

## Polimorfismo -308G>A del gen codificante del factor de necrosis tumoral alfa, periodontitis y síndrome coronario agudo

Polymorphism -308G>A of the gene coding for tumor necrosis factor alpha, periodontitis and acute coronary syndrome

Maricelys Leonor Martínez Pérez <sup>1\*</sup> 

Luis Enrique Almaguer Mederos <sup>2</sup> 

Jacqueline Medrano Montero <sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Clínica Estomatológica "Dr. Mario Pozo Ochoa". Holguín. Cuba.

<sup>2</sup>Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Holguín. Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [maricelyshlg@infomed.sld.cu](mailto:maricelyshlg@infomed.sld.cu)

Recibido: 08/11/2022.

Aprobado: 02/2/2023.

### RESUMEN

**Introducción:** La periodontitis y las enfermedades cardiovasculares de origen isquémico se han convertido en un serio problema para la salud pública a nivel mundial. Estas enfermedades tienen etiología multifactorial con un importante componente genético.

**Objetivo:** Determinar el comportamiento del polimorfismo -308G>A del gen factor de necrosis tumoral alfa con la periodontitis y el síndrome coronario agudo.

**Método:** Se realizó un estudio analítico de casos (pacientes con síndrome coronario agudo) y controles en el período comprendido entre enero de 2019 y octubre de 2020. Se evaluó la condición periodontal de los sujetos mediante los criterios de Russell. El polimorfismo -308G>A fue determinado por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) / polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) siguiendo procedimientos estandarizados. Se emplearon técnicas de estadística descriptiva para el procesamiento de los datos

### ABSTRACT

**Introduction:** Periodontitis and cardiovascular diseases of ischemic origin have become a serious public health problem worldwide. These diseases have a multifactorial etiology with an important genetic component.

**Objective:** To determine the behavior of the polymorphism of the tumor necrosis factor alpha -308G>A (rs1800629) with periodontitis and acute coronary syndrome.

**Method:** An analytical study of cases (patients with acute coronary syndrome) and controls was performed in the period from January 2019 to October 2020. The periodontal condition of the subjects was assessed using the Russell criteria. The -308G>A polymorphism was determined by polymerase chain reaction (PCR)/restriction fragment length polymorphisms (RFLP) following standardized procedures. In order to process the primary data, descriptive statistical techniques were used. In addition, for the analysis of the possible relationship between genotype and the occurrence of periodontitis, the Cramer's V correlation coefficient was employed.

**Results:** Seventy-one percent of the subjects included in

primarios. Para el análisis de la posible relación entre el genotipo y la ocurrencia de periodontitis, se utilizó el coeficiente de correlación V de Cramer.

**Resultados:** El 71% de los sujetos incluidos en el estudio presentaron genotipo homocigótico para el alelo silvestre "G". Solamente el 4,3% de los pacientes con síndrome coronario agudo fueron homocigóticos para el alelo alternativo "A"; también presentaron periodontitis. El 66,7% de los pacientes homocigóticos para el alelo alternativo perteneció al grupo de pacientes con síndrome coronario agudo.

**Conclusiones:** El polimorfismo funcional -308G>A en el gen factor de necrosis tumoral alfa puede ser un factor de riesgo para la periodontitis y no modifica la susceptibilidad genética al síndrome coronario agudo. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre este síndrome y padecer o no de periodontitis.

**Palabras claves:** factor de necrosis tumoral alfa, polimorfismo genético, periodontitis, síndrome coronario agudo

the study had a homozygous genotype for the wild-type "G" allele. Only 4.3% of patients with acute coronary syndrome were homozygous for the alternative "A" allele; they also presented periodontitis. Out of the homozygous patients for the alternative allele, 66.7% belonged to the groups with acute coronary syndrome.

**Conclusions:** The functional polymorphism -308G>A in the tumor necrosis factor alpha gene, may be a risk factor for periodontitis and does not modify genetic susceptibility for acute coronary syndrome. No statistically significant association was found between this syndrome and the presence or not of periodontitis.

**Keywords:** tumoral necrosis factor, genetic polymorphism, periodontitis, acute coronary syndrome

## Introducción

La manifestación clínica de la enfermedad periodontal depende en gran medida del componente infeccioso. Los microorganismos deben poseer suficiente virulencia para desencadenar la respuesta del huésped, la cual está modulada por diferentes factores tanto intrínsecos como: el componente genético y la respuesta inmune, y otros extrínsecos como: los medioambientales y el estilo de vida.<sup>(1,2)</sup> Se ha investigado acerca de la relación entre la periodontitis y las enfermedades cardiovasculares isquémicas.<sup>(3,4)</sup>

Por otra parte, el estudio de marcadores genéticos relacionados con la enfermedad cardiovascular isquémica puede ser de gran valor para mejorar su diagnóstico y tratamiento oportuno y realizar la promoción de salud y la prevención de esta enfermedad.<sup>(5)</sup>

Algunos investigadores han tratado de explicar los mecanismos que justifican la influencia de la periodontitis en la aterogénesis, como Díaz Castro,<sup>(3)</sup> quien en su tesis doctoral refiere tres teorías fundamentales que argumentan, desde diferentes aristas, el papel rector de la inflamación en la formación de la placa de ateroma.

La teoría bacteriológica atribuye el papel fundamental a los periodontopatógenos y su papel en la progresión de la disfunción endotelial y aterosclerosis. La teoría inflamatoria aborda la participación de productos inflamatorios, entre ellos el factor de necrosis tumoral alfa, proteína C reactiva y metaloproteinasas, producidos por las células gingivales que son liberados a la circulación sistémica.<sup>(3)</sup>

Por último, la teoría inmunitaria que se basa en que el huésped puede albergar un fenotipo hiperinflamatorio de monocitos. Estos sujetos tienen un mayor riesgo de desarrollar periodontitis y la liberación exagerada de mediadores proinflamatorios liberados por monocitos transformados en macrófagos, aumenta aún más el riesgo de disfunción endotelial y por consiguiente de eventos cardiovasculares.<sup>(3)</sup>

En dependencia de la información genética de cada individuo será la respuesta inflamatoria frente a los patógenos periodontales. Esta respuesta puede desencadenar un desequilibrio entre los mediadores inflamatorios agonistas y dicha respuesta individual tanto a los patógenos como al tratamiento periodontal. Hay estudios que sugieren que polimorfismos específicos de citocinas están relacionados con los niveles de proteína C reactiva.<sup>(3)</sup>

Sarduy et al,<sup>(6)</sup> refieren la existencia de marcadores genéticos asociados con la severidad y la susceptibilidad a la periodontitis en particular, los polimorfismos de genes que codifican moléculas relacionadas con el sistema inmune del huésped (polimorfismo genético: en el receptor de la vitamina D, la inmunoglobulina G-2, PG-2, IL-4, entre otros).

Se han relacionado determinados polimorfismos del receptor de la vitamina D con periodontitis agresiva y en algunos casos, con la periodontitis crónica. De igual forma, los genes responsables de los alotipos G2m parecen influenciar la expresión, y por tanto, la respuesta de la inmunoglobulina (IgG-2), que es la primera que reacciona con los carbohidratos y los lipopolisacáridos bacterianos y se considera dominante tanto en la periodontitis de comienzo temprano como en la del adulto.<sup>(6)</sup>

Se han estudiado variaciones en los genes, entre los cuales se encuentran los polimorfismos de un solo nucleótido. Uno de ellos es el polimorfismo del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Su presencia puede predisponer tanto a la periodontitis<sup>(6,7,8)</sup> como a enfermedades sistémicas, incluidas las cardiovasculares de origen isquémico.<sup>(9,10)</sup>

La cardiopatía isquémica presenta una forma crónica y la otra es su forma aguda, que coincide con la que se presenta con mayor gravedad, el síndrome coronario agudo, que incluye la angina inestable y el infarto agudo de miocardio. Cada una de sus formas refleja un grado de daño a las coronarias por arterioesclerosis.<sup>(11)</sup>

La mayoría de las muertes por enfermedades del corazón ocurren por enfermedades isquémicas y se ha fundamentado su relación con la periodontitis en estudios precedentes.<sup>(2,12,13)</sup> El propósito de este estudio es determinar el comportamiento del polimorfismo -308G>A del gen TNF $\alpha$  con la periodontitis y el síndrome coronario agudo.

## **Método**

Se realizó un estudio analítico de tipo casos-controles, desde enero de 2019 hasta octubre de 2020. La muestra fue constituida por los pacientes diagnosticados y admitidos en la Unidad de Cuidados Coronarios del Servicio de Cardiología del Hospital Provincial "Vladimir Ilich Lenin", con síndrome coronario agudo. Según los propósitos del estudio se seleccionaron de forma intencionada los casos que recientemente habían presentado síndrome coronario agudo con diagnósticos de infarto agudo de miocardio o angina inestable y en el momento de la investigación se encontraban fuera de peligro para la vida y en condiciones de participar en la investigación. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, de edad mayor e igual a 35 años, con seis o más dientes presentes.

El grupo de casos quedó conformado por 46 pacientes y el grupo de controles por 47 sujetos, procedentes de diferentes áreas de salud, los cuales no presentaban antecedentes de enfermedades o eventos cardiovasculares de origen isquémico. A todos se le explicó el motivo y la naturaleza de la investigación a realizar, de forma oral y escrita y dieron su consentimiento informado. Con relación a los pacientes del grupo de casos también se tomó en cuenta el consentimiento de sus familiares (Anexo 1).

Las variables se exploraron a través del interrogatorio y del examen físico y estudio de genética.

## **Polimorfismo -308G>A del gen codificante del factor de necrosis tumoral alfa, periodontitis y síndrome coronario agudo**

---

Enfermedad periodontal: se clasificó según los criterios del Índice Periodontal de Russel Revisado por la OMS (IPR-R).

Condición periodontal: agrupación de criterios según Índice Periodontal de Russell.<sup>(9)</sup> No periodontitis (código 0,1 y 2); Periodontitis (Código 6 y 8).

Polimorfismo del factor de necrosis tumoral alfa -308G>A (rs1800629): se determinó el genotipo del polimorfismo del TNF-  $\alpha$ :

AA- genotipo polimórfico homocigótico

AG- genotipo heterocigótico

GG- genotipo silvestre o común

Técnicas y procedimientos: Examen intraoral de los participantes: se emplearon los criterios del Índice Periodontal de Russell,<sup>(14)</sup> revisado por la Organización Mundial de la Salud, tanto para los pacientes como para los controles, solo se registró el valor asignado al diente más afectado desde el punto de vista periodontal en cada individuo examinado. A los casos que estuvieron en condiciones de participar y dieron su consentimiento, se les realizó el examen en la propia sala del hospital, por su condición médica, una vez transcurridas 72 horas o más, del evento cardiovascular y con previa autorización del cardiólogo,<sup>(15)</sup> plasmado, además, en historia clínica médica. Se empleó lámpara de cuello disponible en el servicio, mientras que, a los controles, el examen bucal, interrogatorio y demás recogida de información se les realizó en la consulta de la Clínica Estomatológica “Dr. Mario Pozo Ochoa” y se llevaron a la planilla de recolección de datos.

Para los exámenes de laboratorio, con relación a los casos, se empleó sangre de la toma de muestras evolutivas de dichos pacientes y a los controles se les tomó muestra de sangre en el laboratorio correspondiente a la propia instalación donde radica la Clínica Estomatológica “Dr. Mario Pozo Ochoa”.

En el Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias de la provincia de Holguín se realizó un estudio genético con muestra de sangre total con ácido etildiaminotetra-acético (EDTA) donde se determinaron los polimorfismos funcionales rs1800629 en los genes del TNF- $\alpha$ .

Se emplearon 5 mL de la sangre obtenida, se depositaron en tubos cónicos de 50 mL, junto con 200 µL de ácido etildiaminotetra-acético (EDTA) como anticoagulante, estas muestras se conservaron en frío a 8 °C hasta el momento de la extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN).

Se obtuvo ADN genómico de leucocitos de sangre periférica, a través de procedimientos estandarizados.<sup>(16)</sup> El último paso de centrifugación produjo dos fases separadas por una interfase; la fase superior corresponde al ADN genómico. Este ADN fue entonces precipitado con etanol absoluto glacial, y luego lavado tres veces con etanol al 70%. El etanol fue eliminado y el ADN fue secado en una estufa durante una hora a 55 °C. Una vez seco, el ADN se disolvió con una solución de tris-EDTA (buffer TE).

La cuantificación de la concentración y pureza del ADN se analizó mediante espectrofotometría, en un espectrofotómetro BioMate (Thermo Spectronic, EEUU). Para determinar la concentración se obtuvo la absorbancia de la muestra a 260nm, y para determinar la pureza se utilizó la proporción de las absorbancias obtenidas a 260 nm y 280 nm (260 nm/280 nm). Se consideró como ADN con un buen nivel de pureza cuando dicho valor se encontró entre 1,5 y 2,0 según lo previamente reportado.<sup>(16)</sup>

El polimorfismo funcional rs1800629 en el gen TNF-α fue genotipado por el método reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), seguidamente se realizó polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, por sus siglas en inglés), siguiendo procedimientos estandarizados.<sup>(16)</sup>

Métodos teóricos: se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos en bases de datos nacionales e internacionales. El Análisis - síntesis se impuso durante el transcurso del proceso de investigación con el objetivo de acometer un estudio tendencial para profundizar en el problema científico. El método histórico -lógico permitió profundizar en la evolución de las investigaciones precedentes y sus resultados. El hipotético-deductivo para el proceso de formulación de las preguntas e hipótesis científicas para poder arribar a conclusiones sobre la base de los resultados. Mediante la inducción- deducción: posibilidad tener una visión general del fin de la investigación a partir del estudio de las diversas fuentes teóricas, así como el análisis e interpretación de todos los resultados obtenidos antes, durante y después para contribuir a la calidad de la investigación.

Métodos empíricos: Una vez recogida la información se procedió a introducirla en base de datos, confeccionada en el programa Microsoft Excel (Versión Microsoft Office 2016). El procesamiento estadístico se realizó mediante la aplicación del Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 22.0.

Métodos estadísticos: Una vez recogida la información se procedió a introducirla en base de datos, confeccionada en el programa Microsoft Excel (Versión Microsoft Office 2016). El procesamiento estadístico se realizó mediante la aplicación del Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 22.0.

Estadística descriptiva: Las variables cualitativas se resumieron con frecuencias y porcentajes. Se determinaron por grupos de estudio (casos y controles), por grupos casos-periodontitis y casos- no periodontitis; controles- periodontitis y controles- no periodontitis.

Estadística Inferencial: Para el análisis de la posible relación entre el genotipo y la ocurrencia de periodontitis, se utilizó el coeficiente de correlación V de Cramer, por tratarse de variables cualitativas involucradas en el análisis. Se utilizó un nivel de confianza del 95% y de significación de 0,05 en las pruebas de hipótesis.

Cabe señalar que que el coeficiente de correlación de V de Cramer no establece asociaciones causales, sólo permite establecer la fuerza y dirección de la posible asociación entre variables según la siguiente escala:

De 0,00 a 0,25: correlación entre nula y escasa.

De 0,26 a 0,50: correlación débil.

De 0,51 a 0,75: correlación moderada.

De 0,76 a 1,00: correlación de fuerte a perfecta

Cuando el sentido de la posible asociación resulta positivo (directo) las variables crecen o decrecen juntas y cuando el sentido de esta posible asociación resulta negativo (inverso), quiere decir que a medida que los valores de la variable independiente crecen, decrecen los valores de la dependiente.

## Resultados

Con respecto al genotipo de los pacientes con síndrome coronario agudo según condición periodontal (Tabla I), el 4,3 por ciento de los pacientes estudiados con síndrome coronario agudo fueron homocigóticos para el alelo alternativo "A"; el genotipo homocigótico polimórfico AA, solo estuvo presente en los sujetos que presentaban periodontitis avanzada 2(7,1%).

**Tabla I.** Genotipo de los pacientes con síndrome coronario agudo según condición periodontal

| Geno-tipo | sano |       | gingivitis leve |       | gingivitis severa |       | periodontitis moderada |       | periodontitis avanzada |       | Total |       |
|-----------|------|-------|-----------------|-------|-------------------|-------|------------------------|-------|------------------------|-------|-------|-------|
|           | No.  | %     | No.             | %     | No.               | %     | No.                    | %     | No.                    | %     | No.   | %     |
| AA        | 0    | 0,0   | 0               | 0,0   | 0                 | 0,0   | 0                      | 0,0   | 2                      | 7,1   | 2     | 4,3   |
| AG        | 1    | 50,0  | 1               | 20,0  | 1                 | 25,0  | 1                      | 14,3  | 9                      | 32,1  | 13    | 28,3  |
| GG        | 1    | 50,0  | 4               | 80,0  | 3                 | 75,0  | 6                      | 85,7  | 17                     | 60,7  | 31    | 67,4  |
| Total     | 2    | 100,0 | 5               | 100,0 | 4                 | 100,0 | 7                      | 100,0 | 28                     | 100,0 | 46    | 100,0 |

De acuerdo con el genotipo del polimorfismo del gen del TNF-  $\alpha$  -308G>A (rs1800629) según sujetos con síndrome coronario agudo y controles (Tabla II) en el grupo de casos el genotipo polimórfico homocigótico estuvo en el 2,2% y el heterocigótico en el 14,0%. De forma general en el 71,0% de la totalidad de sujetos estudiados presentó genotipo homocigótico silvestre o común.

**Tabla II.** Genotipo del polimorfismo del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  según grupos de casos y controles

| Genotipo     | Casos     |             | Controles |             | Total     |              |
|--------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|--------------|
|              | No.       | %           | No.       | %           | No.       | %            |
| AA           | 2         | 2,2         | 1         | 1,1         | 3         | 3,2          |
| AG           | 13        | 14,0        | 11        | 11,8        | 24        | 25,8         |
| GG           | 31        | 33,3        | 35        | 37,6        | 66        | 71,0         |
| <b>Total</b> | <b>46</b> | <b>49,5</b> | <b>47</b> | <b>50,5</b> | <b>93</b> | <b>100,0</b> |

Con respecto al genotipo del polimorfismo del gen del TNF- $\alpha$  -308G>A (rs1800629) según casos y controles y la condición periodontal (tabla III; figura 1), del total de los sujetos estudiados, el genotipo homocigótico AA, el cual se trata del genotipo polimórfico, coincidió con casos afectados por periodontitis (66,7%); y controles afectados por periodontitis (33,3%); no hubo ningún sujeto sin periodontitis con dicho genotipo.

## Polimorfismo -308G>A del gen codificante del factor de necrosis tumoral alfa, periodontitis y síndrome coronario agudo

Dentro de los pacientes que presentaron genotipo heterocigótico AG, el 41,7% se encontró en los casos con periodontitis.

Los resultados del coeficiente de correlación V de Cramer en el grupo de los casos, arrojó un valor de 0,11, con un p valor asociado de 0,748 mientras que en el grupo de control su resultado fue de: 0,18, con un p valor asociado de 0,467; lo que permite concluir una asociación positiva, escasa y sin significación estadística, entre los genotipos y el padecer o no de periodontitis, en ambos grupos.

**Tabla III.** Genotipo del polimorfismo del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y condición periodontal según grupos de casos y controles

| Genotipo     | Casos         |             |                  |             | Controles     |             |                  |             | Total     |              |
|--------------|---------------|-------------|------------------|-------------|---------------|-------------|------------------|-------------|-----------|--------------|
|              | Periodontitis |             | No periodontitis |             | Periodontitis |             | No periodontitis |             | No.       | %            |
|              | No.           | %           | No.              | %           | No.           | %           | No.              | %           |           |              |
| AA           | 2             | 66,7        | 0                | 0,0         | 1             | 33,3        | 0                | 0,0         | 3         | 100,0        |
| AG           | 10            | 41,7        | 3                | 12,5        | 4             | 16,7        | 7                | 29,2        | 24        | 100,0        |
| GG           | 24            | 36,4        | 7                | 10,6        | 15            | 22,7        | 20               | 30,3        | 66        | 100,0        |
| <b>Total</b> | <b>36</b>     | <b>38,7</b> | <b>10</b>        | <b>10,8</b> | <b>20</b>     | <b>21,5</b> | <b>27</b>        | <b>29,0</b> | <b>93</b> | <b>100,0</b> |

## Discusión

La manifestación clínica de la enfermedad periodontal inflamatoria crónica está dada por la capacidad defensiva del huésped, dependiendo de factores intrínsecos donde está contemplada la información genética y otros extrínsecos que influyen y determinan su aparición y desarrollo.

Con relación al estado de salud periodontal de los pacientes con síndrome coronario agudo, se encontró que el mayor número de pacientes estaba afectado por periodontitis avanzada, resultados que coinciden con los de López Ilisástigui et al.<sup>(17)</sup> en Cuba, Rydén et al.<sup>(18)</sup> y Widén et al.<sup>(19)</sup> en Suecia, Mendoza et al.<sup>(20)</sup> en Colombia, Gorski et al.<sup>(21)</sup> en Polonia, Kang et al.<sup>(22)</sup> en Korea y Beukers et al.<sup>(23)</sup> en Países Bajos.

Voinescu et al.<sup>(24)</sup> en revisión sistemática reciente constataron la asociación significativa entre la enfermedad cardiovascular y la periodontitis crónica.

Los autores de la presente investigación consideran relevante reconocer el papel de las citocinas proinflamatorias como las IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , etc; en la patogenia de la enfermedad periodontal inflamatoria crónica, en particular en la periodontitis, y su vez en el inicio de la respuesta hística defensiva del endotelio mediante la inducción de la expresión de moléculas de adhesión vasculares (VCAM-1), las moléculas de adhesión intercelulares (ICAM-1) y las E-selectinas, que reclutan leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y monocitos que son determinantes en el proceso de aterogénesis y en el daño de la placa.<sup>(25)</sup>

Se ha sugerido que las variantes en al menos 65 genes están asociadas con la periodontitis según los estudios de asociación de todo el genoma y los estudios de casos y controles de genes candidatos.<sup>(26)</sup>

En el presente estudio los genotipos polimórficos del gen TNF- $\alpha$  -308G>A (rs1800629), tanto homocigótico como heterocigótico, fueron más frecuentes dentro de los sujetos con síndrome coronario agudo. Lo anterior coincide con los resultados de algunos autores,<sup>(9)</sup> que han sugerido que dicho polimorfismo sea considerado como predictor de eventos cardiovasculares.

En un meta-análisis llevado a cabo por Zhang et al.<sup>(10)</sup> en 2017, se evaluaron 45 artículos, y se encontró la posible asociación del polimorfismo objeto de estudio y la presencia de riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica.

En la investigación de Patil et al., se encontraron resultados similares a los del presente estudio, hubo mayor frecuencia de genotipo polimórfico en los sujetos con enfermedad cardiovascular que en los controles, pero no existió asociación estadística.<sup>(27)</sup>

Existen otras investigaciones,<sup>(28,29)</sup> que difieren de los resultados encontrados, por lo cual aún se debe profundizar con relación a la influencia de este polimorfismo y el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular isquémica.

En cuanto a los resultados de esta investigación con relación al polimorfismo del gen TNF- $\alpha$  -308G>A (rs1800629) y la periodontitis, no se encontró asociación estadística entre ambos con relación a los grupos de estudio, sin embargo, se detectó que el genotipo polimórfico homocigótico AA solo estuvo presente en los sujetos con periodontitis, tanto en casos como en controles.

En cuanto a la ausencia de significación estadística estos resultados coinciden con la investigación llevada a cabo por Solhjo et al,<sup>(30)</sup> en una población iraní. En su estudio no encontraron diferencia significativa en las frecuencias de los genotipos y alelos de TNF- $\alpha$  -308G>A (rs1800629) entre los grupos con periodontitis y controles. El análisis de la encía interdental en los mismos pacientes con periodontitis con diferentes polimorfismos del TNF- $\alpha$  -308G>A (rs1800629), tampoco mostró diferencias significativas en la densidad de volumen del epitelio, tejido conectivo, matrices colágenas y no colágenas y vasos sanguíneos entre pacientes con periodontitis.

En la revisión de Heidari et al,<sup>(31)</sup> los autores hacen referencia a la variabilidad genética en los resultados de los diversos estudios en poblaciones con diferencias étnicas y geográficas, de lo cual puede depender que el componente genético influya como factor de riesgo de la enfermedad.

Los resultados de Majumber et al.<sup>(7)</sup> difieren del presente estudio en cuanto a la asociación estadística, sin embargo, coinciden en que existe relación entre la periodontitis y el polimorfismo estudiado. Puede estar relacionada con la producción de niveles altos de TNF- $\alpha$ , acorde con el genotipo AA del polimorfismo TNF- $\alpha$  -308G>A (rs1800629) que se asocia con el aumento de los niveles de expresión del ARN mensajero de esta citocina y el incremento del riesgo de presentar tanto periodontitis como síndrome coronario agudo.

En el estudio de Majumder et al,<sup>(7)</sup> se aislaron un total de 397 muestras de ADN de sangre venosa, 40 sujetos eran pacientes con periodontitis agresiva, 157 pacientes con periodontitis crónica identificados y los 200 restantes eran sujetos sanos. Se genotiparon cinco polimorfismos de TNF- $\alpha$  en la región promotora (rs361525, rs1800629, rs1799724, rs1800630 y rs1799964) mediante secuenciación por reacción en cadena de la polimerasa en pacientes con periodontitis y sujetos de control, donde el polimorfismo rs1800629(-308G/A) es más frecuente en pacientes con periodontitis crónica y agresiva en comparación con la población control. Los hallazgos sugieren que el polimorfismo TNF- $\alpha$  -308G>A (rs1800629) está asociado con periodontitis crónica y agresiva.

Görnemann et al,<sup>(8)</sup> plantean que se han realizado estudios en diferentes poblaciones en los que se han encontrado resultados ambiguos respecto a la asociación de dicho polimorfismo con la periodontitis. En su trabajo hacen referencia al estudio realizado por Galbraith et al., en 1999, donde describen que el genotipo homocigótico silvestre del polimorfismo (-308G/A) del gen de TNF- $\alpha$ , es más frecuente en los pacientes con periodontitis avanzada que en los que tienen gingivitis.

Görnemann et al,<sup>(8)</sup> también hacen referencia a la investigación realizada por D'Auito et al. en 2004, los cuales se asemejan a los resultados de este estudio, a pesar de no haber existido asociación estadística significativa; dichos autores encontraron que la presencia del alelo polimórfico del gen de TNF- $\alpha$  -308G>A (rs1800629) está asociado con niveles elevados de IL-6 en suero ( $p < 0,05$ ) y que las respuestas inflamatorias sistémicas son mayores en pacientes con periodontitis crónica severa que presentan alelos polimórficos para genes inflamatorios.

En reciente meta-análisis realizado por Xu et al,<sup>(32)</sup> en China, sobre cinco polimorfismos del TNF- $\alpha$  y la susceptibilidad de padecer periodontitis crónica o agresiva, evaluaron 52 estudios en población asiática. El polimorfismo TNF- $\alpha$  -308G>A (rs1800629) se asocia significativamente con una disminución de los riesgos de padecer periodontitis crónica en sujetos asiáticos, lo que corrobora lo planteado en otros estudios,<sup>(33)</sup> que también señalan que el papel de este polimorfismo varía en dependencia de la etnia y región geográfica, pues en estos sujetos según los resultados, dicho polimorfismo puede estar actuando como un factor de protección para ambos tipos de periodontitis.

En investigación reciente realizada en Cuba por Sotomayor et al,<sup>(34)</sup> con el objetivo de describir las frecuencias génicas y genotípicas del polimorfismo TNF- $\alpha$  -308G>A en la población cubana, se estudió una muestra de 162 sujetos de ambos sexos de varias regiones del país. Se aplicó un muestreo aleatorio simple y permitió conocer que el alelo G y el genotipo GG para el polimorfismo TNF- $\alpha$ -308G>A presentan mayor frecuencia en la población estudiada, mientras que el comportamiento de las frecuencias génicas del TNF- $\alpha$  -308G>A del alelo A y frecuencias genotípicas AA, lo definen como un alelo de baja

prevalencia en la población cubana. Estos resultados coinciden de forma general con los encontrados en la presente investigación.

En la literatura consultada no se encuentran suficientes evidencias para afirmar que el polimorfismo estudiado pueda constituir factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular isquémica, ni tampoco de la periodontitis crónica. No obstante, sería recomendable realizar investigaciones de este y otros polimorfismos en un número mayor de sujetos, y en una muestra más homogénea para poder tener más elementos concluyentes con relación a la región del estudio.

Limitaciones: Se sugiere desarrollar otras investigaciones con una muestra mayor y más homogénea para relacionar polimorfismos genéticos con la periodontitis y la enfermedad cardiovascular isquémica.

## **Conclusiones**

La mayoría de los sujetos con síndrome coronario agudo estaban afectados por periodontitis, en particular en su forma avanzada. El genotipo polimórfico homocigótico del polimorfismo funcional rs1800629 en el gen factor de necrosis tumoral- $\alpha$ -308G>A, solo estuvo presente en sujetos con periodontitis, más representado en sujetos con síndrome coronario agudo.

Según el análisis descriptivo, el polimorfismo funcional -308G>A en el gen TNF $\alpha$  puede ser un factor de riesgo para la periodontitis y no modifica la susceptibilidad genética al síndrome coronario agudo, sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre este y el padecer o no de periodontitis.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Sarduy BL, González DME, de la Rosa SH, Morales ADR. Etiología y patogenia de la enfermedad periodontal. En: Compendio de Periodoncia; 2. ed. La Habana, Editorial Ciencias Médicas; 2017: 92-9.

2. Martínez Pérez ML, Camejo Roviralta L, Sánchez Sánchez RJ. Relación entre la enfermedad periodontal y la cardiopatía isquémica. CCM. 2019 [citado 02/01/2020];23(4). Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3345/1473>
  
3. Díaz Castro M. Interrelación entre la enfermedad periodontal y el infarto agudo de miocardio. Evaluación clínica[Tesis]. [Sevilla, España]:Universidad de Sevilla; 2017. Disponible en: <https://idus.us.es/xmlui/handle/11441/72235>
  
4. Carrizales Sepúlveda EF, Ordaz Farías A, Vera Pineda R, Flores Ramírez R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. Heart Lung Circ. 2018 [citado 10/07/2019];27(11):1327-1334. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1443-9506%2818%2930597-3>
  
5. Miguel Soca PE. Marcadores genéticos en la enfermedad cardiovascular. Arch Cardiol Méx. 2014 [citado 13/04/2022];84(1):53-54. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-99402014000100011&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402014000100011&lng=es).
  
6. Sarduy Bermúdez L, Rodríguez Labrada M. Factor genético en la etiopatogenia de las periodontitis. Acta Méd Centro. 2015 [citado 23/06/2020];9(1). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/219>
  
7. Majumder P, Thou K, Bhattacharya M, Nair V, Ghosh S, Dey SK. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gene promoter polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the eastern Indian population. Biosci Rep. 2018 [citado 19/11/2021];38(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6066656/>
  
8. Nicole Görnemann Chávez N, Gómez Sandoval JR, Fuentes Lerma MG, Gallegos Arreola MP, Mariaud Schmidt RP. Polimorfismo -308 G>A del gen TNF- $\alpha$  y su papel en la periodontitis. Rev Mex Periodontol. 2017 [citado 23/11/2022];8(2-3):54-59. Disponible en: [https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2017/mp172\\_3b.pdf](https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2017/mp172_3b.pdf)

9. Pulido Gómez K, Hernández Díaz Y, Tovilla Zárata CA, Juárez RIE, González CTB, López NML, et al. Association of G308A and G238A Polymorphisms of the TNF- $\alpha$  Gene with Risk of Coronary Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Arch Med Res.2016 [citado 16/12/2021];47(7):557-572. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0188440916301874>

10. Zhang P, Wu X, Li G, He Q, Dai H, Ai C, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease.Medicine. 2017[citado 16/12/2021];96(14):e6569. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5411221/>

11. Alcalá López JE, Maicas Bellido C, Hernández Simón P, Rodríguez Padial L. Cardiopatía isquémica: concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. Medicine. 2017 [citado 01/10/2020];12(36):2145-2152. Disponible en:

<http://residenciamflapaz.com/Articulos%20Residencia%2017/112%20Cardiopat%C3%ADa%20isqu%C3%A9mica%20concepto%20clasificaci%C3%B3n.pdf>

12. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Salud. La Habana: MINSAP; 2019 .Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>

13. Martínez Pérez ML, Almaguer Mederos LE, Medrano Montero J, Frómeta Delgado D, Cané Rodríguez A. Enfermedad periodontal y factores de riesgo aterotrombótico en pacientes con síndrome coronario agudo. CCM. 2020 [citado 27/10/2021];24(4). Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3577>

14.Beck JD, Arbes S. Epidemiología de las enfermedades gingivales y periodontales. En: Carranza. Periodontología Clínica. 9a ed. México D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2004.p.86-86.

15. Coll Muñoz Y, Valladares carvajal FJ, González Rodríguez C. Infarto agudo de miocardio. Actualización de la Guía de Práctica Clínica. Rev Finlay.2016[citado 30/10/2020];6(2):170-190. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342016000200010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000200010&lng=es)

16. Green MR, Sambrook J. Molecular Cloning. A Laboratory Manual. 4th ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2012 [citado 17/07/2017]. Disponible en:

<https://www.cshlpress.com/pdf/sample/2013/MC4/MC4FM.pdf>

17. Rahimi A, Afshari Z. Periodontitis and cardiovascular disease: A literature review. ARYA Atheroscler. 2021 [citado 16/12/2022];17(5):1-8. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9137219/>

18. Lira Junior R, Almer Boström E, Gustafsson A. Periodontitis is associated to increased systemic inflammation in postmyocardial infarction patients. Open Heart.2021 [citado 02/08/2022];8(2):e001674. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8362710/>

19. Seoane T, Bullon B, Fernández Riejos P, García Rubira JC, García González N, Villar Calle P, et al. Periodontitis and Other Risk Factors Related to Myocardial Infarction and Its Follow-Up. J Clin Med. 2022 [citado 12/12/2022];11(9):2618. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9101354/>

20. Mendoza F, Lafaurie GI, Moscoso S, SarmientoJM, Morales K, Méndez MC, et al. Prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo en un programa de rehabilitación cardíaca. Rev Colomb Cardiol. 2020 [citado 12/10/2021];27(4):276-282. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012056331930097X>

21. Joshi C, Mezincescu A, Gunasekara M, Rudd A, Botchorichvili H, Sabir S, et al. Myocardial infarction risk is increased by periodontal pathobionts: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2022 [citado 08/01/2023];12:18608. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9633823/>

22. Kang SH, Cho KH, Do JY. Association between periodontitis and cardiometabolic risk: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2014. *PLoS One.*2019[citado 25/11/2021];14(4):e0214731. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6447170/>

23. Beukers NG, Van der Heijden GJ, Van Wijk AJ, Loos BG. Periodontitis is an independent risk indicator for atherosclerotic cardiovascular diseases among 60 174 participants in a large dental school in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health.* 2017 [citado 19/11/2020];71(1):37-42. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256268/>

24. Voinescu I, Petre A, Burlibasa M, Oancea L. Evidence of Connections Between Periodontitis and Ischemic Cardiac Disease - an Updated Systematic Review. *Maedica (Bucur).*2019[citado 25/11/2021];14(4):384-390. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7035434/>

25. Zhu X, Huang H, Zhao L. PAMPs and DAMPs as the Bridge Between Periodontitis and Atherosclerosis: The Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Dev Biol.* 2022 [citado 12/02/2019];10:856118.Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8915442/>

26. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000.* [citado 19/11/2021];83(1):26-39. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7319430/>

27. Mahadev Patil S, Bankar MP, Padalkar RK. Association of tumor necrosis factor-alpha G-308 a polymorphism with inflammatory markers and lipid profile in coronary heart disease. *Int J Med Biochem.* 2018 [citado 16/12/2021];1(3):99-105. Disponible en: [https://www.journalagent.com/ijmb/pdfs/IJMB-02486-ORIGINAL\\_INVESTIGATION-PATIL.pdf](https://www.journalagent.com/ijmb/pdfs/IJMB-02486-ORIGINAL_INVESTIGATION-PATIL.pdf)
28. Yuepeng J, Zhao X, Zhao Y, Li L. Gene polymorphism associated with TNF-a (G308A) IL-6 (C174G) and susceptibility to coronary atherosclerotic heart disease: A meta-analysis. *Medicine.* 2019. [citado 16/12/2021];98(2):e13813. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000013813>
29. Huang R, Zhao SR, Li Y, Liu F, Gong Y, Xing J et al. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2020 [citado 16/12/2020];21:29. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014948/#\\_\\_ffn\\_sectitle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014948/#__ffn_sectitle)
30. Solhjoo S, Mahmoudzadeh Sagheb H, Heidari Z, Hashemi M, Rigi Ladez M. Association between TNF- $\alpha$  (- 308 G  $\rightarrow$  a) gene polymorphism and chronic periodontitis. *Zahedan J Res MedSci.* 2014 [citado 19/11/2020];16(2):10-14. Disponible en: <https://www.sid.ir/FileServer/JE/88720140203.pdf>
31. Heidari Z, Moudi B, Mahmoudzadeh Sagheb H. Immunomodulatory factors gene polymorphisms in chronic periodontitis: an overview. *BMC Oral Health.* 2019 [citado 19/11/2020];19(1):29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6373099/>
32. Xu L, Liu C, Zheng Y, Huang Y, Zhong Y, Zhao Z, et al. Association of TNF- $\alpha$ -308G/A, -238G/A, -863C/A, -1031T/C, -857C/T polymorphisms with periodontitis susceptibility *Medicine (Baltimore).* 2020 [citado 02/08/2022];99(36):e21851. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7478382/>

33. Boyapati R, Vudathaneni V, Nadella SB, Ramachandran R, Dhulipalla R, Adurty C. Mapping the link between cardiac biomarkers and chronic periodontitis: A clinico-biochemical study. J Indian Soc Periodontol.2020 [citado 20/10/2022];24(4):309-315. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7418541/>

34. Sotomayor Lugo F, Marcheco Teruel B, Rodríguez Martínez K, Esperón Álvarez AA, López Reyes I, Azanza Ricardo J. Polimorfismo -308A>G en la región promotora del gen del factor de necrosis tumoral alfa en población cubana. Rev Cubana Gen Comuni.2021[citado 15/05/2022];13(1).Disponible en: <http://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/54>

### **Financiamiento**

Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

### **Conflicto de intereses**

No existen conflictos de intereses

### **Contribución de autoría**

Conceptualización: Maricelys Leonor Martínez Pérez

Curación de datos: Maricelys Leonor Martínez Pérez, Luis Enrique Almaguer Mederos

Análisis formal: Maricelys Leonor Martínez Pérez

Adquisición de fondos: No procede

Investigación: Maricelys Leonor Martínez Pérez

Metodología: Luis Enrique Almaguer Mederos, Maricelys Leonor Martínez Pérez

Administración del proyecto: Maricelys Leonor Martínez Pérez

Recursos: Luis Enrique Almaguer Mederos, Maricelys Leonor Martínez Pérez

Software: Luis Enrique Almaguer Mederos

Supervisión:– Luis Enrique Almaguer Mederos, Maricelys Leonor Martínez Pérez

Validación: Maricelys Leonor Martínez Pérez, Jacqueline Medrano Montero

Visualización: Maricelys Leonor Martínez Pérez

**Polimorfismo -308G>A del gen codificante del factor de necrosis tumoral alfa, periodontitis y  
síndrome coronario agudo**

---

Redacción borrador original: Maricelys Leonor Martínez Pérez, Luis Enrique Almaguer Mederos, Jacqueline Medrano Montero

Redacción, revisión y edición: Maricelys Leonor Martínez Pérez, Luis Enrique Almaguer Mederos, Jacqueline Medrano Montero



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-  
No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).