



**UNIVERSIDAD DE TALCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**

**ACTUALIZACIÓN DEL ROL DE LAS CITOQUINAS EN  
LA ETIOPATOGENIA DE LAS AFTAS ORALES.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA.**

**MEMORIA PARA OPTAR A TÍTULO DE CIRUJANO DENTISTA.**

**ALUMNOS: ÁNGELO YERKO ARENAS MALDONADO  
ANDREA CONSTANZA BEROÍZA ASTUDILLO**

**DOCENTE GUÍA: DR. MARCELO SÁNCHEZ ASTORGA**

**TALCA-CHILE  
2018**

## AGRADECIMIENTOS

*A nuestras familias y amigos, por su apoyo incondicional durante todos los años de nuestra formación universitaria.*

**AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN  
DE MEMORIAS DE PREGRADO Y TESIS DE POSTGRADO**

Yo, **Ángelo Yerko Arenas Maldonado** cédula de Identidad N° 18.280.480-0 autor de la memoria o tesis que se señala a continuación, **Sí** autorizo a la Universidad de Talca para publicar en forma total o parcial, tanto en formato papel y/o electrónico, copias de mi trabajo.

Esta autorización se otorga en el marco de la Ley N° 20.435 que modifica la Ley N° 17.336 sobre Propiedad Intelectual, con carácter gratuito y no exclusivo para la Universidad.

<b>Título de la memoria o tesis:</b>	<b>ACTUALIZACIÓN DEL ROL DE LAS CITOQUINAS EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS AFTAS ORALES. REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA.</b>
<b>Unidad Académica:</b>	<b>Departamento de Estomatología</b>
<b>Carrera o Programa:</b>	<b>Odontología</b>
<b>Título y/o grado al que se opta:</b>	<b>Cirujano Dentista</b>
<b>Nota de calificación</b>	<b>6,8</b>



**Firma de Alumno:**

**Rut: 18.280.480 -0**

**Fecha: 28/12/2018**

**AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN  
DE MEMORIAS DE PREGRADO Y TESIS DE POSTGRADO**

Yo, **Andrea Constanza Berofza Astudillo** cédula de Identidad N° 18.450.382-4 autor de la memoria o tesis que se señala a continuación, Sí autorizo a la Universidad de Talca para publicar en forma total o parcial, tanto en formato papel y/o electrónico, copias de mi trabajo.

Esta autorización se otorga en el marco de la Ley N° 20.435 que modifica la Ley N° 17.336 sobre Propiedad Intelectual, con carácter gratuito y no exclusivo para la Universidad.

<b>Título de la memoria o tesis:</b>	<b>ACTUALIZACIÓN DEL ROL DE LAS CITOQUINAS EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS AFTAS ORALES. REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA.</b>
<b>Unidad Académica:</b>	<b>Departamento de Estomatología</b>
<b>Carrera o Programa:</b>	<b>Odontología</b>
<b>Título y/o grado al que se opta:</b>	<b>Cirujano Dentista</b>
<b>Nota de calificación</b>	<b>6,8</b>



**Timbre Escuela**

**Firma de  
Alumno:**

**Rut:**

**18.450.382 -4**

**Fecha:**

**28/12/2018**

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	8
<b>2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	11
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	12
3.1 OBJETIVO GENERAL. ....	12
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS. ....	12
<b>4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	13
4.1 AFTAS ORALES .....	13
4.1.1 ETAPAS EVOLUTIVAS DE LAS AFTAS ORALES .....	15
4.1.2 ETIOPATOGENIA DE AFTAS ORALES .....	16
4.1.2.1 FACTOR GENÉTICO .....	18
4.1.2.2 FACTOR INMUNOLÓGICO.....	19
4.2 CITOQUINAS.....	22
4.3 CITOQUINAS EN AFTAS ORALES .....	32
4.4 REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA .....	41
<b>5. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	44
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....	44
5.2 FUENTES DE INFORMACIÓN .....	44
5.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	44
5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	46
5.5 OBTENCIÓN DE ARTÍCULOS .....	47
5.6 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN .....	47

5.7 ANÁLISIS DE CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS.....	49
5.8 EXTRACCIÓN DE DATOS.....	50
<b>6. ASPECTOS BIOÉTICOS.....</b>	<b>51</b>
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>52</b>
7.1 FLUJOGRAMA.....	53
7.2 ANÁLISIS DE CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS.....	54
7.3 CITOQUINAS INVOLUCRADAS EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS AFTAS.....	56
7.4 NUEVAS CITOQUINAS RELACIONADAS CON LA ETIOPATOGENIA DE LAS AFTAS.....	67
7.5 FUNCIÓN DE LAS CITOQUINAS EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS AFTAS	67
7.6 ETAPA DE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD EN QUE PARTICIPA CADA CITOQUINA.....	68
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>69</b>
<b>9. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>76</b>
<b>10. RESUMEN.....</b>	<b>77</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>78</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA N°1. INTERLEUQUINAS PROINFLAMATORIAS Y ANTIINFLAMATORIAS .....</b>	<b>28</b>
<b>TABLA N°2. FUNCIONES GENERALES Y ORIGEN DE INTERLEUQUINAS ASOCIADAS A AFTAS ORALES .....</b>	<b>29</b>
<b>TABLA N°3. CITOQUINAS Y SU ASOCIACIÓN A AFTAS ORALES, HASTA EL AÑO 2014.....</b>	<b>34</b>
<b>TABLA N°4. COMPARACIÓN ENTRE REVISIONES NARRATIVA, SISTEMÁTICA EXPLORATORIA Y SISTEMÁTICA CLÁSICA.....</b>	<b>42</b>
<b>TABLA N°5. ESTRUCTURA DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA .....</b>	<b>43</b>
<b>TABLA N°6. COMBINACIÓN TÉRMINOS MESH Y TÉRMINOS LIBRES CON OPERADORES BOOLEANOS .....</b>	<b>45</b>
<b>TABLA N°7. ENCUESTA PRISMA-Scr MODIFICADA PARA ANÁLISIS DEL TEXTO COMPLETO DE LOS ARTÍCULOS .....</b>	<b>48</b>
<b>TABLA N°8. RESUMEN DE INFORMACIÓN DE LOS ARTÍCULOS QUE EVALÚAN CADA CITOQUINA .....</b>	<b>50</b>
<b>TABLA N°9. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN DE LA LITERATURA .....</b>	<b>55</b>
<b>TABLA N°10. RELEVANCIA DE ARTICULOS SELECCIONADOS .....</b>	<b>56</b>
<b>TABLA N°11. CONJUNTO DE CITOQUINAS INVOLUCRADAS EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS AFTAS ORALES Y SUS AUTORES .....</b>	<b>57</b>
<b>TABLA N°12. INTERLEUQUINA 1 (IL-1) .....</b>	<b>59</b>
<b>TABLA N°13. INTERLEUQUINA 2 (IL-2).....</b>	<b>60</b>
<b>TABLA N°14. INTERLEUQUINA 6 (IL-6).....</b>	<b>62</b>

<b>TABLA N°15. INTERLEUQUINA 10 (IL-10)</b> .....	63
<b>TABLA N°16. INTERLEUQUINA 17F (IL-17F)</b> .....	64
<b>TABLA N°17. FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE B (TGF-B)</b> .....	65
<b>TABLA N°18. INTERFERÓN GAMMA (IFN- <math>\gamma</math>)</b> .....	66

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA N°1. FACTORES DESENCADENANTES DE LA APARICIÓN DEL AFTA ORAL .....</b>	<b>17</b>
<b>FIGURA N°2. DIAGRAMA DE FLUJO CON LOS RESULTADOS DE LA OBTENCIÓN DE ARTICULOS PARA LA PRESENTE REVISIÓN EN CURSO.....</b>	<b>53</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

Las aftas orales se definen como una ulceración necrótica inflamatoria de tamaño variable, de forma redonda u ovalada, de bordes regulares, con un fondo amarillo o gris rodeado de un halo eritematoso, altamente sintomática y con una participación de elementos inmunológicos en su etiopatogenia (Rioboo et al., 2011). Se ubican de forma más frecuente en mucosa no queratinizada como mucosa labial, mejillas, cara ventral de la lengua y piso de boca. Su tratamiento es sintomático en la mayoría de los casos (Scully et al., 2003).

Las aftas orales presentan una alta prevalencia que va de un 6,9% a un 18,3% en la población chilena (Raposo et al., 2011). Además, se clasifican de acuerdo a su severidad en afta simple y aftosis compleja, en relación a su morfología se divide en afta menor, mayor y herpetiforme o miliar (Matute et al., 2011; González et al., 2010).

Desde el inicio de las aftas orales hasta su desaparición, estas presentan 4 etapas evolutivas correspondientes a las etapas premonitoria o prodrómica, preulcerativa, ulcerativa y finaliza con la etapa de cicatrización o reparativa (Figuroa et al., 2013).

Su etiopatogenia es multifactorial, existiendo condiciones que desencadenan la aparición de la lesión: predisposición genética, lesiones mecánicas o traumatismos, estrés emocional, factores hormonales, infecciones por virus o bacterias, deficiencias vitamínicas y de microelementos (hierro y ácido fólico); enfermedades sistémicas, alteraciones gastrointestinales, alteraciones inmunológicas como enfermedades autoinmunes, reacciones de hipersensibilidad e inmunodeficiencias (Scully et al., 2003; Slebioda et al., 2014; Toche et al., 2007).

Cualquiera de estos factores desencadenantes produce la activación de los linfocitos T CD4 y CD8, que son los responsables de la respuesta celular. La acción de estas células genera una respuesta citotóxica que produce una destrucción tisular y aparición de lesiones por pérdida de sustancia, dando origen al afta oral (Figuroa et al.,2013).

Dentro de las condiciones que desencadenan la aparición del afta oral, los factores genéticos e inmunológicos, tienen un rol importante y destacado en la etiopatogenia de esta enfermedad, por esto han sido lo más estudiados (Akintoye et al., 2014; Slebioda, et al., 2013; Slebioda et al., 2014).

Las citoquinas desempeñan un rol esencial en este momento ya que, junto a células del sistema inmune elaboran una respuesta inmunitaria e inflamatoria ordenada que termina con la formación del afta oral (Regueiro & López et al., 1996).

Las citoquinas o citocinas, son glicoproteínas producidas por una gran variedad de células y se clasifican de acuerdo al tipo de respuesta inmunológica en Citoquinas de tipo Th1 que presentan una respuesta proinflamatoria, es decir, aquellas que promueven la inflamación; y Citoquinas de tipo Th2 que tienen una respuesta antiinflamatoria, que disminuyen la inflamación (Raeburn CD et al., 2002).

Las citoquinas se dividen en varias familias: quimioquinas, factores de crecimiento, interferones (IFN), factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquinas (IL) (Raeburn CD et al., 2002).

Las citoquinas que presentan mayor importancia son el TNF- $\alpha$  y las interleuquinas, debido a que se reconocen como las más relevantes para la comunicación celular en la etiopatogenia de las aftas orales (Rioboo et al., 2011).

Zuzanna Slebioda en el año 2014 publicó la última revisión de la literatura en la que se describe la etiopatogenia de las aftas orales y algunas citoquinas que participan en ellas (Slebioda et al., 2014).

Por lo antes mencionado, el propósito general de este trabajo será actualizar el conocimiento de las citoquinas en la etiopatogenia de las aftas orales, a partir del año 2015, tratando en lo particular, de determinar: las citoquinas involucradas, la aparición de nuevas citoquinas, las funciones particulares de cada una y en qué etapa de la etiopatogenia participan.

## **2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles serán los nuevos avances del rol de las citoquinas en la etiopatogenia de las aftas orales de acuerdo a la evidencia científica desde el año 2015 hasta la actualidad?

### **3. OBJETIVOS.**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL.**

Actualizar el conocimiento del rol de las citoquinas en la etiopatogenia de las aftas orales.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- ✓ Determinar cuáles son las citoquinas involucradas en la etiopatogenia de las aftas orales.
- ✓ Identificar la aparición de nuevas citoquinas relacionadas con las aftas orales.
- ✓ Determinar la función particular de cada citoquina en la etiopatogenia de las aftas orales.
- ✓ Determinar en qué etapa de la etiopatogenia de las aftas orales participa cada citoquina.

## 4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 AFTAS ORALES

La mucosa oral es una membrana que cubre la cavidad bucal y que está constituida por un epitelio, un tejido conectivo y una membrana basal. Está encargada de otorgar una función protectora, sensitiva y secretora. Está dividida en mucosa masticatoria, de revestimiento y especializada, donde cada una tiene una ubicación específica, de acuerdo a su función (De Ferraris et al., 2009).

Las patologías de la mucosa oral pueden ser clasificadas de acuerdo a su etiología en reactivas, de base inmunológica, infecciosas, neoplásicas, psicógenas, manifestación de enfermedad sistémicas y malformaciones o alteraciones (Neville B et al., 2015). Dentro de las patologías de mucosa oral de base inmunológica se encuentran las enfermedades autoinmunes, las hipersensibilidades, las inmunodeficiencias, y las disregulaciones inmunológicas, encontrándose en esta última y con una alta prevalencia, las aftas orales (Neville B et al., 2015).

Las aftas orales (AO), se definen como una ulceración necrótica inflamatoria de tamaño variable, forma redonda u ovalada, de base blanda y bordes regulares, con un fondo amarillo o gris rodeado de un halo eritematoso y con una participación de elementos inmunológicos en su etiopatogenia (Rioboo et al., 2011). Presenta un pródromo de prurito o ardor localizado y un marcado carácter doloroso. Se ubican de forma más frecuente en mucosa no queratinizada como mucosa labial, mejillas, cara ventral de la lengua y piso de boca.

Generalmente, desarrollan una reparación espontánea que va entre 8 a 10 días sin dejar cicatriz (Sanz et al., 2012). Las AO también son conocidas como úlcera oral recurrente o estomatitis aftosa recurrente.

Las AO presentan una prevalencia que va de un 6,9% a un 18,3% en la población chilena (Raposo et al., 2011). Las personas afectadas, con mayor frecuencia, tienen entre 10 a 20 años de edad, mujeres menores a 40 años, de raza blanca, no fumadoras y de alto nivel socioeconómico (Rivera-Hidalgo et al., 2004).

Las AO de manera clínica se clasifican de acuerdo a su severidad y morfología clínica.

1. Según severidad en:

- **Afta simple:** Es una ulceración aislada y ocasional (Matute et al., 2011).
- **Aftosis compleja:** Son aftas múltiples que se presentan con mayor recurrencia y sintomatología, además de tener un componente sistémico (Matute et al., 2011).

2. Según morfología clínica:

- **Afta Menor:** Es la más frecuente, corresponde a una pequeña ulceración menor a 1 cm (González et al., 2010).

- **Afta Mayor:** Ulceración de gran tamaño superior o igual a 1 cm (González et al., 2010).
- **Afta Herpetiforme o miliar:** Menos frecuente, son múltiples ulceraciones de pequeño tamaño de 1 a 2 mm (González et al., 2010).

Para realizar un diagnóstico certero es importante efectuar una correcta anamnesis y un buen examen clínico de la lesión, lo que permitirá establecer un diagnóstico específico, de acuerdo, a su localización, tamaño, número, recurrencias, afectación del estado general o asociación con otras lesiones (Parent et al., 2008).

El tratamiento de las aftas simples es sintomático, mientras que para la aftosis compleja es sistémico y se justifica la utilización de pruebas complementarias para un correcto diagnóstico (Parent et al., 2008).

#### 4.1.1 ETAPAS EVOLUTIVAS DE LAS AFTAS ORALES

La formación de las AO se puede dividir en varias etapas evolutivas:

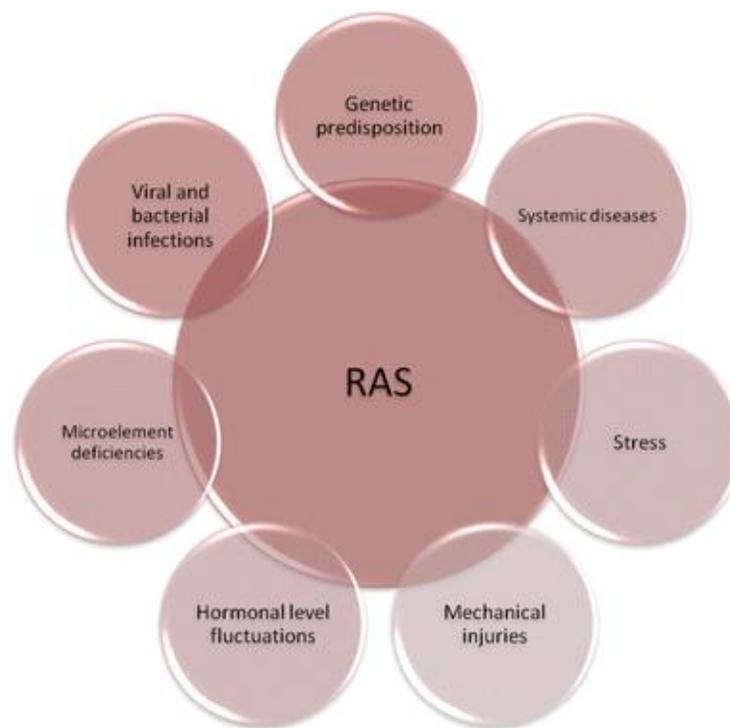
- **Etapas Premonitoria o Prodrómica:** La mucosa donde aparecerá la lesión presenta un aspecto normal, sin embargo, algunas personas presentan una sensación de ligero picor y quemazón. Esta etapa puede tener una duración de 24 horas (Figuroa et al., 2013).

- **Etapa Pre Ulcerativa:** Se forman máculas eritematosas puntiformes o pápulas con halo eritematoso que generan dolor moderado. La duración de esta etapa es entre 1 a 3 días (Figuroa et al., 2013).
- **Etapa Ulcerativa:** Aparecen las úlceras y se presentan con un fondo fibrinoide de color blanco amarillento rodeado de un halo eritematoso. La lesión es muy dolorosa y la duración de este periodo tiene relación con el tipo de afta existente que va de 1 a 16 días. Este periodo es muy sintomático con sensación de quemazón, dificultad en la masticación, deglución y fonación, incluso pudiendo estar asociado a cuadros de fiebre y malestar general (Rioboo et al., 2011; Figuroa et al., 2013).
- **Etapa de Cicatrización o Reparativa:** El proceso llega a su término mediante la restitución íntegra de la mucosa, retracción de los bordes y disminución del dolor. Regularmente no deja cicatriz, excepto en algunos casos de aftas mayores. La duración de esta etapa es de 2 a 4 días (Figuroa et al., 2013).

#### 4.1.2 ETIOPATOGENIA DE AFTAS ORALES

Las AO presentan una etiopatogenia multifactorial (Rioboo et al., 2011), existiendo condiciones que desencadenan la aparición de la lesión: predisposición genética, lesiones mecánicas o traumatismos, estrés emocional, factores hormonales, infecciones por virus o bacterias, deficiencias vitamínicas y de microelementos (hierro y ácido fólico); enfermedades sistémicas como el Síndrome de faringitis y fiebre periódica (PFAPA), Síndrome de Sweet, alteraciones gastrointestinales (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca

y enfermedad de Behcet), alteraciones inmunológicas como enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, liquen plano, pénfigo o penfigoide), reacciones de hipersensibilidad (alimentos o materiales dentales) e inmunodeficiencias como el SIDA (Scully et al., 2003; Slebioda et al., 2014; Toche et al., 2007).



**FIGURA N° 1.** FACTORES DESENCADENANTES DE LA APARICIÓN DEL AFTA ORAL (SLEBIODA ET AL., 2014).

Cualquiera de estos factores desencadenantes produce la activación de los linfocitos T CD4 y CD8, que son los responsables de la respuesta celular. Estas células activarán a los monocitos que después se van a transformar en macrófagos. La acción de estas células genera una respuesta citotóxica que produce una destrucción tisular y aparición de lesiones por pérdida de sustancia dando origen al AO (Figuroa et al., 2013).

Dentro de las condiciones que desencadenan la aparición del AO, los factores genéticos e inmunológicos, tienen un rol importante y destacado en la etiopatogenia de esta enfermedad, por esto han sido lo más estudiados (Akintoye et al., 2014; Slebioda, et al., 2013; Slebioda et al., 2014).

#### **4.1.2.1 FACTOR GENÉTICO**

La predisposición genética en el desarrollo de AO fue sugerida por primera vez por Jonathan Ship en 1965, y respaldada por Michael Miller en 1977. Ellos defendían la idea de la existencia de un gen de herencia autosómica recesiva, que podía determinar la aparición de aftas y que, además, podía ser influenciado por el entorno (Ship., 1965; Miller et al., 1977; Miller et al., 1980).

Actualmente, se sabe que existen factores de riesgo genéticos que modifican la susceptibilidad inmunológica individual, que permite el desarrollo o aparición de AO. Estos factores son:

- Historia familiar positiva de AO.
- Asociación con ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA); proteínas que ayudan al sistema inmune a diferenciar entre células propias o sustancias extrañas o dañinas.

#### 4.1.2.2 FACTOR INMUNOLÓGICO

Roy Rogers, en 1977 relaciona la aparición de AO, además de a un factor genético, a una alteración del sistema inmunológico, específicamente, de las células que participan en la respuesta inmune (Rogers., 1977). Desde esa época a la actualidad se ha investigado y estudiado el factor inmune en la etiopatogenia del AO, pero hasta el día de hoy no se ha podido determinar el agente etiológico específico que cause esta enfermedad.

Los primeros estudios histopatológicos, mediante técnicas de inmunohistoquímica, sugerían una relación entre reacciones inmunes mediadas por células y el desarrollo de AO. Observaban un mayor número de linfocitos T CD4 y células NK (Natural Killer) en la etapa pre ulcerativa; mayor número de linfocitos CD8 en la etapa ulcerativa; y en la fase de cicatrización, se observó nuevamente un mayor número de linfocitos CD4 (Buño et al., 1998). En el momento de formación de úlcera, los antígenos HLA (antígeno leucocitario humano) de tipo I y II se ubicaban en las células basales del epitelio. Con el paso del tiempo estos antígenos se multiplicaban y se encontraban en todos los estratos del epitelio producto del interferón  $\gamma$ , que era liberado por los linfocitos T. Se pensaba que estos antígenos servían de marcador para que los linfocitos T CD8 destruyeran las células epiteliales, provocando la disrupción de la capa basal y posterior formación de una úlcera (Palomo et al., 2002) (Scully, et al., 1989).

Los estudios actuales describen que los cambios clínicos e histopatológicos que se observan en las etapas evolutivas de las AO inician en la etapa premonitoria con un infiltrado mononuclear (linfocitario) masivo que empieza a ingresar al epitelio y comienza el desarrollo de edema (Jurge et al., 2006).

Luego en la fase pre ulcerativa, se genera un aumento del dolor y el desarrollo de una pápula localizada, debido a una vasculitis localizada con un acúmulo denso de células mononucleares (monocitos, células plasmáticas y linfocitos T principalmente) bajo la capa basal (Jurge et al., 2006).

En la etapa ulcerativa, se produce la ruptura de la pápula y es cubierta por una membrana fibrosa que tiene linfocitos polimorfonucleares en su centro rodeado de un masivo infiltrado mononuclear (Jurge et al., 2006).

Finalmente, en la etapa de cicatrización se produce una regeneración del epitelio y una cobertura de la úlcera (Jurge et al., 2006).

Estos cambios clínicos e histopatológicos respaldan la teoría más actual que sugiere que el AO se desencadena por una respuesta inmune, mediante la activación de un antígeno y posterior efecto destructivo sobre la mucosa oral. Esto se describe de la siguiente manera (Figuerola et al., 2013):

- 1) Existe un factor desencadenante antigénico desconocido que parece iniciar el proceso (Akintoye et al., 2005; Parent et al., 2008).

- 2) Se provoca la activación de las células inmunitarias, principalmente linfocitos T CD4+ y CD8+ que son responsables de la respuesta celular; también se ha observado la presencia de monocitos, que se extravasan hacia los tejidos diferenciándose en macrófagos, polimorfonucleares neutrófilos, mastocitos, y acompañados de citoquinas como IL-2, IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$  (Akintoye et al., 2005; Parent et al., 2008).

3) La acción en conjunto de estas células inmunitarias genera una respuesta citotóxica contra las células mucosas, provocando una destrucción tisular y aparición de una lesión por pérdida de sustancia (úlceras) (Akintoye et al., 2005; Parent et al., 2008).

Otras posibles causas descritas en la literatura son:

- **Vasculitis mediada por inmunocomplejos (Reacción de hipersensibilidad tipo III).** Se produce cuando depósitos de inmunocomplejos activan el sistema del complemento, inducen agregación plaquetaria, activación de leucocitos polimorfonucleares y liberación de enzimas proteolíticas que causan microtrombos, vasculitis y necrosis, observando microscópicamente eritrocitos extravasados alrededor del margen de la úlcera y una gran cantidad de macrófagos (Palomo et al., 2002; Akintoye et al., 2014).
- **Moléculas de adhesión celular.** Se ha detectado un aumento de ciertas moléculas de adhesión celular como V-CAM-1 (molécula de adhesión celular vascular 1), E-selectina, ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular) y el TNF $\alpha$ ; y la disminución de otras como VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) en pacientes con AO (Rioboo et al., 2011).
- **Inmunoglobulinas.** Se han estudiado las concentraciones séricas de inmunoglobulinas durante los diferentes estadios de AO y se han encontrado variaciones de Ig A, de Ig D, de Ig G y de Ig E, según la etapa evolutiva de la enfermedad y el tipo de AO (Correnti et al., 2008; Puyal, 2011).

En todo lo descrito anteriormente, la participación de un grupo de pequeñas proteínas llamadas Citoquinas es fundamental. Ellas se encargan de elaborar de forma conjunta con las células del sistema inmune una respuesta inmunitaria e inflamatoria ordenada, que termina con la formación de la úlcera oral (Regueiro & López et al., 1996).

## 4.2 CITOQUINAS

Las citoquinas o citocinas, son glicoproteínas producidas por una gran variedad de células. Se conocen desde hace más de 40 años, cuando Issac y Lindermann descubrieron la actividad del interferón. En 1974 Cohen y su grupo propusieron nombrarlas como citocinas (Filella, X et al., 2002).

Las citoquinas participan en la respuesta inmune inespecífica y adquirida, en la hematopoyesis y en la reacción inflamatoria. Ejercen su acción biológica mediante la interacción con receptores de membrana específicos, lo que provoca una cadena de reacciones químicas al interior de la célula (Palomo I. et al., 2002). Actúan como factores de crecimiento local mediante diversos mecanismos; mecanismos autocrinos, actuando sobre la propia célula productora; paracrino, cuando actúan sobre células vecinas; yuxtacrino, si implica interacciones entre células separadas; endocrino, cuando son producidas en grandes cantidades y pasan al torrente sanguíneo o retrocrino, actuando sobre la misma célula o sobre células vecinas, pero a través de formas solubles de receptores de membrana. En general, estas proteínas regulan el organismo, controlando muchas actividades en diversas células (Filella, X et al., 2002).

Presentan entre sus características la pleiotropía y un efecto redundante, lo cual significa que una misma citoquina puede ejercer su acción sobre múltiples células y diferentes citoquinas realicen una misma función o acciones semejantes (Oliveira, C et al., 2011; Palomo I. et al., 2002). Cada citocina puede estimular o suprimir tanto su propia síntesis, la de sus receptores y la de otro tipo de citoquinas.

Las citoquinas se clasifican de acuerdo al tipo de respuesta inmunológica en (Filella, X et al., 2002):

- **Citoquinas de tipo Th1:** Presentan una respuesta proinflamatoria (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF $\alpha$  y IFN $\gamma$ ) y según varios autores, están más asociadas con la aparición de AO. Estas provocan una respuesta inmune de tipo celular (Bazrafshani et al., 2003; Slebioda et al., 2014).
- **Citoquinas de tipo Th2:** Tienen una respuesta antiinflamatoria (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 y TGF- $\beta$ ) y se encuentran disminuidas en la presencia de AO. Inducen una respuesta inmunológica de tipo humoral (Bazrafshani et al., 2003; Slebioda et al., 2017).

El grupo de las citoquinas, a su vez, está compuesto por las familias de quimioquinas, factores de crecimiento, interferones (IFN), factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleuquinas (IL) (Raeburn CD et al., 2002).

A continuación, se describirán, brevemente, las características generales de cada una de las citoquinas antes mencionadas, dando mayor importancia al TNF- $\alpha$  y a las interleuquinas,

debido a que se reconocen como los elementos más relevantes para la comunicación celular en la etiopatogenia de las aftas orales (Rioboo et al., 2011).

**QUIMIOQUINAS:** También llamadas quimiocinas, corresponde al grupo más numeroso de las citoquinas, las cuales tienen un rol fundamental que es conducir el movimiento de los leucocitos hacia los sitios donde hay inflamación y dirigir a las células mononucleares a través de todo el cuerpo. Su primera función conocida como se mencionó antes fue su capacidad de atraer leucocitos, motivo por el que recibió su nombre. Emplean de múltiples formas sus receptores y participan de la hematopoyesis, angiogénesis, morfogénesis tisular, crecimiento tumoral y apoptosis (Palomo I. et al., 2002; Oppenheim J. et al., 2001; Londoño N. et al., 2001).

**FACTOR DE CRECIMIENTO:** Corresponden a glicoproteínas producidas por fibroblastos, células endoteliales, monocitos y linfocitos T. Inducen la formación de granulocitos, macrófagos y eosinófilos y junto con la eritropoyetina están involucradas en el desarrollo de los eritrocitos (Filella, X et al., 2002).

En este grupo existen: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF), que estimula el desarrollo y la diferenciación de los neutrófilos; Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos (M-CSF), que induce el crecimiento y diferenciación de las células dendríticas; Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos (GM-CSF), que estimula el crecimiento de células de la línea de los monocitos; Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- $\beta$ ), que inhibe la actividad de las células NK, la producción de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , y la proliferación de células linfoides, epiteliales, endoteliales, mieloides y mesenquimales (Murphy K. et al., 2009; Romero Adrián, T. et al., 2009; Gálvez-Gastélum, F. J et al., 2004).

**INTERFERON (IFN):** Este tipo de citoquina participa, principalmente, en la inhibición de la replicación del ARN o ADN viral (Hernández-Urzúa, M et al., 2001). Existen interferones tipo I y tipo II. Los primeros son los IFN- $\alpha$  o IFN- $\beta$  que aumentan la expresión de moléculas de histocompatibilidad de clase I (MHC clase I) y suprimen la expresión de las moléculas de histocompatibilidad clase II (MHC clase II). Esto favorece una respuesta inmune celular específica de tipo Th1 (Palomo I. et al, 2002; Murphy K. et al 2009). El segundo tipo es el interferón tipo II o IFN- $\gamma$ ., producido por los linfocitos T CD4+ y por las células Natural Killer (NK). Se encarga de activar a los macrófagos, aumentando su capacidad fagocitaria, controla la presentación de antígenos y regula la expresión de HLA (Antígeno Leucocitario humano) clase II (Gessani, S et al., 1998).

**FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF):** Es una citoquina proinflamatoria secretada por linfocitos, monocitos y macrófagos, que se comenzó a estudiar desde 1940 y en 1975 recibió el nombre de factor de necrosis tumoral, ya que, en el suero de ratones tratados con lipopolisacárido, fue identificado como un mediador de la necrosis de los tumores al generar necrosis hemorrágica y una completa desaparición de los tumores (Valencia, R. F., 2002).

Existen dos tipos, el TNF-  $\alpha$  y el TNF-  $\beta$ , ambos son mediadores de las respuestas inmunes e inflamatorias, reclutan neutrófilos y monocitos en las zonas donde hay inflamación. Producen una acción antitumoral mediante la inhibición de la angiogénesis y aumentan la respuesta inmunológica antitumoral. También generan la activación endotelial (Filella, X et al., 2002; Regueiro Gonzalez, J. R. et al., 2009).

El TNF-  $\alpha$  genera un aumento del diámetro de los vasos sanguíneos de la zona infectada y un incremento de la permeabilidad vascular. Además, estimula la síntesis de moléculas de adhesión en el endotelio, lo cual hace más fácil la unión de los leucocitos que están en

circulación para que luego migren al interior de los tejidos afectados. También promueve la apoptosis y estimula la síntesis de quimiocinas (Regueiro Gonzalez, J. R. et al., 2009, Gupta S., 2002).

El TNF-  $\beta$  o también llamada linfotoxina, es producida únicamente por los linfocitos T. Activa los neutrófilos, generando una reacción inflamatoria y favorece la muerte de las células blanco. Esta linfotoxina al igual que el TNF-  $\alpha$  aumenta la producción de citoquinas y la adhesión de los leucocitos mediante la activación de las células endoteliales (Palomo I. et al., 2002).

En la literatura se ha descrito que el TNF está relacionado con patologías sistémicas como hipertensión y resistencia a la insulina, (Herder C. et al., 2007; Borst SE., 2004). En el área odontológica se ha relacionado con liquen plano oral, enfermedad periodontal e incluso cáncer oral (Sklavounou-Andrikopoulou et al., 2004; Graves DT et al., 2003; Jablonska et al., 1997).

**INTERLEUQUINAS (IL):** También llamadas interleucinas, son proteínas de bajo peso molecular que permiten la comunicación entre células inflamatorias y del sistema inmune. Su nombre se empleó por primera vez en el año 1979 para describir a dos de sus integrantes: la interleuquina 1 (IL-1) derivada de los macrófagos y llamada factor de activación de linfocitos puesto que activa linfocitos B y T; y la interleuquina 2 (IL-2) producida por los linfocitos y nombrada como factor de crecimiento de células T, debido a que estimula la proliferación de células T (Dinarello C A et al., 1986).

El término interleucina, hace referencia a (inter-) “medio de comunicación”, (-leucina) producidas por los leucocitos. Sin embargo, con el pasar de los años se ha conocido que éstas

son generadas no sólo por los leucocitos, sino que también por una gran variedad de células que participan en la inmunidad innata y adquirida (Hernández-Urzúa et al., 2001).

A continuación, y como ya se mencionó, se dará mayores detalles de las interleuquinas, debido a la relevancia observada de su participación en la AO.

Existe un gran número de interleuquinas: IL-1, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29.

Las interleuquinas, muy relacionadas con múltiples procesos biológicos, especialmente los inflamatorios, también han sido relacionadas con diversas patologías. Entre las enfermedades sistémicas asociadas, es posible mencionar el Síndrome metabólico, Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, obesidad, aterosclerosis y cáncer (Alarcón G., 2006; Hernández G et al., 2005; Dinarello C et al., 2010; Holmes et al., 2008; Dávalos-de la Cruz et al., 2015; Guzmán-Flores et al., 2012; Fernández R et al., 2002; Opal., et al.; 2000; Filella X et al., 2002; Guo H et al., 2000).

En el área odontológica, aparte de su relación con AO, han sido asociadas, con la enfermedad periodontal, cáncer oral, periimplantitis y con el liquen plano oral, entre otras (Ortiz Vásquez, 2013; Rodríguez Ticona, Á. L et al., 2013; Anaya, M. et al., 2013; Martí, E. C et al., 2011; Cardoso et al., 2009; Honda T, et al., 2008; Özçaka Ö et al., 2011; Rhodus et al., 2005; Abdel-Haq, A et al., 2014; Zhang, Y. et al., 2012; Dan, H. et al., 2011).

**Clasificación de las Interleuquinas:** Las interleuquinas se clasifican en proinflamatorias, promotoras de la inflamación y en antiinflamatorias, inhibidoras de la inflamación (Dinarello, C. A., 2000). (Filella X et al., 2002; Lin E et al., 2000; Londoño N F C et al., 2001; Palomo I et al., 2002; Murphy K et al., 2009).

La interleuquina proinflamatoria más importante es la IL-1, que regula la respuesta inflamatoria en la inmunidad innata (Filella X et al., 2002), por su parte, la interleuquina 10 (IL-10) es la citoquina antiinflamatoria más relevante en la respuesta inmune humana, cuya acción la realiza al inhibir las síntesis de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  en los macrófagos (Opal S M., 2000).

En la siguiente tabla se detalla esta clasificación:

<b>TABLA N°1. INTERLEUQUINAS PROINFLAMATORIAS Y ANTIINFLAMATORIAS.</b>	
<b>Interleuquinas Proinflamatorias</b>	<b>Interleuquinas Antiinflamatorias</b>
<b>IL-1, IL-1<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-32.</b>	<b>IL-1RA, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-11, IL-13, IL-27.</b>

TABLA N°1: CLASIFICACIÓN DE LAS INTERLEUQUINAS EN PROINFLAMATORIAS Y ANTIINFLAMATORIAS.

**Función de las Interleuquinas:** Las interleuquinas permiten la comunicación entre células inflamatorias e inmunes, además de promover el crecimiento, diferenciación y activación de las células (Hernández-Urzúa M A et al., 2001). En general, tienen múltiples

acciones, además cada interleuquina desempeña un rol particular, lo cual determina su participación en muchos eventos biológicos.

La tabla N°2, entrega un resumen de las funciones de las interleuquinas más asociadas con las aftas orales. Esta información, sin embargo, corresponde sólo a las funciones generales recabadas en la literatura en el periodo anterior al 2015 (Natah SS et al., 2000; Bazrafshani MR et al., 2002; Buño IJ et al., 1998; Banerjee, M et al., 2012; Filella X et al., 2002; Lin E et al., 2000; Londoño N F C et al., 2001; Palomo I et al., 2002; Murphy K et al., 2009).

<b>TABLA N°2. FUNCIONES GENERALES Y ORIGEN DE INTERLEUQUINAS ASOCIADAS A AFTAS ORALES.</b>		
<b>Interleuquinas</b>	<b>Origen</b>	<b>Función</b>
<b>IL-1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fagocitos mononucleares activados</li> <li>- Células endoteliales y epiteliales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre, activación de células T y de macrófagos.</li> <li>- Mediador de la respuesta inflamatoria en la inmunidad innata</li> <li>- Activación de timocitos y líneas de células T.</li> <li>- Estímulo de PGE2 en los fibroblastos.</li> </ul>
<b>IL-1<math>\alpha</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monocitos</li> <li>- Macrófagos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Citocina proinflamatoria.</li> </ul>
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monocitos</li> <li>- Macrófagos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Citocina proinflamatoria.</li> <li>- Promueve la llegada de leucocitos al sitio de infección.</li> <li>- Potencia la acción de los neutrófilos</li> <li>- Incrementa la respuesta de linfocitos B y T.</li> <li>- Estimula la secreción de IL-6.</li> <li>- Inhibe las células <math>\beta</math> del páncreas.</li> </ul>
<b>IL-1RA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monocitos</li> <li>- Macrófagos</li> <li>- Neutrófilos</li> <li>- Hepatocitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actúa como antagonista natural de la función de la IL-1.</li> </ul>

Continuación

**TABLA N°2. FUNCIONES GENERALES Y ORIGEN DE INTERLEUQUINAS ASOCIADAS A AFTAS ORALES.**

<b>Interleuquinas</b>	<b>Origen</b>	<b>Función</b>
<b>IL-2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfocitos T</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proliferación, producción de citoquinas en linfocitos T.</li> <li>- Proliferación y activación en las células NK.</li> <li>- Síntesis de anticuerpos y proliferación en linfocitos B.</li> </ul>
<b>IL-4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfocitos Th2 CD4+, T CD8+</li> <li>- Mastocitos</li> <li>- Estroma de médula ósea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Activación de precursoras de células B, cambio de IgE, estimula la diferenciación hacia células TH2</li> <li>- Aumento MHC-II en los linfocitos B</li> <li>- Proliferación y diferenciación en linfocitos T</li> <li>- Estimula la expresión de moléculas de adhesión en macrófagos endoteliales</li> </ul>
<b>IL-5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfocitos Th2 CD4+</li> <li>- Mastocitos</li> <li>- Eosinófilos</li> <li>- Tumores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proliferación, diferenciación y activación en los eosinófilos</li> <li>- Estimula la activación, crecimiento y diferenciación de linfocitos B</li> </ul>
<b>IL-6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Algunas células T activadas</li> <li>- Macrófagos</li> <li>- Células endoteliales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crecimiento y diferenciación de células T y B</li> <li>- Mediador de la respuesta de fase aguda</li> <li>-</li> </ul>
<b>IL-8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monocitos,</li> <li>- Linfocitos</li> <li>- Granulocitos</li> <li>- Fibroblastos</li> <li>- Células Endoteliales y Epiteliales</li> <li>- Queratinocitos</li> <li>- Hepatocitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quimiotaxis y activación en los leucocitos.</li> <li>- Estimula la producción de IL-1 y de IL-1Ra.</li> <li>- Estimula a los basófilos para que liberen histamina.</li> </ul>
<b>IL-10</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Macrófagos activados</li> <li>- Linfocitos T y B</li> <li>- Queratinocitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiene acción antiinflamatoria.</li> <li>- Inhibe la producción de citoquinas Th1 y la expresión de MHC-II en los macrófagos.</li> <li>- Inhibe la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF-<math>\alpha</math>.</li> </ul>

Continuación

<b>TABLA N°2. FUNCIONES GENERALES Y ORIGEN DE INTERLEUQUINAS ASOCIADAS A AFTAS ORALES.</b>		
<b>Interleuquinas</b>	<b>Origen</b>	<b>Función</b>
<b>IL-12</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Células dendríticas</li> <li>- Macrófagos</li> <li>- Neutrófilos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimula la diferenciación de células T CD4 hacia células parecidas a Th1.</li> <li>- Estimula la producción de IFN-<math>\gamma</math> en linfocitos T y células NK.</li> <li>- Reduce la producción de IL-4, IL-5, IL-10 por parte de las células Th2.</li> </ul>
<b>IL-13</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfocitos T activados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crecimiento y diferenciación de células B.</li> <li>- Inhibe la producción de interleucinas proinflamatorias y quimioquinas en los macrófagos, y células Th1.</li> <li>- Aumenta la síntesis de IL-1RA.</li> <li>- Induce alergia/asma.</li> </ul>
<b>IL-17</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Células T CD4+</li> <li>- Células T CD8</li> <li>- Células NK</li> <li>- células T <math>\gamma</math> <math>\delta</math>,</li> <li>- Neutrófilos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Compuesta por 6 sustancias distintas IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F.</li> <li>- Citocina proinflamatoria.</li> <li>- Estimula la producción de citocina por células epiteliales, endoteliales y fibroblastos.</li> </ul>
<b>IL-18</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Macrófagos activados</li> <li>- Células de Kupffer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Citocina proinflamatoria.</li> <li>- En células T y células NK induce la producción de IFN-<math>\gamma</math>.</li> <li>- Aumenta la producción de IL-2.</li> <li>- Regula la respuesta de tipo Th1.</li> <li>- Disminuye la producción de IL-10.</li> </ul>

TABLA N° 2: RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN DE INTERLEUQUINAS MÁS ASOCIADAS CON AO, EN PERIODO PREVIO AL 2015. SE ESPECIFICA ORIGEN Y FUNCIONES GENERALES.

### 4.3 CITOQUINAS EN AFTAS ORALES

Las citoquinas han mostrado una gran participación en las AO, destacando su participación en los factores etiopatogénicos genéticos e inmunológicos (Slebioda et al., 2013; Slebioda et al., 2014).

La participación de las citoquinas en el ámbito genético, se determina a través de la existencia de algunos polimorfismos de ADN que son heredables y traspasados de una generación a otra. Un polimorfismo genético es un tipo de mutación monogénica, en el que se produce la sustitución de un par de bases nitrogenadas por otro par distinto. Esto puede originar la sobreproducción de la proteína codificada, pudiendo desarrollar eventualmente una lesión como el afta (Valderrama et al., 2005). Este tipo de alteraciones han sido relacionadas con algunas citoquinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  (Slebioda et al., 2013). Esto conlleva que las personas que presenten estos antecedentes genéticos, puedan desarrollar la enfermedad a más temprana edad, con mayor frecuencia o recurrencia (Bazrafshani et al., 2003; Rioboo et al., 2011; Chavan et al., 2012).

Por otra parte, desde el punto de vista inmunológico, hoy se tiene certeza que el sistema inmunológico se altera como respuesta a un factor desencadenante no definido, produciendo como resultado una cascada de citoquinas que se inicia de manera alterada e incorrecta, provocando la activación de una gran cantidad de células que causan una respuesta inmune dirigida contra áreas de la mucosa oral, determinando la aparición del AO (Buño et al., 1998; Borra et al., 2004).

Zuzanna Slebioda en el año 2014 publicó la última revisión de la literatura en la que se describe la etiopatogenia de las AO y algunas citoquinas que participan en ellas (Slebioda et al., 2014).

Slebioda describe cuáles son los mecanismos inmunológicos alterados en el AO y como se afecta la aparición, producción y funcionalidad de las diferentes citoquinas. En resumen, se producen 2 alteraciones generales:

**Expresión limitada de citoquinas antiinflamatorias tipo Th2 y las TGF- $\beta$ :** Las citoquinas antiinflamatorias TGF- $\beta$  e IL-10 se encuentran disminuidas en pacientes con AO. Un bajo nivel de IL-10 puede prolongar la duración del afta, ya que se inhibe su acción de proliferación epitelial en la etapa de cicatrización o curación (Slebioda et al., 2014).

**Predominio de citoquinas proinflamatorias tipo Th1:** Se observó una mayor cantidad de citoquinas tipo Th1, tanto en la fase ulcerativa, como en la de cicatrización del AO. Además, se ha descrito por diferentes autores que este tipo de citoquinas son muy importantes en la aparición y desarrollo de las AO (Aridogan et al., 2003; Borra et al., 2004; Slebioda et al., 2014).

En la siguiente tabla se muestra un resumen de la información que aporta la literatura de cada una de las citoquinas asociadas a AO, hasta el año 2014. Nótese que la investigación se centra en la asociación existente, es decir, está o no está, pero no nos informan de qué manera o en qué momento participa cada interleuquina en el proceso.

**TABLA N°3. CITOQUINAS Y SU ASOCIACIÓN A AFTAS ORALES,  
HASTA EL AÑO 2014**

<b>Citoquina</b>	<b>Autor/año</b>	<b>Resultado</b>	<b>¿Asociado a aftas?</b>
<b>Interleuquina 1 (IL-1)</b>	Bazrafshani et al., 2002	IL-1 $\alpha$ 889 y la IL-1 $\beta$ 3953 (actualmente correspondiente a la posición +3954) han sido estudiadas en aftas.	-
	Bazrafshani et al., 2003	IL-1 $\beta$ -511 e IL-1RN se asoció fuertemente con aftas.	Sí
	Pacho et al., 2005	Niveles elevados de IL-1 se considera un fuerte marcador para el desarrollo de aftas.	Sí
	Guimaraes et al., 2006	Existe una mayor frecuencia de polimorfismos asociados con la alta producción de IL-1 $\beta$ +3954 en pacientes con aftas.	Sí
	Guimaraes et al., 2007	Se asoció la IL-1 $\beta$ +3954 (C/T) con un mayor riesgo de aftas.	Sí
	Scully et al., 2008	IL-1 $\beta$ es una citoquina inflamatoria importante en las aftas.	Sí
	Najafi et al., 2013	IL-1 RA 1970 y IL-RA 11100 han sido estudiadas en aftas.	-
	Ozyurt et al., 2014	Niveles séricos de IL-1 fueron mayores en pacientes con aftas que en pacientes sanos.	Sí
<b>Interleuquina 2 (IL-2)</b>	Buño et al., 1998	Niveles elevados de IL-2 en pacientes con aftas.	Sí
	Sun et al., 2000	El nivel plasmático de IL-2 aumentó simultáneamente en los pacientes con aftas.	Sí
	Albanidou et al., 2007	IL-2 aumentó en pacientes con aftas en relación a los pacientes control.	Sí
	Lewkowicz et al., 2008	Mayor producción de IL-2 en pacientes con aftas.	Sí

Continuación

<b>TABLA N°3. CITOQUINAS Y SU ASOCIACIÓN A AFTAS ORALES, HASTA EL AÑO 2014</b>			
<b>Citoquina</b>	<b>Autor/año</b>	<b>Resultado</b>	<b>¿Asociado a aftas?</b>
<b>Interleuquina 2 (IL-2)</b>	Nowak & Gorska., 2008	En sangre existe una mayor concentración de IL-2 en sujetos con aftas que en controles. En saliva no hay diferencias en sujetos con aftas y controles.	Sí
	Scully et al., 2008	IL-2 es una citoquina inflamatoria importante en las aftas.	Sí
	Rioboo et al., 2011	La IL-2 juega un papel importante en la aparición de aftas orales.	Sí
<b>Interleuquina 4 (IL-4)</b>	Buño et al., 1998	Existen niveles elevados de IL-4 en pacientes con aftas.	Sí
	Albanidou et al., 2007	IL-4 disminuyó en pacientes con aftas en comparación con los controles.	Sí
	Kalkan et al., 2013	Se encontró que la IL-4 VNTR intrón 3 está asociado con la susceptibilidad de presentar aftas.	Sí
<b>Interleuquina 5 (IL-5)</b>	Buño et al., 1998	Existen niveles elevados de IL-5 en pacientes con aftas.	Sí
<b>Interleuquina 6 (IL-6)</b>	Bazrafshani et al., 2003	IL-6-174 se presentó con mayor frecuencia en aftas.	Sí
	Sun et al., 2004	IL-6 es un marcador sérico sensible presente en el 25% de pacientes con aftas.	Sí
	Pacho et al., 2005	Niveles elevados de IL-6 se consideran un fuerte marcador para el desarrollo de aftas.	Sí
	Boras et al., 2006	No se encontraron diferencias en los niveles salivales de IL-6 entre pacientes con aftas y los controles.	No

Continuación

<b>TABLA N°3. CITOQUINAS Y SU ASOCIACIÓN A AFTAS ORALES, HASTA EL AÑO 2014</b>			
<b>Citoquina</b>	<b>Autor/año</b>	<b>Resultado</b>	<b>¿Asociado a aftas?</b>
<b>Interleuquina 6 (IL-6)</b>	Guimaraes et al., 2007	Se asoció la IL-6-174 (G/C) con un mayor riesgo de desarrollo de aftas.	Sí
	Scully et al., 2008	La IL-6 es una citoquina inflamatoria importante en las aftas.	Sí
	Karakus et al., 2014	IL-6-572 (G/C) y la IL-6-174 (G/C) están asociadas con una mayor susceptibilidad de presentar aftas.	Sí
<b>Interleuquina 8 (IL-8)</b>	Sun et al., 2004	IL-8 es un marcador sérico sensible presente en el 60% de pacientes con aftas.	Sí
<b>Interleuquina 10 (IL-10)</b>	Buño et al., 1998	Existen niveles disminuidos de IL-10 en pacientes con aftas.	Sí
	Bazrafshani et al., 2003	No se encontró asociación significativa entre la IL-10-592 y la IL-10-1082, y la susceptibilidad a presentar aftas.	No
	Guimaraes et al., 2007	No se encontró una asociación entre la IL-10-1082 (G/A) y aftas.	No
	Lewkowicz et al., 2008	Se demostró una menor producción de IL-10 en pacientes con aftas.	Sí
	Miyamoto et al., 2008	Se observó una menor producción de IL-10 en pacientes con aftas.	Sí
	Scully et al., 2008	La IL-10 es una citoquina inflamatoria importante en las aftas.	Sí
	Najafi et al., 2014	Los genes IL-10-1082 (C/A), IL-10-819 (C/T) y IL-10-592 (C/A) tienen asociación con la predisposición a presentar aftas.	Sí

Continuación

<b>TABLA N°3. CITOQUINAS Y SU ASOCIACIÓN A AFTAS ORALES, HASTA EL AÑO 2014</b>			
<b>Citoquina</b>	<b>Autor/año</b>	<b>Resultado</b>	<b>¿Asociado a aftas?</b>
<b>Interleuquina 12 (IL-12)</b>	Aridogan et al., 2003	Los niveles séricos de IL-12 eran más altos en los pacientes con aftas que en los controles.	Sí
	Bazrafshani et al., 2003	No se encontró asociación significativa entre la IL-12-1188 y susceptibilidad a presentar aftas.	No
	Albanidou et al., 2007	La IL-12 aumentó en pacientes con aftas en relación a los controles.	Sí
<b>Interleuquina 13 (IL-13)</b>	Ozyurt et al., 2014	Los niveles séricos de IL-13 fueron mayores en pacientes con aftas que en sanos.	Sí
<b>Interleuquina 17 (IL-17)</b>	Ozyurt et al., 2014	Los niveles séricos de IL-17 fueron mayores en pacientes con aftas que en sanos.	Sí
	Al-Samadi et al., 2014	La IL-17C es altamente expresada en pacientes con aftas.	Sí
<b>Interleuquina 18 (IL-18)</b>	Ozyurt et al., 2014	Los niveles séricos de IL-18 fueron mayores en pacientes con aftas que en sanos.	Sí
	Hazzaa et al., 2014	Los polimorfismos del gen IL-18-137 (G/C) y la IL-18-607 (C/A) no se asoció con la susceptibilidad de desarrollar aftas.	No

Continuación

**TABLA N°3. CITOQUINAS Y SU ASOCIACIÓN A AFTAS ORALES, HASTA EL AÑO 2014**

<b>Citoquina</b>	<b>Autor/año</b>	<b>Resultado</b>	<b>¿Asociado a aftas?</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Taylor et al., 1992	Se liberaron cantidades significativamente mayores de TNF- $\alpha$ en pacientes con aftas que en controles.	Sí
	Buño et al., 1998	Existen niveles elevados de TNF- $\alpha$ en pacientes con aftas.	Sí
	Natah et al., 2000	TNF- $\alpha$ es un importante mediador inflamatorio, que puede contribuir a la activación y al reclutamiento de los leucocitos que se encuentran en las lesiones de las aftas.	Sí
	Bazrafshani et al., 2002	En el TNF- $\alpha$ 308 y TNF- $\beta$ Nco1, no se identificó que tuvieran una asociación con aftas.	No
	Scully et al., 2003	TNF- $\alpha$ juega un papel importante en las aftas.	Sí
	Pacho et al., 2005	Niveles elevados de TNF- $\alpha$ se considera un fuerte marcador para el desarrollo de aftas.	Sí
	Boras et al., 2006	Se encontraron niveles salivales elevados de TNF- $\alpha$ durante la presencia de aftas.	Sí
	Guimaraes et al., 2007	TNF- $\alpha$ -308 (G/A) se asoció a un mayor riesgo de aftas.	Sí
	Toche et al., 2007	El TNF- $\alpha$ juega un importante rol en las aftas.	Sí
	Scully et al., 2008	El TNF- $\alpha$ es una citoquina inflamatoria importante en las aftas.	Sí
	Lewkowicz et al., 2008	Existe una mayor producción de TNF- $\alpha$ en pacientes con aftas.	Sí
	Rioboo et al., 2011	El TNF- $\alpha$ juega un papel importante en las aftas.	Sí

Continuación

<b>TABLA N°3. CITOQUINAS Y SU ASOCIACIÓN A AFTAS ORALES, HASTA EL AÑO 2014</b>			
<b>Citoquina</b>	<b>Autor/año</b>	<b>Resultado</b>	<b>¿Asociado a aftas?</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Sun et al., 2013	TNF- $\alpha$ (rs1800629 y rs1800630) es un indicador de la susceptibilidad a aftas.	Sí
	Akintoye et al., 2014	Existe una mayor secreción de TNF- $\alpha$ , indicando que este juega un papel importante en la patogénesis de esta patología.	Sí
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Buño et al., 1998	Existen niveles elevados de IFN- $\gamma$ en pacientes con aftas.	Sí
	Aridogan et al., 2003	Los niveles séricos de IFN- $\gamma$ eran más altos en pacientes con aftas que en los controles.	Sí
	Albanidou et al., 2007	El IFN- $\gamma$ aumentó en pacientes con aftas en relación con los controles.	Sí
	Lewkowicz et al., 2008	Existe una mayor producción de IFN- $\gamma$ en pacientes con aftas.	Sí
	Ozyurt et al., 2014	Los niveles séricos de IFN- $\gamma$ fueron mayores en pacientes con aftas que en los sanos.	Sí
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Lewkowicz et al., 2008	Se demostró una menor producción de TGF- $\beta$ en pacientes con aftas.	Sí

TABLA N° 3: RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN DE CITOQUINAS MÁS ASOCIADAS CON AO, HASTA EL AÑO 2014. SE ESPECIFICA AUTOR, AÑO, RESULTADO Y SU ASOCIACIÓN CON AFTAS.

Tal como se demuestra, ha habido gran interés en el estudio de las citoquinas en esta enfermedad, en especial las IL-1, 2, 6, 10 y TNF alfa, que en conjunto determinan el 68% de la información recopilada en la tabla (Scully et al., 2003; Bazrafshani et al., 2003; Bascones et al., 2005; Jurge et al.,2006).

Finalmente, el propósito general de este trabajo será actualizar el conocimiento de las citoquinas en la etiopatogenia de las aftas orales, a partir del año 2015, debido a que corresponde a una patología muy prevalente en nuestra sociedad, pero para la cual no existe, todavía, un tratamiento efectivo, debido probablemente, a la falta de entendimiento de los procesos involucrados en su etiopatogenia, tratando en lo particular, de determinar: las citoquinas involucradas, la eventual aparición de nuevas citoquinas, las funciones particulares de cada una y en qué etapa del proceso participan.

#### 4.4 REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA

La revisión sistemática exploratoria o de alcance, también llamada en inglés Scoping review, es un tipo de revisión de la literatura cuyo objetivo es mapear el cuerpo de literatura sobre un área temática desde varios puntos de vista, entregando una visión general descriptiva de los resultados encontrados sin evaluar críticamente estudios individuales o sintetizar evidencia de diferentes estudios (Arksey & O'Malley, 2005). Estudia un tema de manera amplia y abarcando variados tópicos, diferenciándose de una revisión sistemática ya que estas, resumen la mejor investigación disponible, pero, sólo de una pregunta específica (Smith et al., 2011; Pham et al., 2014; Bernardo et al., 2004).

A partir de los resultados obtenidos de una revisión exploratoria pueden generarse hipótesis sobre futuras preguntas de investigación y proponerse ámbitos de estudio que no están suficientemente desarrollados. Esta puede ser utilizada, además como un paso previo a una revisión sistemática ya que proporciona un método riguroso y transparente para sintetizar un tema muy amplio. (Arksey & O'Malley, 2005; Levac et al. , 2010). Por esta razón las revisiones exploratorias incluyen una mayor variedad de diseños y metodologías de estudio, ampliando la recopilación de información.

A continuación, en la siguiente tabla se comparan las diferentes revisiones de la literatura: Revisión narrativa, Revisión sistemática exploratoria y Revisión sistemática clásica (Beltrán, 2005; Rother, 2007; Aguilera, 2014; Brignardello-Petersen et al., 2014):

**TABLA N°4. COMPARACIÓN ENTRE REVISIONES NARRATIVA, SISTEMÁTICA EXPLORATORIA Y SISTEMÁTICA CLÁSICA.**

<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>REVISIÓN NARRATIVA</b>	<b>REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA</b>	<b>REVISIÓN SISTEMÁTICA CLÁSICA</b>
<b>Pregunta de Investigación</b>	Pregunta amplia.	Pregunta amplia.	Pregunta concreta o específica.
<b>Metodología</b>	No especificada.	Específica y estructurada.	Específica y estructurada.
<b>Criterios de inclusión</b>	No especificados.	Especificados.	Especificados.
<b>Parcialidad</b>	Sí, autores deciden qué estudios incluir.	No hay parcialidad, se incluyen los estudios definidos por la búsqueda.	No hay parcialidad, se incluyen los estudios definidos por la búsqueda.
<b>Evaluación de calidad</b>	No evalúa calidad por lo que hay más posibilidad de sesgo.	Puede evaluar calidad.	Evalúa calidad, menos sesgos.
<b>Replicación del estudio</b>	Difícil porque no se detalla metodología.	Fácil, metodología clara y reproducible.	Fácil, metodología clara y reproducible.

TABLA N° 4: COMPARACIÓN ENTRE REVISIÓN NARRATIVA, SISTEMÁTICA EXPLORATORIA Y SISTEMÁTICA CLÁSICA EN CUANTO A PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, METODOLOGÍA, CRITERIOS DE INCLUSIÓN, ESTUDIOS INCLUIDOS, PARCIALIDAD, EVALUACIÓN DE CALIDAD Y REPLICACIÓN DEL ESTUDIO.

En 2005, Arksey y O'Malley publicaron el primer marco metodológico para llevar a cabo una revisión exploratoria, en el que se describen seis etapas: (1) identificar la pregunta de investigación, (2) identificar estudios relevantes, (3) seleccionar estudios, (4) registrar los datos, (5) recopilar, resumir e informar los resultados, y (6) un ejercicio de consulta opcional (Arksey & O'Malley, 2005). Posteriormente se realizaron modificaciones, estableciendo la

estructura para realizar una revisión sistemática exploratoria en la siguiente tabla (Arksey & O'Malley, 2005; Anderson et al., 2008; Grant et al., 2009; Davis et al., 2009; Manchado et al., 2009):

<b>TABLA N °5. ESTRUCTURA DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA</b>	
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregunta de investigación</li> <li>• Objetivo</li> </ul>	
<b>METODOLOGÍA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterios de inclusión:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Periodo de estudio</li> <li>- Idioma</li> <li>- Otros: Población de estudio, lugar geográfico, entre otros</li> <li>- Tipo de estudios incluidos</li> </ul> </li> <li>• Identificar las fuentes de información y fecha de la última búsqueda</li> <li>• Establecer la estrategia de búsqueda</li> <li>• Selección de los estudios</li> <li>• Extracción de datos</li> </ul>	
<b>RESULTADOS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resumen del número de estudios obtenidos en cada etapa:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Artículos incluidos en la revisión</li> <li>- Artículos excluidos. Explicar causas</li> <li>- Flujograma</li> </ul> </li> <li>• Análisis de la extracción de los datos. Análisis bibliométrico</li> </ul>	
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	

TABLA N° 5: RESUMEN DE LA ESTRUCTURA DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA. SE DESCRIBE INTRODUCCIÓN, METODOLOGÍA, RESULTADOS, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

## **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

El estudio corresponde a una revisión sistemática exploratoria.

### **5.2 FUENTES DE INFORMACIÓN**

Los artículos se obtuvieron a partir de cuatro bases de datos correspondientes a: MEDLINE de Pubmed, Scopus, Web of Science y The Cochrane Library. El acceso a cada una de las bases de datos se realizó a través del metabuscador de bibliotecas de la Universidad de Talca (Metalib ®).

### **5.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Los términos MeSH utilizados en la estrategia de búsqueda de artículos son:

- "interleukins"[MeSH Terms]
- "cytokines"[MeSH Terms]
- "stomatitis, aphthous"[MeSH Terms]

Se realizaron diversas combinaciones de los términos MeSH con términos libres, empleando los operadores booleanos OR y AND, como se observa en la siguiente tabla:

<b>TABLA N°6. COMBINACIÓN TÉRMINOS MeSH Y TÉRMINOS LIBRES CON OPERADORES BOOLEANOS</b>		
<b>Términos MeSH</b>		<b>Términos Libres</b>
<b>"interleukins"[MeSH Terms]</b>	OR	Interleukin
<b>OR</b>		
<b>"cytokines"[MeSH Terms]</b>	OR	Cytokines Chemokines Transforming Growth Factor beta Interferons Tumor Necrosis Factors
<b>AND</b>		
<b>"stomatitis, aphthous"[MeSH Terms]</b>	OR	Recurrent aphtous stomatitis Recurrent aphtous ulcer

TABLA N° 6: RESUMEN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA. SE ESPECIFICA LA COMBINACIÓN DE TÉRMINOS MeSH Y TÉRMINOS LIBRES CON OPERADORES BOOLEANOS.

## 5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se utilizaron los artículos que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Artículos desde año 2015 a la actualidad (año 2018).
- ✓ Idioma: inglés, español.
- ✓ Artículos en texto completo.
- ✓ Artículos que contengan información relacionadas con aftas y citoquinas.

Además, se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

- ✓ Artículos que contengan información sólo de aftas o sólo de citoquinas.
- ✓ Artículos que tengan información de aftas orales relacionadas con enfermedades sistémicas o inflamatorias.

La búsqueda se realizó desde el día 05 de octubre de 2018, a las 13:31 pm. hasta el día 20 de octubre de 2018 a las 19:39 pm.

## 5.5 OBTENCIÓN DE ARTÍCULOS

La obtención de artículos, se realizó mediante una búsqueda principal y secundaria.

- **Búsqueda principal:** Comprendió los artículos recopilados mediante la estrategia de búsqueda en las bases de datos anteriormente descritas (sección 5.2). Los antecedentes de título, año, autor (es) y resumen de los artículos proporcionados por cada base de datos fueron importados al *software EndNote Web* y almacenados en una carpeta cuyo nombre correspondía a la base de datos proveniente.
- **Búsqueda complementaria en referencias:** Comprendió la búsqueda de los artículos relevantes para la investigación en las referencias de los artículos analizados a texto completo. El título de las referencias debía contener los criterios de inclusión.

## 5.6 ANÁLISIS DE RELEVANCIA DE LOS ESTUDIOS

En primer lugar, se realizó la eliminación de los artículos duplicados en las diferentes bases de datos mediante *EndNote Web*, analizando nombre del artículo y del autor. Posteriormente se realizó la búsqueda manual de posibles duplicados persistentes en texto completo, los cuales fueron eliminados.

La evaluación de los artículos obtenidos en la búsqueda principal y complementaria, fue realizada individualmente por tres revisores (autores y profesor guía del área de Patología Oral, Magíster en Ciencias Biomédicas, Mención Patología). La evaluación contempló tres etapas: primero se realizó una evaluación sólo por título del artículo, en segundo lugar, se evaluó el resumen y posteriormente, en una tercera instancia, se analizaron los textos completos de los artículos relevantes para la investigación de acuerdo a la siguiente tabla, la cual sigue y adapta los criterios PRISMA-Scr, modificada recientemente para una revisión sistemática exploratoria (Tricco, A. C et al., 2018).

<b>TABLA N° 7: ENCUESTA PRISMA-Scr MODIFICADA PARA ANÁLISIS DEL TEXTO COMPLETO DE LOS ARTÍCULOS</b>		
<b>Autor:</b>	<b>Año:</b>	
<b>Título:</b>		
<b>1.- ¿El artículo presenta algún criterio de exclusión no detectado previamente?</b>	SI	NO
Especificar criterio(s) de exclusión: _____		
Si se encuentra un criterio de exclusión, dirigirse a pregunta N°8		
<b>2.- ¿El estudio determina claramente el objetivo de su estudio?</b>	SI	NO
Si la respuesta es NO, dirigirse a pregunta N°8		
<b>3.- ¿El artículo utiliza metodología adecuada para responder a su pregunta?</b>	SI	NO
Si la respuesta es NO, dirigirse a pregunta N°8		
<b>4.- ¿Los pacientes estaban diagnosticados con aftas orales?</b>	SI	NO
Si la respuesta es NO, dirigirse a pregunta N° 8		
<b>5.- ¿El estudio analiza citoquinas en aftas orales?</b>	SI	NO
Si la respuesta es NO, dirigirse a pregunta N° 8		
<b>6.- ¿El artículo tiene pacientes controles para comparar los resultados?</b>	SI	NO
Si la respuesta es NO, dirigirse a pregunta N° 8		

Continuación

<b>TABLA N° 7: ENCUESTA PRISMA-Scr MODIFICADA PARA ANÁLISIS DEL TEXTO COMPLETO DE LOS ARTÍCULOS</b>		
<b>Autor:</b>	<b>Año:</b>	
<b>Título:</b>		
<b>7.- ¿Se utilizaron técnicas apropiadas (Gold standard PCR) para el análisis de los resultados?</b>	SI	NO
Si la respuesta es NO, dirigirse a pregunta N° 8		
<b>8.- ¿Este artículo es relevante para la revisión sistemática?</b>	SI	NO

TABLA N°7: ENCUESTA UTILIZADA PARA EL ANÁLISIS DE TEXTO COMPLETO DE LOS ARTÍCULOS, CREADA POR LOS AUTORES A PARTIR DE CRITERIOS PRISMA-Scr Y SUPERVISADA POR EL PROFESOR GUÍA (Tricco, A. C et al., 2018)

## 5.7 ANÁLISIS DE CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS

Para verificar la calidad de los papers y determinar así la confiabilidad de sus resultados, se realizó un breve análisis bibliométrico, que consideró los índices de calidad más conocidos (Barba, BM.,2003):

- **El índice H:** Es la cantidad de veces que ha sido citado un artículo científico.

- **Cuartil (Q):** Es la importancia relativa de una revista. Las revistas de mayor relevancia se ubican en el primer cuartil (Q1), las de calidad media en los cuartiles Q2 y Q3 y las de más baja calidad en el cuartil Q4.
- **Factor de impacto SJR (Scientific Journal Rankings):** Importancia de una revista de acuerdo al número de veces que se ha citado un artículo publicado en ella. A mayor factor de impacto, más influyente es la revista.

## 5.8 EXTRACCIÓN DE DATOS

Una vez analizados los textos seleccionados, se realiza la extracción de datos relevantes para nuestro estudio. Para esto se prepara planilla de recolección de datos, como se indica a continuación:

<b>TABLA N° 8. RESUMEN DE INFORMACIÓN DE LOS ARTÍCULOS QUE EVALÚAN CADA CITOQUINA</b>						
<b>Autor (es)/año</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Cantidad de sujetos (n)</b>	<b>Técnica Empleada</b>	<b>Resultados</b>	<b>¿Asociado a AO?</b>

TABLA N° 8: RESUMEN DE INFORMACIÓN DE LOS ARTÍCULOS QUE EVALÚAN CADA CITOQUINA, SE DETALLA AUTOR(ES), AÑO, PAÍS, TIPO DE ESTUDIO, CANTIDAD DE SUJETOS, TÉCNICA EMPLEADA, RESULTADOS Y RESULTADO DE ASOCIACIÓN CON AFTAS ORALES.

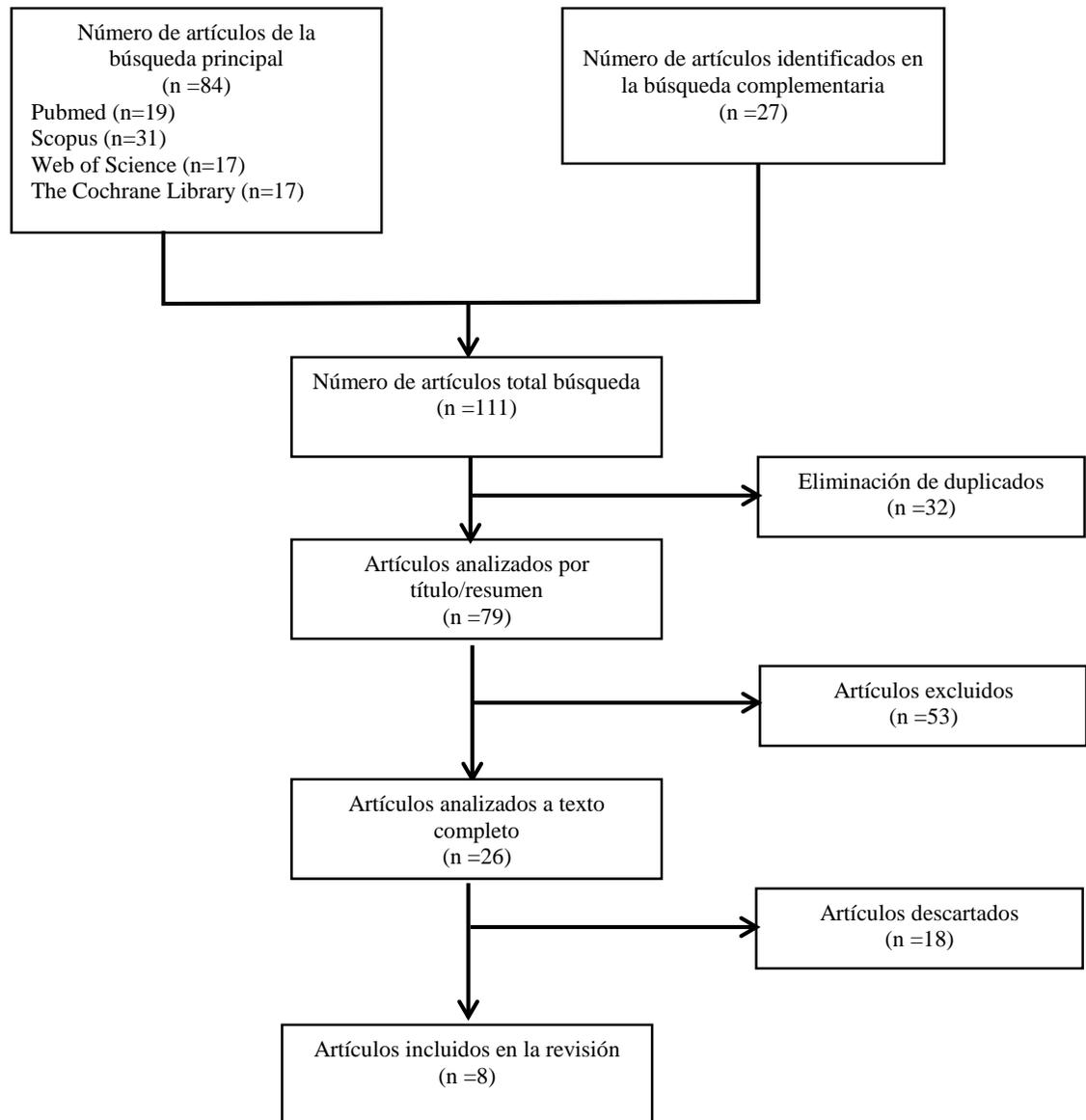
## **6. ASPECTOS BIOÉTICOS**

La presente revisión sistemática exploratoria fue realizada sin patrocinio alguno. Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

## **7. RESULTADOS**

En la literatura existe gran cantidad de evidencia científica de años anteriores que es necesario actualizar. Con este motivo se realizó esta revisión de la literatura obteniendo los siguientes resultados:

## 7.1 FLUJOGRAMA



**FIGURA N° 2.** DIAGRAMA DE FLUJO CON LOS RESULTADOS DE LA OBTENCIÓN DE ARTÍCULOS PARA LA PRESENTE REVISIÓN EN CURSO.

La estrategia de búsqueda de la presente revisión sistemática exploratoria arrojó en la búsqueda principal un total de 84 artículos, de los cuales provenían 19 de PubMed, 31 de Scopus, 17 de Web of Science y 17 de The Cochrane Library. Se suman 27 artículos de la búsqueda complementaria, obteniendo como resultado un total de 111 artículos en una primera instancia.

De estos estudios, se eliminaron 32 artículos duplicados, quedando 79 papers que fueron analizados de acuerdo al título y resumen. Se descartaron 53 estudios, ya que no cumplían con los criterios de inclusión y estaban asociados a otras patologías sistémicas como síndromes de PFAPA y de Crohn. Luego fueron analizados 26 artículos a texto completo y se eliminaron 18 porque cumplían los criterios de inclusión, pero no eran lo suficientemente específica respecto al tema para realizar un análisis de ello. Entre ellos, 2 papers eran el mismo estudio, con los mismos autores, pero con títulos diferentes, por lo cual se eliminó 1 y el otro se incluyó en los resultados. Además, entre los 18 artículos eliminados se encontraban 2 meta-análisis (Chen del año 2018 y Yang del año 2017) que no fueron considerados debido a que sus conclusiones se basaban en artículos previos al año 2015, y los estudios posteriores a este año, ya habían sido seleccionados en la búsqueda. Por lo tanto, se obtuvo un total de 8 artículos para su análisis en esta revisión de la literatura.

## **7.2 ANÁLISIS DE CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS**

Para verificar la calidad de los papers y determinar así la confiabilidad de sus resultados, se realizó un breve análisis bibliométrico, que consideró los índices de calidad más conocidos (Barba, BM.,2003):

El detalle se aprecia en la tabla siguiente:

<b>TABLA N° 9. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LOS ARTICULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN DE LA LITERATURA</b>				
<b>Año</b>	<b>Autores</b>	<b>Índice H</b>	<b>Cuartil (Q)</b>	<b>Factor de Impacto</b>
2018	Bidoki A, Z	160	Q1	1.02
2017	Slebioda	74	Q1	0.75
2017	Izakovicova	73	Q2	0.79
2015	Han	43	Q2	0.59
2017	Najafi, S	17	Q3	0.33
2017	Yousefi H	20	Q3	0.34
2015	Jing	40	Q3	0.44
2015	Najafi	43	Q3	0.4

TABLA N° 9: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA. SE DECLARA AÑO, AUTOR (ES), ÍNDICE H, CUARTIL Y FACTOR DE IMPACTO.

Además, se detalla la relevancia obtenida de los artículos seleccionados de acuerdo a la tabla N°7 (encuesta PRISMA-Scr modificada):

<b>TABLA N°10. RELEVANCIA DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS</b>	
<b>Autores/ Año</b>	<b>¿El artículo es relevante? Sí / No</b>
Bidoki, 2018	Sí
Slebioda, 2017	Sí
Izakovicova, 2017	Sí
Han, 2015	Sí
Najafi, 2017	Sí
Yousefi, 2017	Sí
Jing, 2017	Sí
Najafi, 2015	Sí

TABLA N°10: RESUMEN DE ESTUDIOS SELECCIONADOS COMO RELEVANTES, DE ACUERDO A CRITERIOS PRISMA S-CR (Tricco, A. C et al., 2018)

### 7.3 CITOQUINAS INVOLUCRADAS EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS AFTAS

Luego de realizar el análisis de cada artículo, hemos podido determinar las citoquinas investigadas a partir del año 2015. En primer lugar, se entregará un resumen general de las citoquinas estudiadas y luego se analizará cada citoquina en forma individual.

**Resultados generales:** Sigue apareciendo información en la literatura, los 8 estudios están realizados sólo en 4 países; Irán, República Checa, Polonia y China. y además todos los estudios fueron realizados en humanos, con diseño de caso y control.

La siguiente tabla nos muestra un resumen de todas las citoquinas estudiadas, su investigador y el año de estudio, lo que demuestra en primera instancia que las citoquinas siguen siendo un tema de investigación en esta patología. Cabe hacer notar que algunos estudios analizaron más de una citoquina.

<b>TABLA N°11. CONJUNTO DE CITOQUINAS INVOLUCRADAS EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS AFTAS ORALES Y SUS AUTORES</b>	
<b>Citoquinas</b>	<b>Autores</b>
<b>IL-1</b>	Slebioda et al., 2017 Izakovicova et al., 2017 Najafi et al., 2015 Jing & Zhang, 2015
<b>IL-2</b>	Najafi et al., 2017 Han et al., 2015
<b>IL-6</b>	Izakovicova et al., 2017 Jing & Zhang, 2015 Najafi et al., 2015
<b>IL-10</b>	Jing & Zhang, 2015

Continuación

<b>TABLA N°11. CONJUNTO DE CITOQUINAS INVOLUCRADAS EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS AFTAS ORALES Y SUS AUTORES</b>	
<b>Citoquinas</b>	<b>Autores</b>
<b>IL-17F</b>	Bidoki et al., 2018
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Yousefi et al., 2017
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Najafi et al., 2017

TABLA N° 10: SÍNTESIS DE LAS CITOQUINAS INVOLUCRADAS EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS AFTAS ORALES Y SUS AUTORES DE ACUERDO A LA REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA REALIZADA.

**Resultados individuales:** A continuación, se describirán los resultados en forma individual de cada citoquina en una tabla resumen, seguida de un breve comentario de los resultados.

**Análisis Interleuquina 1:** La mayoría de los estudios no encuentran asociación.

**TABLA N°12. INTERLEUQUINA 1 (IL-1): LA MAYORÍA DE LOS ESTUDIOS NO ENCUENTRAN ASOCIACIÓN.**

<b>Autor (es)/año</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Cantidad de sujetos (n)</b>	<b>Técnica Empleada</b>	<b>Resultados</b>	<b>¿Asociado a AO?</b>
<b>Slebioda,2017</b>	Polonia	Casos y controles	104 pacientes con AO y 75 sanos.	PCR enfoque RFLP	Los polimorfismos de la IL-1 $\beta$ 3954 e IL-1 $\beta$ 511 no tienen incidencia en el tipo de AO, ni en la gravedad ni en la recurrencia.	NO
<b>Izakovicova, 2017</b>	República Checa	Casos y controles	64 pacientes con AO y 184 controles sanos.	PCR	Los polimorfismos de la IL-1 (IL-1 $\alpha$ 889 / IL-1 $\beta$ 511 / IL-1 $\beta$ 3953 / IL-1 RN 86) y sus variantes no pueden usarse como marcadores para la identificación de pacientes checos con mayor riesgo de AO.	NO
<p>*PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.                      *PCR-SSP: Técnica de reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos de secuencia.                      *AO: Aftas orales.</p>						

TABLA N° 12: RESULTADO DE IL-1, SE DETALLA AUTOR(ES), AÑO, PAÍS, TIPO DE ESTUDIO, CANTIDAD DE SUJETOS, TÉCNICA EMPLEADA, RESULTADOS Y RESULTADO DE ASOCIACIÓN CON AFTAS ORALES.

Se obtuvo 4 artículos relacionados con la interleuquina 1. En ellos se estudiaron 8 diferentes tipos de polimorfismos de IL-1: 4 tipos de IL-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$  511, IL-1 $\beta$  3862, IL-1 $\beta$  3953 y la IL-1 $\beta$  3954); 2 tipos de IL-1 RA (IL-1 RA 1970 y IL-1 RA 11100); 1 tipo de IL-1

81 y 1 tipo de IL-1 $\alpha$  889. El polimorfismo de la IL-1 $\beta$  3954 de acuerdo al artículo de Slebioda del año 2017 que estudió a la población polaca, no tiene una asociación con AO. Para Jing, C., & Zhang, 2015 en la población China, si existe asociación. Ambos emplearon la técnica PCR.

En los polimorfismos de las IL-1 81, IL-1  $\alpha$  889, IL-1 $\beta$  511, IL-1  $\beta$ 3862, IL-1  $\beta$  3953, IL-1 RA 1970 e IL-1 RA 11100 no se encontró asociación con AO.

De los 8 tipos de polimorfismos de IL-1 estudiados, solo uno de estos y en una población específica China se encontró asociación con AO.

**Análisis Interleuquina 2:** 2 estudios sí encuentran asociación.

<b>TABLA N°13. INTERLEUQUINA 2 (IL-2): LOS 2 ESTUDIOS SÍ ENCUENTRAN ASOCIACIÓN.</b>						
<b>Autor (es)/año</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Cantidad de sujetos (n)</b>	<b>Técnica Empleada</b>	<b>Resultados</b>	<b>¿Asociado a AO?</b>
Najafi S, 2017	Irán	Casos y controles	64 pacientes con AO y 140 sanos.	PCR-SSP	Ciertos SNP de los genes de IL-2 tienen asociación con la predisposición de individuos a AO.	SÍ
<p>*PCR-SSP: Técnica de reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos de secuencia.</p> <p>*SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido.</p> <p>*AO: Aftas orales.</p>						

Continuación

<b>TABLA N° 13. INTERLEUQUINA 2 (IL-2): LOS 2 ESTUDIOS SÍ ENCUENTRAN ASOCIACIÓN.</b>						
<b>Autor (es)/año</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Cantidad de sujetos (n)</b>	<b>Técnica Empleada</b>	<b>Resultados</b>	<b>¿Asociado a AO?</b>
<b>Han, 2015</b>	China	Casos y controles	6 pacientes con AO y 6 sanos.	Técnica de microarray con RT-PCR y Western blot	IL-2 puede estar involucrado en la patogenia de las aftas.	SÍ
<p>*PCR-SSP: Técnica de reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos de secuencia.            *SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido.            *AO: Aftas orales.</p>						

TABLA N° 13: RESULTADO DE IL-2, SE DETALLA AUTOR(ES), AÑO, PAÍS, TIPO DE ESTUDIO, CANTIDAD DE SUJETOS, TÉCNICA EMPLEADA, RESULTADOS Y RESULTADO DE ASOCIACIÓN CON AFTAS ORALES.

Se obtuvo 2 artículos relacionados con la interleuquina 2. Las técnicas de estudio empleadas son variadas (PCR, Microarray y Western Blot). Para ambos estudios se encontró que existe una asociación significativa de la interleuquina 2 con las AO, un estudio para polimorfismos específicos y el segundo se refiere a la IL-2 en general. Se encontró asociación de la IL-2 con AO en dos poblaciones estudiadas, China e Irán.

**Análisis Interleuquina 6:** La mayoría de los estudios no encuentran asociación.

**TABLA N°14. INTERLEUQUINA 6 (IL-6): LA MAYORÍA DE LOS ESTUDIOS NO ENCUENTRAN ASOCIACIÓN.**

<b>Autor (es)/año</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Cantidad de sujetos (n)</b>	<b>Técnica Empleada</b>	<b>Resultados</b>	<b>¿Asociado a AO?</b>
<b>Izakovicova, 2017</b>	República Checa	Casos y controles	64 pacientes con AO y 184 controles sanos.	PCR	Los polimorfismos de la IL-6 (IL-6-597G/A, IL-6-572G/C, IL-6-174G/C, e IL-6R + 48992A/C) no tienen asociación con AO en la población Checa.	NO
<b>Jing, C., &amp; Zhang, 2015</b>	China	Casos y controles	264 pacientes con AO y 176 sanos.	PCR	No existe asociación significativa entre la IL-6-174 G/C y riesgo de AO en una población China.	NO
<b>Najafi, 2015</b>	Irán	Casos y controles	64 pacientes con AO y 140 sanos.	PCR-SSP	Ciertos SNP del gen de IL-6 en la posición -174 tienen asociación con la predisposición de los individuos a AO.	SÍ
<p><b>*PCR: Técnica de reacción en cadena de la polimerasa.</b>  <b>*PCR-SSP: Técnica de reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos de secuencia.</b>  <b>*SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido.</b>  <b>*AO: Aftas orales.</b></p>						

TABLA N° 14: RESULTADO DE IL-6, SE DETALLA AUTOR(ES), AÑO, PAÍS, TIPO DE ESTUDIO, CANTIDAD DE SUJETOS, TÉCNICA EMPLEADA, RESULTADOS Y RESULTADO DE ASOCIACIÓN CON AFTAS ORALES.

Se obtuvo 3 artículos relacionados con la interleuquina 6. En ellos se estudiaron 4 diferentes tipos de polimorfismos de IL-6 (IL-6 174 G/C, IL-6 597 G/A, IL6 572 G/C, IL6R+48992 A/C). La IL-6 174 G/C fue el polimorfismo más estudiado. Los artículos encontrados pertenecen a población de República Checa, China e Irán y en los 3 artículos se empleó la técnica PCR-SSP.

En sólo 1 de los artículos, que se realizó en la población de Irán, se obtuvo que existía asociación de la IL-6-174 con AO. Sin embargo, en la mayoría de los papers se determinó que los polimorfismos de la IL-6 no tienen asociación con las AO.

**Análisis Interleuquina 10:** El único estudio si encuentra asociación.

<b>TABLA N°15. INTERLEUQUINA 10 (IL-10): EL ÚNICO ESTUDIO SI ENCUENTRA ASOCIACIÓN.</b>						
<b>Autor (es)/año</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Cantidad de sujetos (n)</b>	<b>Técnica Empleada</b>	<b>Resultados</b>	<b>¿Asociado a AO?</b>
<b>Jing, C., &amp; Zhang, 2015</b>	China	Casos y controles	264 pacientes con AO y 176 sanos.	PCR	El polimorfismo de la IL-10 1082A / G está asociado con un mayor riesgo de AO.	SÍ
<p>*PCR-SSP: Técnica de reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos de secuencia.            *PCR: Técnica de reacción en cadena de la polimerasa.            *AO: Aftas orales.</p>						

TABLA N° 15: RESULTADO DE IL-10, SE DETALLA AUTOR(ES), AÑO, PAÍS, TIPO DE ESTUDIO, CANTIDAD DE SUJETOS, TÉCNICA EMPLEADA, RESULTADOS Y RESULTADO DE ASOCIACIÓN CON AFTAS ORALES.

Se obtuvo 1 artículo relacionado con la interleuquina 10, en el que se evaluó la IL-10 1082 A/G en la población China empleando la técnica PCR. Se concluye que el polimorfismo IL10 1082 A / G está asociado con la susceptibilidad de presentar AO.

**Análisis Interleuquina 17F:** El único estudio si encuentra asociación.

<b>TABLA N°16. INTERLEUQUINA 17F (IL-17F): EL ÚNICO ESTUDIO SI ENCUENTRA ASOCIACIÓN.</b>						
<b>Autor (es)/año</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Cantidad de sujetos (n)</b>	<b>Técnica Empleada</b>	<b>Resultados</b>	<b>¿Asociado a AO?</b>
<b>Bidoki, 2018</b>	Irán	Casos y controles	62 individuos con AO y 50 sanos.	PCR	Un polimorfismo de la IL-17F está asociada con la susceptibilidad a AO.	SÍ
*PCR: Técnica de reacción en cadena de la polimerasa. *AO: Aftas orales.						

TABLA N° 16: RESULTADO DE IL-17F, SE DETALLA AUTOR(ES), AÑO, PAÍS, TIPO DE ESTUDIO, CANTIDAD DE SUJETOS, TÉCNICA EMPLEADA, RESULTADOS Y RESULTADO DE ASOCIACIÓN CON AFTAS ORALES.

Se obtuvo 1 artículo relacionado con la interleuquina 17F. Se estudió el polimorfismo de la IL-17F en la población de Irán, utilizando la técnica PCR. Se encontró asociación de este polimorfismo de la IL-17F con la susceptibilidad de presentar AO.

**Análisis TGF- $\beta$ :** El único estudio sí encuentra asociación.

**TABLA N°17. FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE  $\beta$  (TGF- $\beta$ ): EL ÚNICO ESTUDIO SI ENCUENTRA ASOCIACIÓN.**

<b>Autor (es)/año</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Cantidad de sujetos (n)</b>	<b>Técnica Empleada</b>	<b>Resultados</b>	<b>¿Asociado a AO?</b>
<b>Yousefi, 2017</b>	Irán	Casos y controles	64 pacientes con AO y 138 sanos.	PCR-SSP	Los polimorfismos de un sólo nucleótido TGF- $\beta$ podrían desempeñar un papel en la patogénesis de las AO. De este modo, ciertos SNP del gen TGF- $\beta$ tienen una asociación con la patogénesis de las AO.	SÍ
<p>*PCR-SSP: Técnica de reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos de secuencia.            *SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido.            *AO: Aftas orales.</p>						

TABLA N° 17: RESULTADO DE TGF- $\beta$ , SE DETALLA AUTOR(ES), AÑO, PAÍS, TIPO DE ESTUDIO, CANTIDAD DE SUJETOS, TÉCNICA EMPLEADA, RESULTADOS Y RESULTADO DE ASOCIACIÓN CON AFTAS ORALES.

Se obtuvo 1 artículo relacionado con el factor de crecimiento transformante beta realizado en Irán. Se empleó la técnica PCR-SSP para analizar los polimorfismos. Se encontró que el TGF-B codón 10 genotipo CT, TGF-B codón 25 genotipo CG están asociados con el riesgo de presentar AO.

**Análisis IFN- $\gamma$ :** El único estudio si encuentra asociación.

<b>TABLA N°18. INTERFERÓN GAMMA (IFN- <math>\gamma</math>): EL ÚNICO ESTUDIO SI ENCUENTRA ASOCIACIÓN.</b>						
<b>Autor (es)/año</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Cantidad de sujetos (n)</b>	<b>Técnica Empleada</b>	<b>Resultados</b>	<b>¿Asociado a AO?</b>
<b>Najafi S, 2017</b>	Irán	Casos y controles	64 pacientes con AO y 140 sanos.	PCR-SSP	La distribución del genotipo IFN- $\gamma$ AT en la posición UTR5644 fue significativamente mayor entre los pacientes con AO en comparación con los controles.	SÍ
<p><b>*PCR-SPP: Técnica de reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos de secuencia.</b>  <b>*AO: Aftas orales.</b></p>						

TABLA N° 18: RESULTADO DE IFN- $\gamma$ , SE DETALLA AUTOR(ES), AÑO, PAÍS, TIPO DE ESTUDIO, CANTIDAD DE SUJETOS, TÉCNICA EMPLEADA, RESULTADOS Y RESULTADO DE ASOCIACIÓN CON AFTAS ORALES.

Se obtuvo 1 artículo relacionado con interferón gamma. Se estudió en la población de Irán el polimorfismo de IFN- $\gamma$  en la posición UTR5644 (A / T). Se empleó la técnica PCR-SSP para analizar este polimorfismo. Se encontró que el IFN-  $\gamma$  en la posición UTR5644 (A / T) tiene asociación con las AO.

## **7.4 NUEVAS CITOQUINAS RELACIONADAS CON LA ETIOPATOGENIA DE LAS AFTAS**

Se determinó que a partir del año 2015 ha aparecido una nueva citoquina en el estudio de las aftas, correspondiendo a la IL-17F.

Además, se estudió la relación de un nuevo polimorfismo, correspondiente a la IL-1 $\beta$  3862, sin embargo, los resultados obtenidos no demostraron una asociación significativa.

## **7.5 FUNCIÓN DE LAS CITOQUINAS EN LA ETIOPATOGENIA DE LAS AFTAS**

De acuerdo a la información obtenida de los artículos científicos, no se logró determinar la función particular de las citoquinas en las AO. Todos los artículos describen, sólo, la presencia o ausencia de ellas en la enfermedad.

## **7.6 ETAPA DE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD EN QUE PARTICIPA CADA CITOQUINA**

De acuerdo a la información obtenida de los artículos científicos, no se logró determinar en qué etapa evolutiva de esta patología participa cada citoquina. Todos los artículos describen, sólo, la presencia o ausencia de ellas en la enfermedad.

## 8. DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática exploratoria, quisimos estudiar el rol de las citoquinas en la etiopatogenia de las AO, sin embargo, no se obtuvo el resultado esperado. A pesar de esto sí logramos identificar información relevante.

A pesar de que existen varios artículos que describen la etiopatogenia de las AO, desde el año 2015 no se ha efectuado ninguna revisión de la literatura relacionada con este tema.

Se realizó una revisión sistemática exploratoria con el fin de tener una visión amplia y general del tema en estudio, para esto fue necesario la aplicación de un diseño metodológico de investigación con fuentes de información declaradas, la confección de una estrategia de búsqueda, elaboración de criterios de inclusión, evaluación de la calidad de evidencia y análisis bibliométrico, selección de los estudios y finalmente la extracción de datos, con el propósito de mejorar el análisis de la información obtenida y evitar sesgos presentes en los artículos. A pesar de la aplicación de evaluaciones y filtros que buscaban minimizar sesgos de calidad y selección de artículos, se declara la posibilidad de la existencia de estos.

La calidad de los papers se determinó de acuerdo al cuartil (Q), que es un indicador que establece la posición de una revista comparada con otras de su área y nos permite valorar, aunque no de forma absoluta y directa, la calidad del estudio científico. El primer cuartil Q1 corresponde a los artículos de mayor relevancia, Q2 y Q3 a los estudios de calidad media y Q4 al cuartil más bajo o con menor factor de impacto (Barba BM., 2003).

La calidad de los papers incluidos en esta revisión no es la mejor debido a que el 50% de los estudios corresponde a Q3, los artículos Q1 y Q2 equivalen al 25% cada uno. Por lo que más de la mitad de ellos corresponden a estudios de calidad media. Los valores de índice H y Factor de impacto SJR son concordantes con el Cuartil.

Luego de analizar los artículos de nuestra revisión se observó que las citoquinas siguen siendo un tema de investigación en la etiopatogenia de las AO, sin embargo, se evidencia una leve tendencia a la disminución del número de estudios, así podemos ver que entre el año 2011 y 2014, el mismo tiempo de nuestro período de estudio (cuatro años), encontramos diez estudios, concentrados, especialmente en los años 2013 y 2014, donde se publicaron trece del total, sin embargo, entre el 2015 y 2018 periodo de nuestro estudio, encontramos sólo ocho papers que estudiaron en detalle la relación de las citoquinas con el AO, siendo especialmente bajo el año 2018 con la presencia de sólo un paper al respecto. Esto se podría fundamentar en que probablemente las nuevas investigaciones están empleando técnicas de mayor costo para estudiar las citoquinas de manera más específica (polimorfismos).

Las citoquinas involucradas en la etiopatogenia de las AO corresponden a: IL-1; IL-2; IL-6; IL-10; IL-17F; TGF- $\beta$  e IFN- $\gamma$ , correspondiéndose con las estudiadas en años anteriores.

Se observa una leve tendencia a la disminución de la asociación de las citoquinas en las AO, ya que, en los estudios previos al 2015, encontramos valores que van del 70% al 100% de asociación de las citoquinas más relevantes, sin embargo, en nuestro periodo de estudio, en general, solo se alcanza el 50% de asociación. Dos de las citoquinas más importantes, y que, además, concentran el mayor número de estudios son la IL.1 y IL-6, con cuatro y tres estudios respectivamente, actualmente no se le ha encontrado asociación. Por el contrario, la IL-2, IL-10, TGF- $\beta$  e IFN-  $\gamma$ , se sigue encontrando asociación, aunque, es importante consignar que en la mayoría de los casos son estudios únicos.

Los estudios analizados emplearon distintas técnicas de medición (PCR, Microarray y Western Blot) y estudiaron, además, diferentes poblaciones étnicas (China, Polaca, Iraní y Checa), lo cual podría explicar que al estudiar los mismos polimorfismos se obtengan resultados diferentes.

En lo específico, podemos notar que en los últimos años se están estudiando los polimorfismos (uno o varios) de cada citoquina en forma individual.

En el análisis particular de cada citoquina, podemos establecer 3 grupos: Un primer grupo con citoquinas que, a diferencia del periodo anterior, hoy no se le encuentra asociación (IL-1 e IL-6), un segundo grupo que sí se mantienen su asociación, lamentablemente en este grupo la mayoría son estudios únicos (IL-2, IL-10, TGF- $\beta$  e IFN- $\gamma$ ) y un tercer grupo determinado por la aparición de una citoquina nueva (IL-17F).

Luego de analizar ocho tipos de polimorfismos de IL-1, todos con la misma técnica PCR, se observó que la mayoría no tiene asociación con las AO, ya que siete de ellos no presentaron asociación. Esto contrasta, rotundamente, con lo observado con anterioridad, donde seis de ocho estudios, encontraron asociación. Sólo el polimorfismo de la IL-1 $\beta$  3954, estudiado en nuestro periodo, tuvo asociación en un estudio realizado en la población China por Jing & Zhang en el año 2015, lo cual se condice con los resultados de Guimaraes 2006 y 2007, primeros investigadores que relacionan este polimorfismo con el AO, donde también encontró asociación estadísticamente significativa en la población brasileña (Guimaraes et al., 2006; Guimaraes et al., 2007). Este polimorfismo, ha sido estudiado desde el año 1999 por Kornman y ha sido relacionado con periodontitis y enfermedad cardiovascular (Kornman, et al., 1999). En el área odontológica no es extraño, encontrándose una asociación significativa con la enfermedad periodontal y liquen plano oral (Arora S. et al., 2017; Dominguez-Peréz et al., 2017; Chauhan et al., 2013).

Al analizar los tres estudios obtenidos de IL-6, que en total investigan cuatro tipos de polimorfismos, todos con la técnica PCR-SSP, en población checa, iraní y china, se obtuvo que la mayoría no tiene asociación con las AO, lo que contrasta con los seis estudios anteriores al año 2015, donde sí se encontró asociación (Bazrafshani et al., 2003; Guimaraes et al., 2007; Karakus et al., 2014). Los polimorfismos de esta interleuquina comenzaron a estudiarse desde el año 1988 en otras patologías (Hirano T et al., 1988), y desde el año 2003 en el AO (Bazrafshani et al., 2003). Debemos hacer notar, que el polimorfismo de la IL-6 174 G/C nos muestra resultados contradictorios, ya que, en la población iraní se obtuvo asociación, mientras que en las poblaciones checa y china no se encontró, por lo que la etnia representaría un nuevo factor determinante en la asociación. Cabe señalar que, en el caso del liquen plano, patología similar al AO, la asociación con la IL-6 en las últimas investigaciones muestra una alta asociación, incluido el polimorfismo 174 G/C. (Xavier GM et al., 2007; Hsuh HJ et al., 2014).

Se concluyó a partir de los dos artículos encontrados que la IL-2 tiene una asociación significativa con las AO tanto en la población de China e Irán. Estos resultados coinciden con los siete estudios previos que también postulan que la IL-2 tiene asociación con AO, encontrándose aumentada en esta patología (Albadinou et al., 2007; Lewkowicz et al., 2008; Sun et al., 2000). Sin embargo, estos últimos no detallan el estudio de polimorfismos, siendo Najafi en el año 2017, el único que los ha investigado. De los estudios actuales, un paper estudió polimorfismos, sin especificar cuáles eran; usando la técnica PCR y el otro analizó la IL-2 en general, empleando las técnicas PCR, Microarray y Western Blot. Este último, además, por su estudio genético, logró determinar que la IL-2 posee una alta relación con las AO. Esta citoquina no sólo ha sido estudiada en las aftas, sino que también en el tratamiento del cáncer y de enfermedades autoinmunes (Mizui, M., 2018; Rosenzweig M et al., 2018).

En el único estudio seleccionado después del 2015, de IL-10 polimorfismos 1082 A/G, en una población China, se determinó, por técnica PCR, que tiene asociación con las AO. Este resultado fue confirmado, con un estudio del mismo autor realizado en el año 2016 (Jing Z et al., 2016). Cabe hacer notar que este artículo, aun cuando, pertenece a nuestro periodo de investigación no fue seleccionado por no poder acceder al texto completo. En un meta-análisis del año 2017, que estudió el liquen plano oral, también se encontró asociación con esta citoquina y con el mismo polimorfismo (Qiu M et al., 2017).

En el único estudio que evalúa el TGF-  $\beta$  (codón 10 genotipo CT y TGF- $\beta$  codón 25 genotipo CG), realizado en Irán, a través de la técnica PCR-SSP, se determinó la existencia de asociación con el AO, lo cual coincide con Lewkowicz del año 2008, único artículo encontrado previo a nuestro periodo de investigación. En ambos papers se establece, que un menor nivel de TGF-  $\beta$  se asocia con un mayor riesgo de AO.

El único artículo seleccionado determinó que el polimorfismo de IFN- $\gamma$  (en la posición UTR5644 A/T), en la población de Irán, tiene asociación con las AO, utilizando la técnica PCR-SSP. Los cinco estudios previos al año 2015, coincidieron con niveles elevados de esta citoquina, (estudiada de forma general y no con polimorfismos) en las personas con AO (Albanidou et al., 2007; Ozyurt et al., 2014).

Bidoki en 2018, determinó una asociación de la IL-17F y el AO, en una población de Irán, usando la técnica PCR. Este autor fue el primero que relacionó esta citoquina con el AO. Este resultado coincide con el artículo realizado por Ozyurt en el año 2014, sin embargo, este no estudió el polimorfismo.

Los catorce estudios previos al 2015 proponían al TNF-  $\alpha$  como una de las citoquinas mayormente relacionadas con las AO, dando un 93% de asociación (Rioboo et al., 2011), además, se imponía con el mayor número de papers encontrados. Sin embargo, en nuestro periodo no aparece ningún estudio relacionado con él, no encontrando una explicación para este fenómeno (Guimaraes et al., 2007; Toche et al., 2007; Scully et al., 2008; Sun et al., 2013; Akintoye et al., 2014).

En años anteriores se estudiaba las citoquinas en general, pero en los últimos años se están investigando sus polimorfismos, específicamente se deberá determinar su tipo, posición y orden de las bases nitrogenadas. En un futuro, no se podrá tener seguridad en los resultados si no se considera esta variable. De la misma forma, se deberá considerar otros factores como las etnias, epigenética y el ambiente, como lo demostraron los diferentes papers analizados. La epigenética, intenta explicar por qué en un organismo se expresan algunos genes y otros no, dependiendo de la influencia de los factores ambientales a los que esté expuesta una persona, lo cual genera diferencias en el fenotipo de esta, como, por ejemplo, cambios en el aspecto físico o que un sujeto sea más susceptible que otro a padecer enfermedades, como las AO (Robles, R. G et al., 2012; Zulet, M I et al., 2017). Los estudios, probablemente, no tendrán peso científico si no se incluyen estas variables.

Esta actualización ha permitido determinar la aparición de una nueva citoquina involucrada en la etiopatogenia de las AO, la cual corresponde a la IL-17F. Esta citoquina ya había sido estudiada en otras enfermedades orales como la candidiasis mucocutánea en el año 2011 y trombocitopenia en el año 2016. (Puel et al., 2011; Liu S. et al., 2016). Se sabe que esta citoquina induce la expresión de quimioquinas y participa principalmente en la inmunidad asociada a mucosas (Flores-García et al., 2012).

En relación a la función de cada una de las citoquinas en la etiopatogenia de las AO, que era uno de nuestros principales objetivos, no se logró determinar. Esto debido a que todos los artículos describen, sólo, si están presentes o ausentes en la enfermedad.

De la misma forma, no se logró determinar en qué etapa evolutiva del AO participa cada una de las citoquinas, ya que, los estudios sólo describen si las citoquinas están presentes o ausentes en las AO.

En futuros estudios se debería generar modelos que permitan determinar el rol de cada citoquina, homogenizar las técnicas de medición y considerar factores como el polimorfismo, etnia, epigénética y el ambiente.

## 9. CONCLUSIÓN

El rol de las citoquinas en la etiopatogenia de las aftas orales no se pudo determinar con el estado actual de la literatura.

Sin embargo, se puede señalar que:

- El estudio de las citoquinas en el afta oral sigue siendo motivo de interés, aun cuando, se nota una baja en la investigación en los últimos años.
- Se observa una leve tendencia a la disminución en la asociación de las citoquinas con las aftas orales.
- El estudio de las citoquinas está siendo cada vez más específico, incorporando elementos como polimorfismo (tipo, posición, orden de las bases nitrogenadas), etnia, epigenética y ambiente.

## 10. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN** Las aftas orales (AO) son una patología de origen inmunológico que corresponden a una ulceración necrótica inflamatoria y tiene una alta prevalencia que va de un 6,9% a un 18,3% en la población chilena. Afecta con mayor frecuencia a personas entre 10 a 20 años de edad, mujeres menores a 40 años, de raza blanca, no fumadoras y de alto nivel socioeconómico Las AO presentan una etiopatogenia multifactorial, sin poder conocer aún el agente etiológico específico que las causa. En su etiopatogenia, los factores genéticos e inmunológicos tienen un rol importante, y en ellos participan de forma activa las citoquinas que se encargan de elaborar y dirigir la respuesta inmune e inflamatoria. En este estudio se realizará una revisión sistemática exploratoria, debido a que, en la actualidad se desconoce el rol específico de las citoquinas en la etiopatogenia de las AO.

**OBJETIVOS:** Actualizar el conocimiento del rol de las citoquinas en la etiopatogenia de las AO.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizó una revisión sistemática exploratoria en las bases de datos MEDLINE de Pubmed, Scopus, Web of Science y The Cochrane Library desde el 5 al 20 de octubre de 2018. Se incluyeron artículos desde el año 2015 en idioma inglés y español, que estuvieran disponibles a texto completo y que tuvieran información sobre aftas y/o citoquinas.

**RESULTADOS:** Se obtuvieron ocho artículos que describen siete citoquinas involucradas en la etiopatogenia de las AO, entre ellas se menciona la aparición de una nueva citoquina, la IL-17F. A partir de los resultados entregados por la literatura, no se pudo determinar la función ni la etapa de la etiopatogenia en la que participan las citoquinas, ya que sólo describen si estas están presentes o ausentes en la enfermedad.

**CONCLUSIONES:** El rol de las citoquinas en la etiopatogenia de las AO no se pudo determinar con el estado actual de la literatura.

**PALABRAS CLAVES:** Revisión Sistemática Exploratoria, Citoquinas, Etiopatogenia, Aftas orales.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdel-Haq, A., Kusnierz-Cabala, B., Darczuk, D., Sobuta, E., Dumnicka, P., Wojas-Pelc, A., & Chomyszyn-Gajewska, M. (2014). Interleukin-6 and neopterin levels in the serum and saliva of patients with L ichten P lanus and oral L ichten P lanus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 43(10), 734-739.
2. Aguilera, R. (2014) ¿Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis? *Rev Soc Esp Dolor*, 21(6), 359-360.
3. Akintoye, S. O., & Greenberg, M. S. (2005). Recurrent aphthous stomatitis. *Dental Clinics*, 49(1), 31-47.
4. Akintoye, S. O., & Greenberg, M. S. (2014). Recurrent aphthous stomatitis. *Dental Clinics*, 58(2), 281-297.
5. Alarcón, G. V. (2006). Physiopathogenesis of hypertension. *Archivos de cardiología de México*, 76(S2), 157-160.
6. Albanidou-Farmaki, E., Markopoulos, A. K., Kalogerakou, F., & Antoniadis, D. Z. (2007). Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 212(2), 101-105.
7. Al-Samadi, A., Kouri, V. P., Salem, A., Ainola, M., Kaivosoja, E., Barreto, G., ... & Häyrynen-Immonen, R. (2014). IL-17 C and its receptor IL-17 RA/IL-17 RE identify human oral epithelial cell as an inflammatory cell in recurrent aphthous ulcer. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 43(2), 117-124.
8. Anaya, M. (2013). Biomarcadores de cáncer oral en saliva. *Avances en Odontoestomatología*, 29(6), 293-302.
9. Anderson S, Allen P, Peckham S, Goodwin N: Asking the right questions: scoping studies in the commissioning of research on the organisation and delivery of health services. *Health Res Policy Sys* 2008, 6:7.

10. Aridogan, B. C., Yildirim, M., Baysal, V., Inaloz, H. S., Baz, K., & Kaya, S. (2003). Serum levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN-gamma in Behçet's disease. *The Journal of dermatology*, 30(8), 602-607.
11. Arksey, H., & O'Malley, L. (2005). Scoping studies: towards a methodological framework. *International journal of social research methodology*, 8(1), 19-32.
12. Arora S, Ramachandra SS, Abdullah F, Gundavarapu KC. Interleukin 1 $\beta$  (+3954; -511) genotype polymorphism and its association with severe chronic generalized periodontitis in the Malaysian Population. *Contemp Clin Dent* 2017; 8:102-5.
13. Banerjee, M., & Saxena, M. (2012). Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. *Clinica chimica acta*, 413(15-16), 1163-1170.
14. Barba, B. M. (2003). Los indicadores bibliométricos: fundamentos y aplicación al análisis de la ciencia. Trea.
15. Bascones-Martínez, A., Figuero-Ruiz, E., & Esparza-Gómez, G. C. (2005). Úlceras orales. *Medicina clínica*, 125(15), 590-597.
16. Bazrafshani, M. R., Hajeer, A. H., Ollier, W. E. R., & Thornhill, M. H. (2002). IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes and immunity*, 3(5), 302.
17. Bazrafshani, M. R., Hajeer, A. H., Ollier, W. E. R., & Thornhill, M. H. (2002). Recurrent aphthous stomatitis and gene polymorphisms for the inflammatory markers TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  and the vitamin D receptor: no association detected. *Oral diseases*, 8(6), 303-307.
18. Bazrafshani, M. R., Hajeer, A. H., Ollier, W. E. R., & Thornhill, M. H. (2003). Polymorphisms in the IL-10 and IL-12 gene cluster and risk of developing recurrent aphthous stomatitis. *Oral diseases*, 9(6), 287-291.
19. Beltrán, O. (2005) Revisiones sistemáticas de la literatura. *Rev Colomb Gastroenterol*, 20(1), 60-69.
20. Bernardo WM, Noble MRC, Jatene FB. La práctica clínica basada en evidencias. Parte II: buscando las evidencias en fuentes de información. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 50 (1): 1-9.

21. Bidoki, A. Z., Massoud, A., Najafi, S., Mohammadzadeh, M., & Rezaei, N. (2018). Autosomal dominant deficiency of the interleukin-17F in recurrent aphthous stomatitis: Possible novel mutation in a new entity. *Gene*, 654, 64-68.
22. Boras, V. V., Lukač, J., Brailo, V., Picek, P., Kordić, D., & Žilić, I. A. (2006). Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with recurrent aphthous ulceration. *Journal of oral pathology & medicine*, 35(4), 241-243.
23. Borra, R. C., Andrade, P. M., Silva, I. D. C. G., Morgun, A., Weckx, L. L. M., Smirnova, A. S., & Franco, M. (2004). The Th1/Th2 immune-type response of the recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray. *Journal of oral pathology & medicine*, 33(3), 140-146.
24. Borst SE. Role of TNF-a in Insulin Resistance. *Endocrine* 2004; 23: 177-82.
25. Brignardello-Petersen, R., Carrasco-Labra, A., Booth, H. A., Glick, M., Guyatt, G. H., Azarpazhooh, A., et al. (2014) A practical approach to evidence-based dentistry: How to search for evidence to inform clinical decisions. *J Am Dent Assoc*, 145(12), 1262-1267.
26. Buño, I. J., Huff, J. C., Weston, W. L., Cook, D. T., & Brice, S. L. (1998). Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Archives of dermatology*, 134(7), 827-831.
27. Cardoso, C. R., Garlet, G. P., Crippa, G. E., Rosa, A. L., Junior, W. M., Rossi, M. A., & Silva, J. S. (2009). Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral microbiology and immunology*, 24(1),1-6.
28. Chalmers, I., Hedges, L. V., & Cooper, H. (2002). A brief history of research synthesis. *Evaluation & the health professions*, 25(1), 12-37.
29. Chauhan, I., Beena, V. T., Srinivas, L., Sathyan, S., & Banerjee, M. (2013). Association of cytokine gene polymorphisms with oral lichen planus in Malayalam-speaking ethnicity from South India (Kerala). *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 33(8), 420-427.

30. Chavan, M., Jain, H., Diwan, N., Khedkar, S., Shete, A., & Durkar, S. (2012). Recurrent aphthous stomatitis: a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 41(8), 577-583.
31. Chen, L., Ke, Z., Zhou, Z., Jiang, X., Zhao, Y., & Zhang, J. (2018). Associations of IL-1, 6, and 10 Gene Polymorphisms with Susceptibility to Recurrent Aphthous Stomatitis: Insights from a Meta-Analysis. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 22(4), 237-245.
32. Cooper, H., & VALENTINE, J. C. (2008). Research synthesis and meta-analysis. In *Handbook of Research on Adult Learning and Development* (pp. 184-202). Routledge.
33. Correnti, M., Gutierrez, R., & Perrone, M. (2008). Factores inmunológicos y microbiológicos asociados con la etiología de la estomatitis aftosa recurrente. *Acta Odontológica Venezolana*, 46(4), 531-538.
34. Dan, H., Liu, W., Wang, J., Wang, Z., Wu, R., Chen, Q., ... & Zhou, Y. (2011). Elevated IL-10 concentrations in serum and saliva from patients with oral lichen planus. *Quintessence International*, 42(2).
35. Dávalos-de la Cruz, A. P., Flores-Chávez, A., Hernández-Cuervo, P., Ramírez-Villafaña, M., González-Ponce, F., Bonilla-Lara, D., ... & Gámez-Nava, J. I. (2015). Interleucina-18 en síndrome metabólico. *El Residente*, 10(3), 118-124.
36. Davis K, Drey N, Gould D: What are scoping studies? A review of the nursing literature. *Int J Nurs Stud* 2009, 46:1386-1400.
37. De Ferraris, M. E. G., & Muñoz, A. C. (2009). *Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental*. Ed. Médica Panamericana.
38. Dinarello, C. A., & Mier, J. W. (1986). Interleukins. *Annual review of medicine*, 37(1), 173-178.
39. Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118(2), 503-508.
40. Dinarello, C. A. (2010). Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade?. *Cancer and Metastasis Reviews*, 29(2), 317-329.
41. Domínguez-Pérez, R. A., Loyola-Rodríguez, J. P., Abud-Mendoza, C., Alpuche-Solis, A. G., Ayala-Herrera, J. L., & Martínez-Martínez, R. E. (2017). Association of

- cytokines polymorphisms with chronic periodontitis and rheumatoid arthritis in a Mexican population. *Acta Odontologica Scandinavica*, 75(4), 243-248.
42. Fernández, R. P., & Kaski, J. C. (2002). Interleukin-10 and coronary disease. *Revista española de cardiología*, 55(07), 738-750.
  43. Figueroa, Karim. "Estomatitis aftosa recurrente". *Revista médica Basadrina*.7(2)-52.2013.
  44. Filella, X., Molina, R., & Ballesta, A. M. (2002). Formación continuada del médico práctico: estructura y función de las citocinas. *Medicina integral: Medicina preventiva y asistencial en atención primaria de la salud*, 39(2), 63-71.
  45. Flores-García, Y., & Talamás-Rohana, P. (2012). Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. *Revista de Educación Bioquímica*, 31(1), 3-9.
  46. Gálvez-Gastélum, F. J., Sandoval-Rodríguez, A. S., & Armendáriz-Borunda, J. (2004). El factor de crecimiento transformante beta como blanco terapéutico. *salud pública de México*, 46, 341-350.
  47. Gessani, S., & Belardelli, F. (1998). IFN- $\gamma$  expression in macrophages and its possible biological significance. *Cytokine & growth factor reviews*, 9(2), 117-123.
  48. González, Z. C. (2010). Aftosis recurrente. *Dermatología Argentina*, 16(3), 177-189.
  49. Grant M, Booth A: A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J* 2009, 26:91-108.
  50. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2003;74(3):391-01.
  51. Guimarães, A. L. S., de Sá, A. R., Victoria, J. M. N., de Fátima Correia-Silva, J., Gomez, M. V., & Gomez, R. S. (2006). Interleukin-1 $\beta$  and Serotonin transporter gene polymorphisms in burning mouth syndrome patients. *The Journal of Pain*, 7(9), 654-658.
  52. Guimarães, A. L. S., de Fátima Correia-Silva, J., de Sá, A. R., Victória, J. M. N., Diniz, M. G., de Oliveira Costa, F., & Gomez, R. S. (2007). Investigation of functional gene polymorphisms IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in individuals with recurrent aphthous stomatitis. *Archives of Oral Biology*, 52(3), 268-272.
  53. Guo H, Zhao ZQ – Inhibition of nociceptive withdrawal reflex by microinjection

- of interleukin 2 into rat locus coeruleus. *Neuropeptides*, 2000;34:216-220.
54. Gupta S. A decision between life and death during TNF-alpha-induced signalling. *J Clin Immunol* 2002; 22: 185-94.
  55. Guzmán-Flores, J. M., & López-Briones, S. (2012). Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. *Gaceta médica de México*, 148(4), 381-389.
  56. Han, J., He, Z., Li, K., & Hou, L. (2015). Microarray analysis of potential genes in the pathogenesis of recurrent oral ulcer. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(10), 12419.
  57. Hazzaa, H. H., Rashwan, W. A., & Attia, E. A. (2014). IL-18 gene polymorphisms in aphthous stomatitis vs. Behçet's disease in a cohort of Egyptian patients. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 43(10), 746-753.
  58. Hernandez, C., Segura, R. M., Fonollosa, A., Carrasco, E., Francisco, G., & Simo, R. (2005). Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetic Medicine*, 22(6), 719-722.
  59. Hernández-Urzúa, M. A., & Alvarado-Navarro, A. (2001). Interleucinas e inmunidad innata. *Revista biomédica*, 12(4), 272-280.
  60. Herder C, Schneitler S, Rathmann W, et al. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4569-74.
  61. Hirano, T., Taga, T., Matsuda, T., Horii, Y., Tang, B., Kawanishi, Y., Suematsu S & Kishimoto, T. (1988). Cytokines and receptors--their functions, structures and cloning of code genes. Functional polymorphism of BSF-2/IL-6 and its abnormal expression. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, 46(5), 1029-1035.
  62. Holmes, A. G., Mesa, J. L., Neill, B. A., Chung, J., Carey, A. L., Steinberg, G. R., ... & Watt, M. J. (2008). Prolonged interleukin-6 administration enhances glucose tolerance and increases skeletal muscle PPAR $\alpha$  and UCP2 expression in rats. *Journal of Endocrinology*, 198(2), 367-374.

63. Honda, T., Aoki, Y., Takahashi, N., Maekawa, T., Nakajima, T., Ito, H., ... & Yamazaki, K. (2008). Elevated expression of IL-17 and IL-12 genes in chronic inflammatory periodontal disease. *Clinica Chimica Acta*, 395(1-2), 137-141.
64. Hsu, H. J., Yang, Y. H., Shieh, T. Y., Chen, C. H., Kao, Y. H., Yang, C. F., & Ko, E. C. C. (2014). Role of cytokine gene (interferon- $\gamma$ , transforming growth factor- $\beta$ 1, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, and interleukin-10) polymorphisms in the risk of oral precancerous lesions in Taiwanese. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 30(11), 551-558.
65. Izakovicova Holla, L., Valova, S., Borilova Linhartova, P., Bartova, J., Petanova, J., Kuklinek, P., & Fassmann, A. (2017). Association study of interleukin-1 family, interleukin-6, and its receptor gene polymorphisms in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 46(10), 1030-1035.
66. Jablonska, E., Piotrowski, L., & Grabowska, Z. (1997). Serum Levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , sTNF-RI and CRP in Patients with oral cavity cancer. *Pathology & Oncology Research*, 3(2), 126-129.
67. Jing, C., & Zhang, J. Q. (2015). Association between interleukin gene polymorphisms and risk of recurrent oral ulceration. *Genet Mol Res*, 14, 6838-6843.
68. Jing, Z., Jingjing, S., & Juan, G. (2016). Relationship between transforming growth factor- $\beta$ 1 and interleukin-10 single nucleotide polymorphism and susceptibility of recurrent aphthous ulcer. *Hua xi kou qiang yi xue za zhi= Huaxi kouqiang yixue zazhi= West China journal of stomatology*, 34(1), 27-31.
69. Jurge, S., Kuffer, R., Scully, C., & Porter, S. R. (2006). Number VI recurrent aphthous stomatitis. *Oral diseases*, 12(1), 1-21.
70. Kalkan, G., Karakus, N., Bař, Y., Takçı, Z., Özuğuz, P., Ateř, Ö., & Yigit, S. (2013). The association between Interleukin (IL)-4 gene intron 3 VNTR polymorphism and alopecia areata (AA) in Turkish population. *Gene*, 527(2), 565-569.
71. Karakus, N., Yigit, S., Rustemoglu, A., Kalkan, G., & Bozkurt, N. (2014). Effects of interleukin (IL)-6 gene polymorphisms on recurrent aphthous stomatitis. *Archives of dermatological research*, 306(2), 173-180.

72. Kornman, K. S., Pankow, J., Offenbacher, S., Beck, J., Di Giovine, F., & Duff, G. W. (1999). Interleukin-1 genotypes and the association between periodontitis and cardiovascular disease. *Journal of periodontal research*, 34(7), 353-357.
73. Levac, D., Colquhoun, H., & O'Brien, K. K. (2010). Scoping studies: advancing the methodology. *Implementation science*, 5(1), 69.
74. Lewkowicz, N., Lewkowicz, P., Dzitko, K., Kur, B., Tarkowski, M., Kurnatowska, A., & Tchórzewski, H. (2008). Dysfunction of CD4+ CD25high T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of oral pathology & medicine*, 37(8), 454-461.
75. Lin E, Calvano SE, Lowry SF – Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 2000;127:117-126.
76. Liu, S., Xiong, Y. Z., Li, T., Li, Y., Gu, S. Q., Wang, Y. M., ... & Liu, X. G. (2016). Interleukin-17A and-17F gene polymorphisms in Chinese population with chronic immune thrombocytopenia. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 46(3), 291-297.
77. Londoño, N. F. C., & Guarín, C. J. M. (2001). Las quimioquinas: citoquinas proinflamatorias y reguladoras del tráfico celular. *Iatreia*, 14(1), 57-72.
78. Manchado Garabito, R., Tamames Gómez, S., López González, M., Mohedano Macías, L., & Veiga de Cabo, J. (2009). Revisión sistemática exploratoria. *Medicina y seguridad del trabajo*, 55(216), 12-19.
79. Martí, E. C., Fernández, A. F., Domingo, T. A., Mahmud, F. J. A. A., & Diago, M. P. (2011). Relación de la IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12 con la enfermedad perimplantaria: puesta al día. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. Ed. española*, 16(4), 227-230.
80. Matute, G. R., & Alonso, E. R. (2011). La aftosis oral recurrente en Reumatología. *Reumatología Clínica*, 7(5), 323-328.
81. Miller, M. F., Ship, I. I., & Ram, C. (1977). A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population, 1958–1971. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 43(4), 532-537.

82. Miller, M. F., Garfunkel, A. A., Ram, C. A., & Ship, I. I. (1980). The inheritance of recurrent aphthous stomatitis: observations on susceptibility. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 49(5), 409-412.
83. Miyamoto Jr, N. T., Borra, R. C., Abreu, M., Weckx, L. L. M., & Franco, M. (2008). Immune-expression of HSP27 and IL-10 in recurrent aphthous ulceration. *Journal of oral pathology & medicine*, 37(8), 462-467.
84. Mizui, M. (2018). Natural and modified IL-2 for the treatment of cancer and autoimmune diseases. *Clinical Immunology*.
85. Murphy K., Travers P., Walport M. (2009). *Inmunobiología de Janeway 7º edición*. México: Mc Graw Hill.
86. Najafi, S., Firouzeh, M. E., Mohammadzadeh, M., Zare, B. A., Yousefi, H., Farhadi, E., ... & Rezaei, N. (2013). Interleukin-1 Family And Interleukin-6 Gene Polymorphisms In Recurrent Aphthous Stomatitis.
87. Najafi, S., Firooze Moqadam, I., Mohammadzadeh, M., Bidoki, A. Z., Yousefi, H., Farhadi, E., ... & Rezaei, N. (2014). Interleukin-10 gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis. *Immunological investigations*, 43(4), 405-409.
88. Najafi, S., Yousefi, H., Mohammadzadeh, M., Bidoki, A. Z., Firooze Moqadam, I., Farhadi, E., ... & Rezaei, N. (2015). Association study of interleukin-1 family and interleukin-6 gene single nucleotide polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis. *International journal of immunogenetics*, 42(6), 428-431.
89. Najafi, S., Yousefi, H., Mohammadzadeh, M., Bidoki, A. Z., Farhadi, E., & Rezaei, N. (2017). Interleukin-2, Interferon-gamma Gene Polymorphisms in Recurrent Aphthous Stomatitis. *Prague medical report*, 118(2-3), 81-86.
90. Natah, S. S., Häyrynen-Immonen, R., Hietanen, J., Malmström, M., & Konttinen, Y. T. (2000). Immunolocalization of tumor necrosis factor- $\alpha$  expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). *Journal of oral pathology & medicine*, 29(1), 19-25.
91. Natah, S. S., Häyrynen-Immonen, R., Hietanen, J., Patinen, P., Malmström, M., Savilahti, E., & Konttinen, Y. T. (2000). Increased density of lymphocytes bearing  $\gamma/\delta$  T-cell receptors in recurrent aphthous ulceration (RAU). *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery: Medicine*, 29(5), 375-380.

92. Neville. B., Damm D., Allen C., Chi A. (2015). *Oral and Maxillofacial Pathology (4th Edition).*, United States: Elsevier.
93. Nowak, M., & Górska, R. (2008). Comparison of IL-2 concentration in peripheral blood and stimulated saliva found in individuals suffering from recurrent aphthous stomatitis (RAS) and in healthy ones. *Czas Stomatol*, 61, 387-394.
94. Oliveira, C. M. B. D., Sakata, R. K., Issy, A. M., Gerola, L. R., & Salomão, R. (2011). Cytokines and pain. *Revista brasileira de anestesiologia*, 61(2), 260-265.
95. Opal, S. M., & Depalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162-1172.
96. Oppenheim, J. & Horuk, R. Chemokines. En Parslow, T., Stites, D.; Terr, A., imboden, J. *Medical Immunology*. 10<sup>th</sup> Ed. Lange Medical Book. Chicago, USA: 2001. 167-174.
97. Ortiz Vásquez, S. D. (2013). Interleucina 6 y el Factor de Necrosis Tumoral a En La Enfermedad Periodontal. *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 31, 1543.
98. Özçaka, Ö., Nalbantsoy, A., & Buduneli, N. (2011). Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*, 46(5), 592-598.
99. Ozyurt, K., Çelik, A., Sayarlıoglu, M., Colgecen, E., Incı, R., Karakas, T., ... & Cetin, G. Y. (2014). Serum Th1, Th2 and Th17 cytokine profiles and alpha-enolase levels in recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 43(9), 691-695.
100. Pacho Saavedra, J. A., & Piñol Jiménez, F. N. (2005). Estomatitis aftosa recurrente: Actualización. *Revista Cubana de Estomatología*, 42(1), 0-0.
101. Palomo I., Ferreira A., Sepúlveda C., Roseblatt M., Vergara U. (2002). *Fundamentos de Inmunología Básica y Clínica*. Talca, Chile: Universidad de Talca.
102. Parent, D., & Vaillant, L. (2008). Aftas, aftosis, enfermedad de Behçet. *EMC- Dermatología*, 42(2), 1-20.
103. Pham, M. T., Rajić, A., Greig, J. D., Sargeant, J. M., Papadopoulos, A., & McEwen, S. A. (2014). A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. *Research synthesis methods*, 5(4), 371-385.

104. Puel, A., Cypowyj, S., Bustamante, J., Wright, J. F., Liu, L., Lim, H. K., Migaud, M., Israel, L., Chrabieh, M., Audry, M., Gumbleton, M., Toulon, A., Bodemer, C., El-Baghdadi, J., Whitters, M., Paradis, T., Brooks, J., Collins, M., Wolfman, N., Al-Muhsen, S., Galicchio, M., Abel, L., Picard, C., Casanova J. (2011). Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*, 332(6025), 65-68.
105. Puyal, C. Margarita (2011). Aftas: etiopatogenia y tratamiento. *Revista Clínica Española*. 211(9), 443-494.
106. Qiu, M., Wang, J., He, P., Xu, H., Wei, J., Gong, W., ... & Chen, Q. (2017). Association between -1082 A/G polymorphism in IL-10 and oral lichen planus: A meta-analysis. *Journal of dermatological science*, 85(3), 252-253.
107. Raeburn CD, Sheppard F, Barsness KA et al. – Cytokines for surgeons. *Am J Surg*, 2002;183:268-273.
108. Raposo, A., Monsalves, M. J., Aravena, P., & Sanhueza, A. (2011). Prevalencia de lesiones de la mucosa oral en el Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco. *International Journal of Morphology*, 29(2), 622-627
109. Regueiro Gonzalez, J. R., & López Larrea, C. (1996). *Inmunología: biología y patología del sistema inmune*. Médica Panamericana.
110. Regueiro González, J. R., López Larrea, C., González Rodríguez, S., & Martínez Naves, E. I. (2006). *Biología y patología del sistema inmune*. Médica Panamericana, 6.
111. Rhodus, N. L., Cheng, B., Myers, S., Bowles, W., Ho, V. U., & Ondrey, F. (2005). A comparison of the pro-inflammatory, NF- $\kappa$ B-dependent cytokines: TNF- $\alpha$ , IL-1- $\alpha$ , IL-6, and IL-8 in different oral fluids from oral lichen planus patients. *Clinical Immunology*, 114(3), 278-283.
112. Rioboo Crespo, M., & Bascones Martínez, A. (2011). Aftas de la mucosa oral. *Avances en Odontostomatología*, 27(2), 63-74.
113. Rivera-Hidalgo, F., Shulman, J. D., & Beach, M. M. (2004). The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral diseases*, 10(6), 335-345.

114. Robles, R. G., Ramírez, P. A. A., & Velásquez, S. P. P. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista ciencias de la salud*, 10(1), 59-71.
115. Rodríguez Ticona, Á. L., & Bustamante, G. (2013). IL-1 Y Enfermedad Periodontal. *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 31, 1537.
116. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and evidence for immunopathogenesis. *J Invest Dermatol* 69: 499-501, 1977.
117. Romero Adrián, T. B., Mac Gregor, E. G., & Leal, J. (2009). Citocinas y lupus eritematoso sistémico. *Gaceta Médica de Caracas*, 117(3), 196-211.
118. Rosenzwajg M, Lorenzon R, Cacoub P, et al Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 24 November 2018. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214229.
119. Rother, E. T. (2007). Systematic literature review X narrative review. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), v-vi.
120. Sanz, J. R., Ángeles, E. E., & Gómez, M. A. G. (2012). Aftas bucales: un síntoma guía en el diagnóstico de la enfermedad celíaca del adulto. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 19(3), 177-178.
121. Scully, C., Gorsky, M., & Lozada-Nur, F. (2003). The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *The Journal of the American Dental Association*, 134(2), 200-207.
122. Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 18: 21-27, 1989.
123. Scully, C., & Porter, S. (2008). Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(3), 198-206.
124. Ship, I. I. (1965). Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *Journal of dental research*, 44(5), 837-844.
125. Sklavounou-Andrikopoulou A, Chrysomali E, Iakovou M, Garinis GA, Karameris A. Elevated serum levels of the apoptosis related molecules TNF- $\alpha$ , Fas/Apo-1 and Bcl-2 in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2004; 33:386-90.

126. Ślebioda, Z., Krawiecka, E., Rozmiarek, M., Szponar, E., Kowalska, A., & Dorocka-Bobkowska, B. (2017). Clinical phenotype of recurrent aphthous stomatitis and interleukin-1 $\beta$  genotype in a Polish cohort of patients. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 46(8), 657-662.
127. Ślebioda, Z., Kowalska, A., Rozmiarek, M., Krawiecka, E., Szponar, E., & Dorocka-Bobkowska, B. (2017). The absence of an association between Interleukin 1 $\beta$  gene polymorphisms and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Archives of oral biology*, 84, 45-49.
128. Ślebioda, Z., Szponar, E., & Kowalska, A. (2013). Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii I Alergologii*, 30(2), 96.
129. Ślebioda, Z., Szponar, E., & Kowalska, A. (2014). Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 62(3), 205-215.
130. Smith V, Devane D, Begley CM, et al. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol*. 2011; 11(1):15.
131. Sun, A., Chu, C. T., Liu, B. Y., Wang, J. T., Leu, J. S., & Chiang, C. P. (2000). Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers. *Proceedings of the National Science Council, Republic of China. Part B, Life sciences*, 24(3), 116-122.
132. Sun, R., Tian, Z., Kulkarni, S., & Gao, B. (2004). IL-6 prevents T cell-mediated hepatitis via inhibition of NKT cells in CD4+ T cell-and STAT3-dependent manners. *The Journal of Immunology*, 172(9), 5648-5655.
133. Sun, M., Fu, S. M., Dong, G. Y., Wu, D., Wang, G. X., & Wu, Y. (2013). Inflammatory factors gene polymorphism in recurrent oral ulceration. *Journal of oral pathology & medicine*, 42(7), 528-534.

134. Taylor, L. J., Bagg, J., Walker, D. M., & Peters, T. J. (1992). Increased production of tumour necrosis factor by peripheral blood leukocytes in patients with recurrent oral aphthous ulceration. *Journal of oral pathology & medicine*, 21(1), 21-25.
135. Toche, P., Salinas, J., Guzmán, M., Antonieta, M., Afani, A., & Jadue, N. (2007). Úlceras orales recurrentes: características clínicas y diagnóstico diferencial. *Revista chilena de infectología*, 24(3), 215-219.
136. Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., ... & Hempel, S. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of internal medicine*, 169(7), 467-473.
137. Valderrama, G., Vijande, F., Escribano, J. M., Garrido-Pertierra, A., & Bascones, A. (2005). El polimorfismo de la IL-1 y su eventual asociación con la enfermedad periodontal crónica: Una revisión de la literatura (II). *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 17(3), 157-163.
138. Valencia, R. F. (2002). Factor de necrosis tumoral: Actividad biológica en neumopatías intersticiales. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*, 15(1), 48-53.
139. Xavier, G. M., Sá, A. R. D., Guimarães, A. L. S., Silva, T. A. D., & Gomez, R. S. (2007). Investigation of functional gene polymorphisms interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor in individuals with oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 36(8), 476-481.
140. Yang, S., Zhang, B., Shi, Q., Liu, J., Xu, J., & Huo, N. (2017). Association of IL-6-174 G/C and IL10-1082 G/A polymorphisms with recurrent aphthous stomatitis risk. *Medicine*, 96(52), e9533-e9533.
141. Yousefi, H., Najafi, S., Mohammadzadeh, M., Bidoki, A. Z., Farhadi, E., & Rezaei, N. (2018). Association of Transforming Growth Factor-Beta Gene Polymorphisms in Recurrent Aphthous Stomatitis. *Acta Medica Iranica*, 55(11), 672-675.
142. Zhang, Y., Liu, W., Zhang, S., Dan, H., Lu, R., Wang, F., ... & Chen, Q. (2012). Salivary and serum interleukin-18 in patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese population. *Inflammation*, 35(2), 399-404.

143. Zulet, M. I., Fontes, L. P., Blanco, T. A., Bescos, F. L., & Iriarte, M. M. (2017).  
Modificaciones epigenéticas en neurología: alteraciones en la metilación del ADN en  
la esclerosis múltiple. *Neurología*, 32(7), 463-468.