.05
<b>NI</b>	r= -0,320, p>0.05

Fuente: Información suministrada a través del instrumento de recolección de datos. Elaboración propia

En el presente estudio, se encontró una disminución de todos los parámetros clínicos evaluados (IG, IP, PS y NI) en los pacientes con periodontitis crónica después del tratamiento con MLT. Estos hallazgos son consistentes a los reportados en estudios previos, donde hubo una disminución del IG, PS 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 (Cutando, López y

Gómez y col :2013 y Cutando, López y Gómez y col :2014). Por otro lado, se observaron diferencias en los parámetros clínicos antes mencionados de los pacientes con periodontitis crónica al compararlos con los sujetos sanos, estos resultados concuerdan con estudios realizados por otros autores (Gupta, Gupta, Khan y col., 2015) y Rathnayake, Akerman, Klinge y col., 2013)

Con respecto a la concentración de la IL-6 se observó aumento en la producción de la citocina después del tratamiento con MLT. Estos resultados coinciden con lo encontrado en otro estudio, donde la MLT aumento la presentación antigénica por macrófagos esplénicos a las células T cooperadoras e incremento la producción de citocinas como interleucinas 2,6 12 (IL-2, IL-6, IL-12) e interferón gamma (IFN $\gamma$ ) (Matheus, Mendoza, Mesonero y col., 2012). Por el contrario se encontró disminución en la concentración de la IL-6, Interleucina-1 $\beta$  y prostaglandina E2 en muestras de fluido crevicular gingival en pacientes diabéticos con periodontitis crónica después del tratamiento tópico con una crema de MLT al 1% aplicada durante 20 días (Montero, López y, Ferrera y col., 2017). Así mismo, se ha reportado disminución en la concentración de la IL-6 y proteína C reactiva (PCR) en muestras de suero, en pacientes con periodontitis crónica y diabetes mellitus tipo II después del tratamiento con 6 mg de MLT por vía oral durante un tiempo de 8 semanas (Bazyar, Gholinezhad, Moradi y col., 2019 ).

En relación a los sujetos sanos, se encontraron niveles altos de la IL-6 en fluido crevicular gingival comparado con el grupo con periodontitis crónica. Estos resultados difieren de lo reportado en un estudio donde se encontró mayor concentración de la IL-6 en muestras de suero en los pacientes con periodontitis crónica y diabetes mellitus con respecto a los sujetos sanos (Cutando, Montero, Gómez y col. 2015). Esta discrepancia entre estos resultados y lo reportado en el estudio de Cutando y col., pudiera deberse a que la IL-6 es una citocina pluripotencial ya que tiene acciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, inhibiendo la secreción de citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  y la IL-1 y junto con el aumento en la producción del cortisol, ayuda a controlar la respuesta inflamatoria. También induce la liberación del antagonista del receptor de la IL-1 y del receptor soluble del TNF- $\alpha$  (Público, Vásquez, González y col. 2011)

Aunque después del tratamiento con MLT, disminuyeron los parámetros clínicos evaluados, no se evidenció correlación con los niveles de la citocina. Estos hallazgos difieren con lo reportado por Montero, López, Ferrera y col. (2017), quienes encontraron correlación entre el índice gingival y la profundidad al sondaje con los niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6 y PGE2 en fluido crevicular gingival en pacientes con periodontitis crónica y diabetes mellitus. De igual manera, se ha encontrado

correlación entre los parámetros antes mencionados y los niveles de  $TNF\alpha$ , IL-6 y PCR en muestras de suero de pacientes con periodontitis y diabetes (Cutando, Montero, Gómez y col. 2015). Esta disparidad pudiera deberse a que la MLT fue utilizada en ambos estudios por vía tópica (crema de MLT) y por un tiempo más prolongado (20 días) y en nuestro estudio fue administrada por vía oral durante 5 días.

Los hallazgos encontrados en este estudio sugieren que la MLT, tiene propiedades antiinflamatorias disminuyendo los parámetros clínicos e Inmunoreguladoras aumentando los niveles de la IL-6 en fluido crevicular gingival, por lo tanto, el uso de este fármaco sería beneficioso en pacientes con periodontitis crónica utilizándolo como un medicamento antiinflamatorio o complementario al tratamiento periodontal quirúrgico y no quirúrgico y como una estrategia avanzada para fortalecer la salud oral.

### Referencias

1. Azman R, Lappin D, MacPherson A, Riggio M, Robertson D. (2014) Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflamm. Res.*; 63:1001-1012.
2. Bazyar H, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, Abadi F, Ravanbakhsh M, et al. (2019); 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*. 27(1):67-76.
3. 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.
4. Castro C, Villamil J, Gamboa F, García D. (2015) Actividad antimicrobiana de la melatonina y su impacto en la odontología. *Universitas Odontologica.*; 33(71): 53-58.
5. Cutando A, López A, Gomez D, Vicente J, Reiter R, Fernández M. (2014) Effect of topical application of melatonin to the gingival on salivary osteoprotegerin, RANKL, and melatonin levels in patients with diabetes and periodontal disease. *Odontology.*; 102(2):290–296.

6. Cutando A, López A, Gómez R, Arias S, Vicente J. (2013)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.*; 18 (4):657-663.
7. Cutando A, Montero J, Gómez D, Ferrera M, López A. (2015)Effect of topical application of melatonin on serum levels of Creactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in patients with type 1 or type 2 diabetes and periodontal disease. *J Clin Exp Dent.*; 7(5):628-633.
8. Flemmig T. (1999) Periodontitis. *Annals of Periodontology/The American Academy of Periodontology*; 4 (1): 32-38.
9. Gupta N, Gupta A, Khan S, Bansal N. (2015) Role of salivary matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in chronic periodontitis diagnosis. *Front. Med*; 9(1):72-76.
10. Herane A, Chaparro A, Quintero A, Sanz A, Hernández M, Gaedechens D, et al. (2013) 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.*; 6(3): 109-113.
11. Herrera M, Guerrero C, Martínez V(2013) . Participación de la IL-17 en la periodontitis crónica y agresiva. *Rev Mex Periodontol.*; 4 (2): 73-77.
12. Loe H, Silness J. (1963) Periodontal Disease in pregnancy. *Act Odont Scand.*; 21:533-538.
13. Manzini J. (2000) Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica*; 6 (2):1-14.
14. Matheus N, Mendoza C, Mesonero J, Alcalde A.( 2012)La melatonina un potente inmunomodulador. *Revista del Colegio de Médicos Veterinarios del Estado Zulia.*;2(1):1-19.
15. Mendoza C, Arteag O, Gamonal J. (2006) Investigación Epidemiológica en Enfermedades Periodontales en América Latina. *Rev Chil Period Oseoint.*; 3(3):7-13.
16. Montero J, López N, Ferrera M, López A. (2017)Changes in crevicular cytokines after application of melatonin in patients with periodontal disease. *J Clin Exp Dent.*; 9(9):1081-1087.

17. Mosquera J, Peña K, Rincón J, Pedrañez A, Viera N. Chemotactic effect of melatonin on leukocytes. *J Pineal Res.* 2007; 43:263–269.
18. Murat I, Seda C, Hom-Lay W, Korman K. (2012) Melatonin and Oral Cavity. *J Periodont Res:* (22): 192-204.
19. Público S, Vásquez, G. González L (2011) . Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico.; *Iatreia* 24 (2): 157-166.
20. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H. (2013)Salivary biomarkers of oral health a cross-sectional study. *J Clin Periodontol.*; 40(2):140-7.
21. Rodella L, Brunamonti P, Bufolli B, Merigo D, Labanca M. (2011).Inflammatory mediators and oxidative stress in periodontal disease. *Nova Science Publishers.*; 107-120.
22. Shaneen J, Leishman G, Seymour J, Ford P. Local and Systemic Inflammatory Responses to Experimentally Induced Gingivitis. *Disease Markers.* 2013; 35 (5): 543–549.
23. Silness J, Loe H. 1964. Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontol Scand.* 22:121-8.
24. Wiebe C, Putnins E. (2000) The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology-an update. *J Can Dent Assoc.*; 66(11):594-597.

## References

1. Azman R, Lappin D, MacPherson A, Riggio M, Robertson D. (2014) Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *In fl amm. Beef.*; 63: 1001-1012.
2. Bazyar H, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, Abadi F, Ravanbakhsh M, et al. (2019); 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* 27 (1): 67-76.
3. Bonilla E, Castro F, Carrizo E, Prieto D, Rincon C, Asián T. Effectiveness of melatonin in tardive dyskinesia. *Invest Clin.* 2011; 52 (3): 252-260.

4. Castro C, Villamil J, Gamboa F, García D. (2015) Antimicrobial activity of melatonin and its impact on dentistry. *Universitas Odontologica* .; 33 (71): 53-58.
5. Cutando A, López A, Gomez D, Vicente J, Reiter R, Fernández M. (2014) Effect of topical application of melatonin to the gingival on salivary osteoprotegerin, RANKL, and melatonin levels in patients with diabetes and periodontal disease. *Odontology* .; 102 (2): 290-296.
6. Cutando A, López A, Gómez R, Arias S, Vicente J. (2013) 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* .; 18 (4): 657-663.
7. Cutando A, Montero J, Gómez D, Ferrera M, López A. (2015) Effect of topical application of melatonin on serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor alpha-factor necrosis (TNF- $\alpha$ ) in patients with type 1 or type 2 diabetes and periodontal disease. *J Clin Exp Dent* .; 7 (5): 628-633.
8. Flemmig T. (1999) Periodontitis. *Annals of Periodontology / The American Academy of Periodontology*; 4 (1): 32-38.
9. Gupta N, Gupta A, Khan S, Bansal N. (2015) Role of salivary matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in chronic periodontitis diagnosis. *Front. Med*; 9 (1): 72-76.
10. Herane A, Chaparro A, Quintero A, Sanz A, Hernández M, Gaedeche D, et al. (2013) Th17 cytokine expression and its correlation with periodontopathogens and the inflamed periodontal area in patients with chronic periodontitis. *Rev. Clin. Implantol Periodontics. Rehabilitation Oral.*; 6 (3): 109-113.
11. Herrera M, Guerrero C, Martínez V (2013). Participation of IL-17 in chronic and aggressive periodontitis. *Rev Mex Periodontol* .; 4 (2): 73-77.
12. Loe H, Silness J. (1963) Periodontal Disease in pregnancy. *Act Odont Scand* .; 21: 533-538.
13. Manzini J. (2000) Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research on human subjects. *Bioethica Act*; 6 (2): 1-14.
14. Matheus N, Mendoza C, Mesonero J, Mayor A. (2012) Melatonin a potent immunomodulator. *Journal of the College of Veterinary Doctors of the State Zulia.*; 2 (1): 1-19.
15. Mendoza C, Arteag O, Gamonal J. (2006) Epidemiological Research in Periodontal Diseases in Latin America. *Rev Chil Period Oseoint* .; 3 (3): 7-13.

16. Montero J, López N, Ferrera M, López A. (2017) Changes in crevicular cytokines after application of melatonin in patients with periodontal disease. *J Clin Exp Dent* .; 9 (9): 1081-1087.
17. Mosquera J, Peña K, Rincón J, Pedrañez A, Viera N. Chemotactic effect of melatonin on leukocytes. *J Pineal Res.* 2007; 43: 263-269.
18. Murat I, Silk C, Hom-Lay W, Korman K. (2012) Melatonin and Oral Cavity. *J Periodont Res:* (22): 192-204.
19. Public S, Vásquez, G. González L (2011). Interleukin-6: friend or foe? Basis for understanding its usefulness as a therapeutic objective .; *Iatreia* 24 (2): 157-166.
20. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H. (2013) Salivary biomarkers of oral health a cross-sectional study. *J Clin Periodontol* .; 40 (2): 140-7.
21. Rodella L, Brunamonti P, Bufolli B, Merigo D, Labanca M. (2011). Inflammatory mediators and oxidative stress in periodontal disease. *Nova Science Publishers* .; 107-120.
22. Shaneen J, Leishman G, Seymour J, Ford P. Local and Systemic Inflammatory Responses to Experimentally Induced Gingivitis. *Disease Markers* 2013; 35 (5): 543-549.
23. Silness J, Loe H. 1964. Periodontal disease in pregnancy. *Odontol Scand Act.* 22: 121-8.
24. Wiebe C, Putnins E. (2000) The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology-an update. *J Can Dent Assoc* .; 66 (11): 594-597.

## Referências

1. . Azman R, Lappin D, MacPherson A, Riggio M, Robertson D. (2014) Associações clínicas entre citocinas da família IL-17 e periodontite e potenciais papéis diferenciais para IL-17A e IL-17E na imunidade periodontal. In *fl amma. Res.*; 63: 1001-1012.
2. Bazyar H, Gholinezhad H, Moradi L, Salehi P, Abadi F, Ravanbakhsh M, et al. (2019); Os efeitos da suplementação de melatonina em conjunto com a terapia periodontal não cirúrgica no status periodontal, melatonina sérica e marcadores inflamatórios em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com periodontite crônica: um estudo duplo-cego, controlado por placebo. *Inflammofarmacologia* 27 (1): 67-76.
3. Bonilla E, Castro F, Carrizo E, Prieto D, Rincon C, Asián T. Eficácia da melatonina na discinesia tardia. *Invest Clin.* 2011; 52 (3): 252-260.

4. Castro C, Villamil J, Gamboa F, García D. (2015) Atividade antimicrobiana da melatonina e seu impacto na odontologia. *Universitas Odontologica*. 33 (71): 53-58.
  5. Cutando A, López A, Gomez D, Vicente J, Reiter R, Fernández M. (2014) Efeito da aplicação tópica de melatonina no gengival nos níveis de osteoprotegerina salivar, RANKL e melatonina em pacientes com diabetes e doença periodontal. *Odontologia*. 102 (2): 290-296.
  6. Cutando A, López A, Gómez R, Arias S, Vicente J. (2013) Efeito da aplicação gengival de melatonina na fosfatase alcalina e ácida, osteopontina e osteocalcina em pacientes com diabetes e doença periodontal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*; 18 (4): 657-663.
  7. Cutando A, Montero J, Gómez D, Ferrera M, López A. (2015) Efeito da aplicação tópica de melatonina nos níveis séricos de proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e tumor necrose de fator alfa (TNF- $\alpha$ ) em pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2 e doença periodontal. *J Clin Exp Dent.*; 7 (5): 628-633.
  8. Flemmig T. (1999) Periodontite. *Annals of Periodontology / Academia Americana de Periodontologia*; 4 (1): 32-38.
  9. Gupta N, Gupta A, Khan S, Bansal N. (2015) Papel da matriz salivar metaloproteinase-8 (MMP-8) no diagnóstico de periodontite crônica. *Frente. Med*; 9 (1): 72-76.
  10. Herane A, Chaparro A, Quintero A, Sanz A, Hernández M, Gaedeche D, et al. (2013) Th17 expressão de citocinas e sua correlação com periodontopatógenos e a área periodontal inflamada em pacientes com periodontite crônica. *Rev. Clin. Periodontia de Implantol. Reabilitação Oral.*; 6 (3): 109-113.
- Herrera M, Guerrero C, Martínez V (2013). Participação da IL-17 na periodontite crônica e agressiva. *Rev Mex Periodontol.*; 4 (2): 73-77.
12. Loe H, Silness J. (1963) Doença Periodontal na gravidez. *Lei Odont Scand*. 21: 533-538.
  13. Manzini J. (2000) Declaração de Helsinque: princípios éticos para a pesquisa médica em seres humanos. *Lei de Bioética*; 6 (2): 1-14.
  14. Matheus N, Mendoza C, Mesonero J, prefeito A. (2012) Melatonina, um potente imunomodulador. *Jornal da Faculdade de Médicos Veterinários do Estado Zulia .*; 2 (1): 1-19.
  15. Mendoza C, Arteag O, Gamonal J. (2006) Pesquisa Epidemiológica em Doenças Periodontais na América Latina. *Rev Chil Period Oseoint.*; 3 (3): 7-13.

16. Montero J, López N, Ferrera M, López A. (2017) Alterações nas citocinas creviculares após a aplicação de melatonina em pacientes com doença periodontal. *J Clin Exp Dent.*; 9 (9): 1081-1087.
17. Mosquera J, Peña K, Rincón J, Pedrañez A, Viera N. Efeito quimiotático da melatonina nos leucócitos. *J. Pineal Res.* 2007; 43: 263-269.
18. Murat I, Silk C, Hom-Lay W, Korman K. (2012) Melatonina e Cavidade Oral. *J Periodont Res:* (22): 192-204.
19. Public S, Vásquez, G. González L (2011). Interleucina-6: amigo ou inimigo? Base para entender sua utilidade como objetivo terapêutico. *Iatreia* 24 (2): 157-166.
20. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H. (2013) Biomarcadores salivares de saúde bucal em um estudo transversal. *J Clin Periodontol.*; 40 (2): 140-7.
21. Rodella L, Brunamonti P, Bufolli B, Merigo D, Labanca M. (2011) Mediadores inflamatórios e estresse oxidativo na doença periodontal. Nova Science Publishers. 107-120.
22. Shaneen J, Leishman G, Seymour J, Ford P. Respostas inflamatórias locais e sistêmicas à gengivite induzida experimentalmente. *Marcadores de Doenças* 2013; 35 (5): 543-549.
23. Silness J, Loe H. 1964. Doença periodontal na gravidez. *Lei Odontol Scand.* 22: 121-8.
24. Wiebe C, Putnins E. (2000) O sistema de classificação de doenças periodontais da Academia Americana de Periodontologia - uma atualização. *J Can Dent Assoc.*; 66 (11): 594-597.

©2019 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).