




Relación entre el polimorfismo en la interleucina 1-β y el tiempo de tratamiento de pacientes sometidos a una técnica de piezocisión modificada

Relationship between the polymorphism in the interleukin 1-β and the treatment time of patients subjected to a modified piezocision technique

Juan Fernando Aristizábal¹, Héctor Rios², Diego Rey³, María Antonia Álvarez³, Beatriz Parra⁴ and Mario Ortiz⁵

juan.aristizabal@correounivalle.edu.co

1 Universidad del Valle, Facultad de Salud, Escuela de Odontología, Departamento de Ortodoncia, Cali. Colombia. 2 University of Michigan, School of Dentistry, Department of Periodontics and Oral Medicine. Michigan, USA, 3 Universidad CES, Facultad de Odontología, Departamento de Ortodoncia. Medellín, Colombia. , Universidad CES, 4 Universidad del Valle, Facultad de Salud, Escuela de Ciencias Básicas, Departamento de Microbiología. Cali. Colombia 5 Universidad del Valle, Facultad de Salud, Escuela de Ciencias Básicas, Departamento de Morfología, Cali. Colombia



ACCESO ABIERTO

Citación: Aristizábal JF, Rios H, Rey D, Álvarez MA, Parra B and Ortiz M. Colomb Med (Cali). 2020; 51(1) <http://doi.org/10.25100/cm.v51i1.4141>

Recibido : 10 Dic 2019

Revisado : 18 Feb 2020

Aceptado : 25 Feb 2020

Publicado: 28 Mar 2020

Palabras clave:

Citoquinas, Interleucina-1beta, Movimiento del diente de ortodoncia, Polimorfismo de un solo nucleótido

Keywords:

Cytokines, Interleukin-1beta, Orthodontic Tooth Movement, Single Nucleotide Polymorphism

Copyright: © 2020 Universidad del Valle.



Resumen

Objetivo:

Evaluar la correlación entre el polimorfismo de la interleucina 1-Beta (IL1-β, +3954 C> T) y el movimiento de los dientes, en un grupo de pacientes colombianos sometidos a un movimiento dental ortodóncico acelerado quirúrgicamente.

Métodos:

Este fue un estudio secundario derivado de un ensayo clínico aleatorio controlado. Se tomaron muestras de sangre de 11 mujeres y 29 voluntarios varones colombianos sanos entre 18 y 40 años, después de 1 año de comenzar el tratamiento de ortodoncia. Los pacientes presentaron maloclusión clase I, con grado II o III. Para detectar el polimorfismo genético del nucleótido +3954 C a T en el gen IL-1β, se usó un ensayo de PCR en tiempo real.

Resultados:

11 individuos presentaron el alelo 2 (T) heterocigoto con el alelo 1 (T / C) y 19 individuos fueron homocigotos para el alelo 1 (C / C). Al analizar la presencia del SNP, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables. El mejor tratamiento se reflejó en el Grupo 3 (decorticación alveolar superior e inferior selectiva y matriz de colágeno 3D) y el Grupo 4 (solo decorticación alveolar selectiva en el arco superior, con matriz de colágeno 3D), con un 27% y un 35% más de velocidad, respectivamente, que en el grupo de control.

Conclusiones:

Los análisis indicaron que una reducción en el tiempo total de tratamiento puede potenciarse principalmente mediante el uso de decorticación y matrices de colágeno y no por la presencia del alelo 2 en la IL-1β. Sin embargo, es importante que otros estudios investiguen si el polimorfismo podría estar asociado con la velocidad del movimiento de los dientes y analizar los niveles de proteína de referencia.

Conflicto de intereses:

None

Autor de correspondencia:

Juan Fernando Aristizabal. Department of Orthodontics, Universidad del Valle, Cali, Colombia. Cra 100 # 11-60 of 505, Tel (57) (2) 3315899, Mail: juan.aristizabal@correounivalle.edu.co

Contribución del estudio

1. Por qué se realizó este estudio?

Dado que diferentes pacientes pueden tener diferentes resultados en el tiempo de tratamiento, dependiendo sobre la composición genética que tienen, es relevante evaluar la interacción entre Técnicas de aceleración y el genotipo de los pacientes.

2. Cuáles fueron los resultados más relevantes del estudio?

Nuestros resultados mostraron que el uso de matrices de decorticación y colágeno permitió una reducción en el tiempo total de tratamiento, mientras que la presencia del alelo 2 en la IL-1β no tuvo efecto.

3. Qué aportan estos resultados?

Our findings contribute to have a clearer vision of the alternatives that can favor a shorter treatment time in orthodontics.

Abstract

Aim:

We aimed to evaluate the correlation between the polymorphism of the interleukin 1-Beta (IL1-β, +3954 C>T) and tooth movement, in a group of Colombian patients undergoing surgically accelerated orthodontic tooth movement.

Methods:

The study was nested to a controlled clinical trial. Blood samples were taken from 11 women and 29 healthy Colombian male volunteers between 18 and 40 years old, after 1 year of starting orthodontic treatment. The patients presented malocclusion class I, with grade II or III. To detect the genetic polymorphism of the nucleotide +3954 C to T in the IL-1β gene, we used a real-time PCR assay.

Results:

Eleven individuals presented the allele 2 (T) heterozygous with the allele 1 (T/C) and 19 individuals were homozygous for the allele 1 (C/C). When analyzing the presence of the SNP, no significant differences were found in any of the variables. The best treatment was reflected in Group 3 (selective upper and lower alveolar decortication and 3D collagen matrix) and Group 4 (only selective alveolar decortication in the upper arch, with 3D collagen matrix), with 27% and 35% more speed respectively than in the control group.

Conclusions:

Our analyses indicated that a reduction in the total treatment time can be mostly potentiated by using decortication and collagen matrices and not for the presence of the allele 2 in the IL-1β. Nevertheless, it is important that further studies investigate if the polymorphism could be associated with the speed of tooth movement and analyze the baseline protein levels.

Introducción

Durante el movimiento dentario ortodónico inducido, se estimulan una serie de fenómenos biológicos que involucran reacciones moleculares complejas del hueso alveolar, el ligamento periodontal (LPD), la encía, el componente vascular y las redes neuronales ¹.

La mecanotransducción inicia eventos similares a la inflamación que desencadenan la actividad osteoclástica y osteoblástica regional. Esta actividad conduce a la reabsorción ósea y la aposición para expresar el movimiento del diente a través del modelado-remodelado del hueso alveolar ². Esta respuesta biológica es el producto de eventos moleculares que involucran la síntesis y liberación local de varios biomarcadores y citocinas que desencadenan una respuesta inflamatoria, causando un microambiente favorable para la remodelación ósea ^{3,4}.

Estudios anteriores han demostrado que la respuesta del tejido periodontal a las fuerzas de ortodoncia puede variar entre los individuos según las características genéticas específicas individuales. El polimorfismo de la citocina proinflamatoria Interleucina 1 (IL-1) es uno de los factores determinantes conocidos actualmente para esta variación entre sujetos ⁵. IL1 es un polipéptido producido principalmente por células del linaje fagocítico mononuclear ⁶ que tiene dos variantes: alfa y beta. Se cree que la interleucina 1beta (IL-1 β) es más potente para la resorción ósea y la inhibición de la formación de hueso ⁷. Esta proteína es un producto del grupo de genes IL1 y tiene dos alelos. La presencia del alelo 2 se ha relacionado con la gravedad de la periodontitis crónica y otras afecciones médicas. Los estudios de polimorfismos de nucleótido único (SNP) muestran diferencias regionales y étnicas en las frecuencias alélicas para los alelos IL-1 β ^{8,9} señalando que la acción de IL-1 β puede ser geográficamente variable. Adicionalmente, Isola et al. ¹⁰, informó que las personas con periodontitis + cardiopatía isquémica tienen un nivel reducido de vitamina C en suero y saliva, y niveles de antioxidantes en comparación con individuos sanos, lo que sugiere su posible utilidad como biomarcadores. Según los autores, la vitamina C modula una respuesta anti-inflamatoria contra las bacterias periodontopáticas involucradas en la periodontitis.

Se ha reportado que el genotipo positivo para IL-1 β (+3954) tiene un efecto significativo durante el movimiento dental. Este genotipo ocurre cuando hay al menos un polimorfismo en uno de los dos alelos para esta citocina, participando como agente biológicamente activo en el modelado y remodelado óseo durante la ortodoncia ¹¹. En estudios previos, el índice de actividad promedio (AI) de los niveles de citocinas IL-1 β / antagonista del receptor de interleucina 1 (IL1RN) ¹² y la velocidad del movimiento del diente se relacionó positivamente con el aumento de IL-1 β en sitios experimentales y fue ventajoso para un movimiento dental más rápido ^{5,13,14}. Sin embargo, aún se desconoce si esta ventaja puede estar relacionada con la etnia o si el efecto de este polimorfismo cambia con el uso de técnicas de movimiento dental acelerado.

La aceleración quirúrgica del movimiento dental ha ganado poder e interés durante los últimos 10 años ^{15,16}. Las técnicas más utilizadas incluyen el movimiento alveolar en bloque y la decorticación alveolar. Este último utiliza la lesión tisular para inducir el Fenómeno de Aceleración Regional (RAP, por sus siglas en inglés), que consiste en una serie de cambios bioquímicos locales que desencadenan y promueven un aumento en el flujo sanguíneo del hueso alveolar durante el proceso de cicatrización con estimulación, aumentando la remodelación ósea ¹⁶. Este proceso ha sido descrito como la base biológica del movimiento acelerado en ortodoncia ¹⁷. Un enfoque reciente para el proceso descrito anteriormente, la piezocisión ¹⁷, combina microincisiones en la encía con túneles, lo que permite el injerto de tejidos duros o blandos y la decorticación piezoeléctrica del hueso ^{18,19}. Este enfoque acelera la velocidad del movimiento dental de ortodoncia con una molestia mínima y una gran aceptación por parte del paciente, y permite aumentar el potencial de refuerzo del fenotipo periodontal gracias a la adición de injertos óseos y/o de tejidos blandos. ²⁰. Además, con esta técnica, el cirujano puede realizar de manera segura y precisa la cirugía ósea ²¹. Asimismo,

la matriz de colágeno 3D de origen porcino representa una alternativa prometedora para proteger y restaurar un biotipo periodontal favorable y promover los procesos regenerativos del complejo mucogingival, con un soporte angiogénico favorable que minimiza el riesgo de efectos adversos con un aspecto estéticamente apropiado²²⁻²⁴.

A pesar de las ventajas descritas en la literatura para la técnica de piezocisión, es posible pensar que, en una población, diferentes pacientes pueden tener diferentes resultados en el tiempo de tratamiento, dependiendo de la composición genética que tengan. Si se piensa en el polimorfismo de la IL-1 β , los pacientes pueden expresar resultados diferentes si llevan al menos una copia del alelo 2. En este contexto, es relevante evaluar la interacción entre las técnicas de aceleración y el genotipo de los pacientes, para tener una visión más clara de las alternativas que pueden favorecer un tiempo de tratamiento más corto en ortodoncia. Por estas razones, el objetivo de este estudio fue evaluar la correlación entre el polimorfismo de la IL-1 β (IL1- β , +3954 C> T) y la velocidad del movimiento dental ortodóncico, en un grupo de pacientes colombianos sometidos a movimiento dentario ortodóncico acelerado quirúrgicamente, utilizando un protocolo de piezocisión modificado.

Materiales and Métodos

Este estudio fue derivado del ensayo clínico aleatorio controlado “Una estrategia para mejorar el biotipo periodontal para el paciente sometido a ortodoncia acelerada”, que se registró en ClinicalTrials.gov (número de registro: NCT02866929). Se tomaron muestras de sangre de todos los participantes después de 1 año de comenzar el tratamiento de ortodoncia. Los criterios de inclusión fueron voluntarios sanos entre 18 y 40 años, con estabilidad periodontal, con maloclusión clase I, con apiñamiento de grado II o III según el índice de irregularidad de Little, con no más de dos milímetros de encía queratinizada en al menos dos sitios de la región anterior inferior y que requieran tratamiento de ortodoncia. La muestra inicial fue de 11 mujeres y 29 hombres sanos voluntarios. Se excluyeron los pacientes que tenían recesiones de tejidos marginales en el segmento anterior inferior, enfermedades metabólicas o alteraciones neoplásicas, que tuvieran cirugía ortopédica o fracturas en los últimos seis meses, con antecedentes de uso de bifosfonatos o que estuvieran comprometidos sistémicamente.

Los ortodoncistas fueron calibrados con el protocolo estandarizado de la técnica pasiva de autoligado de Damon. Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos de intervención, asignando 10 participantes a cada grupo. El grupo 1 fue el grupo de tratamiento de control, el Grupo 2, tratamiento con decorticación alveolar superior e inferior selectiva. El Grupo 3, tratamiento con decorticación alveolar superior e inferior selectiva y matriz de colágeno 3D de origen porcino en la región interincisal inferior, y Grupo 4, tratamiento con decorticación alveolar superior selectiva y matriz de colágeno 3D de origen porcino, sin decorticación alveolar inferior. Del total de la muestra, tres pacientes fueron excluidos debido a un error de diagnóstico en la selección de la maloclusión, uno del Grupo 1 y dos del Grupo 4. Cada participante fue elegido para un determinado grupo por sorteo, realizado por el autor de correspondencia. El investigador que realizó todas las mediciones fue cegado a la asignación del grupo. El estudio fue cegado con respecto al análisis estadístico: el cegamiento se obtuvo eliminando del archivo de elaboración cada referencia a la asignación del grupo de pacientes. Los voluntarios dieron su consentimiento informado y sus derechos fueron protegidos de acuerdo con el protocolo de investigación del ensayo clínico controlado aleatorizado aprobado por la Ley 86 del Comité de Ética Humana del 13 de octubre de 2015. Para las muestras de sangre de los pacientes, un consentimiento informado fue preparado y firmado por todos los participantes del estudio, aprobado por el Comité de Ética Humana, acta 105 del 3 de abril de 2017.

El tiempo total de tratamiento se registró en días, de acuerdo con el tiempo transcurrido desde la cita de colocación de los brackets y del primer arco de alambreado, hasta la eliminación de los brackets. El cumplimiento de los objetivos del tratamiento se verificó de acuerdo con los parámetros oclusales y los resultados estandarizados. El proceso fue aprobado por unanimidad por tres de los ortodoncistas involucrados en el ensayo clínico original. El tiempo total de alineación se calculó en días de acuerdo con el tiempo transcurrido desde la configuración del primer cooper de alambre de arco Ni-Ti de 0.014 pulgadas hasta la configuración del arco de aleación de titanio y molibdeno (TMA) de 0.017x0.025 pulgadas, aprobado por unanimidad por tres de los ortodoncistas involucrados en el ensayo clínico original.

Procedimientos de Laboratorio

Las muestras de sangre completa obtenidas con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) se dividieron en alícuotas de 300 µL y se conservaron a -80 ° C para la posterior extracción de ADN^{25,26}. El ADN se aisló a partir de una alícuota de 300 µl de sangre completa usando el kit Quick DNA miniprep plus (Zymo D4068).

Para detectar el polimorfismo genético del nucleótido +3954, que muestra un cambio de C a T en el gen IL-1β, se usó un ensayo de PCR en tiempo real prediseñado TaqMan genotipado de SNP de Applied Biosystems (ABI) para IL-1β (rs1143634)²⁷. Para la reacción de amplificación por PCR en tiempo real, se usó TaqMan Universal PCR Master Mix junto con la prueba anterior, siguiendo las recomendaciones del fabricante. La reacción de PCR y el análisis de discriminación alélica se realizaron en la plataforma ABI 7500²⁸, utilizando oligonucleótidos sintéticos (Ulramer DNA Oligo de la compañía IDT) como controles positivos para cada alelo y el software SDS para la discriminación alélica 7300/7500/7500 Fast.

Análisis de los datos

Los datos se analizaron en el paquete estadístico STATA IC versión 14.2. Se estimaron las frecuencias absolutas y relativas para las variables de sexo y grupo de tratamiento. Además, se calculó el tiempo promedio de la fase de alineación (arco superior e inferior) y el tiempo requerido para completar el tratamiento para cada grupo. Para las variables numéricas, la distribución normal y la homogeneidad de las variaciones se verificaron mediante las pruebas de Shapiro-Wilk y Levene, respectivamente. Además, las diferencias en los tiempos de tratamiento para los grupos se probaron mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA) y una comparación por pares de Tukey para el tiempo de tratamiento total, y una prueba de Kruskal-Wallis para la edad y los tiempos de la sala de juegos superior e inferior. La prueba de Kruskal-Wallis se aplicó para variables que no presentaran distribución normal. La prueba de T-Student se realizó entre los promedios o la distribución del tiempo de tratamiento y la presencia del SNP IL-1β en caso de normalidad; de lo contrario, se usó la prueba de U-Mann-Whitney (alineación de la arcada superior). El nivel de confianza se estableció en 95% y el nivel de significancia en 5%

Tabla 1. Alineación y tiempo total de tratamiento según el grupo de intervención.

Variables	Grupo 1 (n=9)*	Grupo 2 (n=10)*	Grupo 3 (n=10)*	Grupo 4 (n=8)*	Total (n=37)*	p
Fase de alineación (días)						
Arco superior†	179.2±27.3	98.8±56.7	137.4±130.2	156±68.5	141.2±83.9	0.01
Arco inferior†	206.7 ±38.4	146.7±102.2	165.3±67.2	179±69.1	409.6±120.3	0.25
Tiempo Total de Tratamiento (días) ‡	475.3±98.3	433.0±152.3	373.9±115.8	351.1±65.4	409.6±120.3	0.12
Tiempo de Tratamiento Menor 30 (n(%))§	8.0 (23.5)	9.0 (26.5)	9.0 (26.5)	8.0 (23.5)	34.0 (100.0)	1.00

* Media ± Desviación estandar

†Prueba Kruskal-Wallis (1vs2, 1vs3, 2vs4 Comparación de pares de Mann Whitney),

‡Prueba ANOVA, §Prueba Chi-Cuadrado. Los valores en negrilla indican diferencias significativas.

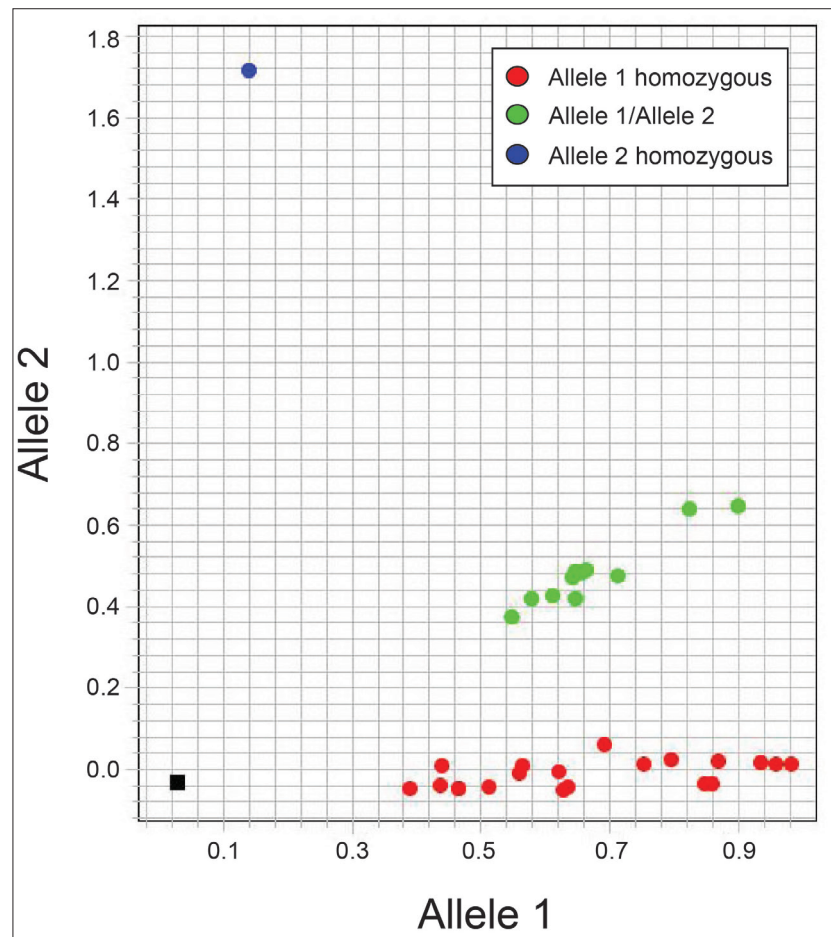


Figura 1. Análisis de discriminación alélica de SNP +3954 C> T en el gen beta de interleucina 1 (IL-1β) mostrado como diagrama de dispersión del alelo 1 (nucleótido C) en el eje x versus alelo 2 (nucleótido T) en el eje y. Los puntos de color azul (eje y) corresponden al control positivo para el alelo 2 homocigoto (T / T), los puntos de color rojo (eje x) representan 19 sujetos homocigotos para el alelo 1 (C / C) y el control positivo. Los puntos de color verde en la diagonal corresponden a 11 sujetos que expresan el SNP +3954 C> T de manera heterocigótica (C / T).

Se calcularon las tasas de incidencia para cada grupo de tratamiento y se evaluó la presencia de SNP. Además, la razón para las tasas de incidencia se calculó para identificar la relación entre la velocidad del tratamiento y las variables antes mencionadas. El modelo de regresión de Cox se usó para encontrar la función de tiempo hasta el evento y para saber si el tratamiento diferente y la presencia de SNP eran predictores para culminar la alineación y el tratamiento. Se verificaron los supuestos de proporcionalidad y se agregaron el análisis de Kaplan-Meier y la prueba de Logrank para identificar diferencias en la función. Las estimaciones de Kaplan-Meier permiten la inspección gráfica de la probabilidad de terminar la alineación y el tratamiento. Estas estimaciones también se hicieron para el evento de alineación del arco superior e inferior.

Resultados

Los 40 pacientes fueron evaluados y tres fueron excluidos debido a un error de diagnóstico en la selección de la maloclusión, lo que condujo al manejo con extracciones en uno de los casos y al uso de biomecánica adicional en los dos restantes. Los resultados presentados aquí se obtuvieron de los 37 participantes que completaron el estudio. La edad promedio del grupo fue de 25.45 ± 6.23 años y el 29.73% eran mujeres. La duración promedio del

Tabla 2. Tiempo de alineación y tiempo total de tratamiento de acuerdo a la presencia del SNP.

VARIABLES	Presente (n=10)*	Ausente (n=27)*	Total (n=37)*
Fase de alineación (días)			
Arco superior	179.2±27.3	98.8±56.7	141.2±83.9
Arco inferior	206.7 ±38.4	146.7±102.2	409.6±120.3
Tiempo Total de Tratamiento (días)	475.3±98.3	433±152.3	409.6±120.3
Tiempo de Tratamiento Menor (,30)	8 (76.5)	26 (23.5)	34 (100.0)

* Media ± SD

Tabla 3. Tasas de incidencia para el tiempo total de tratamiento y la presencia de polimorfismo.

Grupo	Tiempo (días)	n	TI	TI - 95% IC	RTI	RTI - IC95%
1	4,278	9	2.1	1.1 - 4.0	1	
2	4,330	10	2.3	1.2 - 4.3	1.1	0.4 - 3.0
3	3,739	10	2.7	1.4 - 4.9	1.3	0.5 - 3.5
4	2,809	8	2.8	1.4 - 5.7	1.4	0.5 - 3.9
Sin SNP	1,054	27	2.5	1.8 - 3.7	1	
Con SNP	4,613	10	2.2	1.2 - 4.0	0.9	0.4 - 1.8

n: Cantidad de tratamientos completados.

TI: Tasa de incidencia x 1,000 personas-día.

RTI: Razón de las tasas de incidencia.

95%IC: 95% intervalo de confianza

tratamiento completo de ortodoncia se estimó en 409.62 ± 120.29 días, equivalente a 13 meses aproximadamente (estadísticas completas en la Tabla 1S del material suplementario). Los tiempos promedio fueron estadísticamente iguales entre los grupos, excepto por los tiempos de alineación del arco superior ($p < 0.05$, Tabla 1).

Los resultados del análisis de discriminación alélica (Fig. 1) se expresan en un diagrama de dispersión de puntos del alelo 1 (eje X) versus el alelo 2 (eje Y), donde el alelo 1 corresponde al nucleótido C y el alelo 2 corresponde al polimorfismo genético T en el locus +3954 de IL-1β. Las muestras de individuos homocigotos para el alelo 1 (C / C) se agrupan en grupos a lo largo del eje X, las muestras de individuos homocigotos para el alelo 2 (T / T) se agrupan a lo largo del eje Y, y las muestras de individuos heterocigotos con el alelo 1 y el alelo 2 (C / T) se agrupan en diagonal. De los 37 sujetos evaluados, 11 presentaron alelo 2 (T) heterocigoto junto con alelo 1 (T / C) y 19 individuos fueron homocigotos para alelo 1 (C / C). Ningún sujeto fue homocigoto para el SNP (T / T).

Al analizar los datos de acuerdo con la presencia o ausencia del SNP (T / C), sin discriminar por grupos, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables (Tabla 2). La tasa de incidencia del tiempo total de tratamiento según el grupo, mostró que el tratamiento con mayor eficiencia lo tuvo el Grupo 3 y el Grupo 4 (Tabla 3), con un 27% y un 35% más de velocidad respectivamente que en el grupo control, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La regresión de Cox se modeló con las variables “presencia de polimorfismo” y “grupo de tratamiento” para el tiempo de alineación total (Tabla 4). Este análisis mostró que el tipo de tratamiento favorece la probabilidad de alcanzar la meta de tratamiento en términos de tiempo (HR = 1.36, IC 95%: 0.96 -1.92), sin embargo, estas relaciones no fueron estadísticamente significativas (Tabla 4). Además, el análisis gráfico de Kaplan-Meier (Fig. 2) mostró que la ausencia del polimorfismo está relacionada con un tiempo de finalización del tratamiento más corto, especialmente para el arco superior (Fig. 2B); no obstante, la prueba de rango logarítmico mostró que las funciones de riesgo no tenían diferencias estadísticamente significativas (valor $p = 0.088$) y no se modifica estadísticamente cuando se estratifica por tratamiento (valor $p = 0.166$).

Tabla 4. Razón de riesgos proporcionales para el tiempo total de tratamiento, la alineación del arco superior y el arco inferior.

Variable	Groups	HR	SE	z	p(z)	95% CI
Tratamiento completo	SNP	0.6	0.3	-1.2	0.24	0.3-1.4
	Grupo	1.4	0.2	1.8	0.08	0.9-1.9
	SNP*Grupo 1	0.6	0.2	-1.3	0.18	0.2-1.3
	SNP*Grupo 2	0.9	0.5	-0.1	0.89	0.4-2.4
	SNP*Grupo 3	1.4	0.7	0.6	0.55	0.5-3.8
Arco superior	SNP*Grupo 4	2.5	1.3	1.8	0.07	0.9-6.9
	SNP	1.3	0.5	0.7	0.51	0.6-2.9
	Grupo	1.0	0.2	0.0	0.97	0.8-1.3
	SNP*Grupo 1	1.5	0.7	1.0	0.34	0.7-3.5
	SNP*Grupo 2	2.8	1.3	2.2	0.03	1.1-7.2
Arco inferior	SNP*Grupo 3	2.0	1.1	1.2	0.22	0.7-5.7
	SNP*Grupo 4	1.1	0.6	0.2	0.83	0.4-3.2
	SNP	0.9	0.4	-0.3	0.73	0.4-1.9
	Grupo	1.0	0.2	0.3	0.79	0.8-1.4
	SNP*Grupo 1	0.8	0.4	-0.4	0.69	0.4-1.9
	SNP*Grupo 2	1.5	0.7	0.8	0.40	0.6-3.8
	SNP*Grupo 3	1.3	0.6	0.5	0.62	0.5-3.3
	SNP*Grupo 4	1.2	0.6	0.3	0.78	0.4-3.2

CR: Cociente de riesgo,

EE: Error estándar,

IC 95%: 95% intervalo de confianza.

Se consideró la presencia del SNP y el grupo como variables separadas, y los efectos combinados del SNP y los grupos. (SNP*Grupo).

Todos los valores obtenidos para las estimaciones del tiempo promedio de alineación para los arcos superiores e inferiores se analizaron de la misma manera que el tiempo de alineación total (Tabla 4). Las tasas de incidencia mostraron que la velocidad fue mayor en el grupo 2 y en el grupo 3 para el caso del arco superior (IR = 10.12146, IC 95%: 5.445-18.811 e IR: 7.27802, IC 95%: 3.916-13.526 respectivamente, Tabla 2S de material suplementario). Se produjo una situación similar para la alineación en el arco inferior en los grupos 2 y 3 (IR = 6,816, 95%, IC 3,667-12,669 e IR: 6,049; IC 95%: 255-11,243, Tabla 3S del material suplementario). A pesar de lo anterior, y a diferencia del análisis general del tiempo total de tratamiento, la presencia del polimorfismo fue un factor relacionado con una mayor velocidad de alineación para el arco superior (HR = 1.3, IC 95%: 0.587 - 2.936, Tabla 4), no para el arco inferior (HR = 0.870, IC 95%: 0.366 - 1.942, Tabla 4).

Discusión

Este estudio evaluó la correlación entre el polimorfismo de la IL1-β, +3954 C> T y la velocidad de movimiento dental en ortodoncia en pacientes sometidos a movimiento dentario ortodóncico acelerado quirúrgicamente. Aquí, se encontró que una reducción en el tiempo total de tratamiento puede potenciarse principalmente mediante el uso de decorticación y matrices de colágeno y no por la presencia del alelo 2 en la IL-1β. Hoy más que nunca, existe la posibilidad de estudiar la relación entre el perfil genético de los pacientes y la efectividad de los tratamientos. Este estudio exploratorio, con las limitaciones naturales de la muestra anidada a un ensayo clínico controlado en curso, representa el primer intento de correlacionar el polimorfismo de IL-1β con pacientes sometidos a procedimientos de aceleración quirúrgica, en términos de tiempo de alineación y tiempo total de tratamiento de ortodoncia. También se evaluó el uso de una matriz de colágeno porcino en pacientes sin extracción con hacinamiento entre dos y tres según el índice Little, y disminución del biotipo periodontal en la región inferior anterior.

La prevalencia del genotipo positivo de IL-1 se ha reportado en diferentes poblaciones. En las poblaciones hispanas, se ha encontrado una prevalencia del 26%, con la presencia de alelo 2

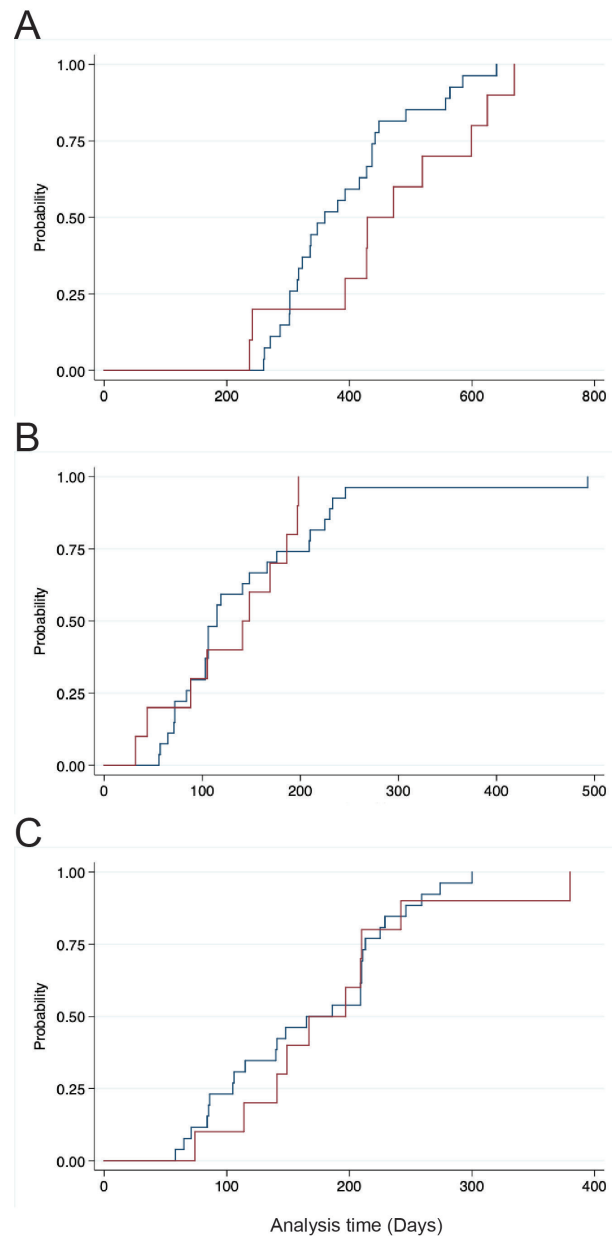


Figura 2. Estimación de la función de riesgo de Kaplan Meier según la presencia / ausencia de polimorfismo para las variables (A) tiempo total de tratamiento, (B) alineación del arco superior y (C) alineación del arco inferior. Línea azul: sin SNP; Línea roja: con SNP.

homocigoto para ambos polimorfismos de interleucina 1 alfa (IL-1α) (-889) e IL-1β (+3954)²⁹. En la población china se ha informado una prevalencia de solo 2.3% con un genotipo positivo para este polimorfismo (8). Para la población europea, se ha reportado una prevalencia del genotipo positivo en un rango del 29-46% y en la población caucásica del 29-38%^{30,31}. En la población tailandesa, se encontró una prevalencia del 1,6% y no se detectó el alelo homocigoto 2 del gen IL-1β (+3954)³². Sus resultados fueron similares a los encontrados para la población china, lo que indica que en la población asiática la prevalencia del alelo 2 en el gen IL-1α (-889) e IL-1β (+3954) es menor en comparación con otros grupos étnicos.³² En el presente estudio, la prevalencia fue del 27% para el polimorfismo genético del nucleótido +3954 en IL-1β, similar a los valores informados para las poblaciones hispanas.

En general, el tratamiento de ortodoncia convencional oscila entre 18 y 30 meses³³⁻³⁵. Con la técnica utilizada para el tratamiento de ortodoncia en este estudio, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para la mayoría de los análisis, pero se notaron algunos patrones generales que pueden guiar futuros estudios y análisis. Se encontró una reducción en los tiempos de tratamiento para la alineación del arco superior e inferior, y para el tiempo total de tratamiento en los tres grupos con intervención (Tabla 1). El tiempo de tratamiento más bajo cuando solo se considera la alineación de los dientes se encontró en el grupo 2 (solo decorticación) tanto para el arco superior como para el inferior. Por el contrario, al considerar el tiempo de tratamiento general, el grupo con el tiempo de tratamiento más corto fue el grupo 4 (solo matriz de colágeno porcino tunelizado en posición y decorticación superior).

Estudios futuros podrían evaluar por qué los diferentes tratamientos funcionan de manera diferente para el tiempo total de tratamiento y para los tiempos de alineación del arco inferior y superior. Según la literatura, la decorticación causa tiempos de tratamiento más cortos, un movimiento dental más rápido y disminuye el riesgo de reabsorción radicular³⁶, y de acuerdo con los resultados, parece funcionar mejor para arcos superiores e inferiores individuales. Además, los resultados sugieren que el mejor enfoque para reducir los tiempos de tratamiento dependerá del área específica a tratar. Si el foco está solo en una de las áreas superiores o inferiores, entonces la decorticación parece ser suficiente para un tratamiento más eficiente, sin el uso de matrices de colágeno. Aunque es cierto que los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas, están de acuerdo con la literatura reciente, donde los tiempos del fenómeno de aceleración regional son limitados y también están asociados con la magnitud de la lesión del tejido óseo³⁷⁻³⁹.

Se encontraron tiempos de tratamiento más cortos que los reportados por estudios recientes para tiempos de tratamiento de ortodoncia³⁵, en el 92% de la muestra ($n = 34$), incluidos 8 de los 9 pacientes en el grupo control. Estos tiempos de duración del tratamiento global eficiente pueden explicarse parcialmente por cinco factores. El primero compila las intervenciones quirúrgicas en los grupos experimentales. El segundo es el protocolo riguroso general y el cumplimiento seguido por todos los sujetos. El tercero es el seguimiento cercano y el monitoreo de todos los sujetos en el estudio. El cuarto es la planificación digital estandarizada del tratamiento digital para determinar la ubicación óptima del soporte, y el quinto involucra a los examinadores calibrados y enmascarados que documentan los tiempos de tratamiento. Las posibles ventajas que ofrece la técnica de autoligado podrían explicar los tiempos adecuados observados incluso en el grupo de control (no quirúrgico)³⁵. Atípicamente, este fue el grupo con la mayoría de los sujetos asignados al azar, donde los SNP se identificaron en un alelo (en este grupo, 4 de los 9 sujetos eran heterocigotos para el SNP). Específicamente, tener al menos una copia del alelo 2 en IL-1 β (+3954), un AI medio y un IL-1RN promedio bajo en GCF en sitios experimentales se ha asociado con un movimiento dental más rápido¹⁴.

Los valores de tiempo de alineación y tiempo de tratamiento total para la muestra total, sin discriminación del grupo de intervención, fueron mayores para los pacientes con polimorfismo, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Además, de acuerdo con los otros resultados discutidos a continuación, parece que el tipo de intervención (grupos de tratamiento) pesa más que la presencia de SNP para una reducción en los tiempos de tratamiento, al menos en este grupo de pacientes y teniendo en cuenta las limitaciones de tamaño de la muestra.

El análisis multivariado (Tabla 4) que correlaciona la presencia de polimorfismo y las variables del grupo de tratamiento, mostró que el tipo de tratamiento favorece la probabilidad de terminar la alineación en menos tiempo, lo anterior sin diferencias estadísticamente significativas. Al relacionar el SNP con el tiempo total de tratamiento (SNP*Grupo), la probabilidad de terminar el tratamiento disminuyó un 45% para el grupo control, 7% para el

grupo de tratamiento 2, y 35% y 51% para los grupos 3 y 4 respectivamente. Estos resultados podrían explicarse como la potenciación de la terapia de activación biológica de los grupos experimentales junto con la presencia del polimorfismo. Sin embargo, durante el tiempo total de tratamiento, la terapia de activación biológica tiene más peso que el SNP. Además, como los intervalos de confianza son muy amplios, esto debe considerarse con precaución.

Las estimaciones de Kaplan-Meier confirmaron los patrones discutidos previamente. A pesar de un aumento inicial en la velocidad del tratamiento para pacientes con SNP, más tarde el grupo de tratamiento se vuelve más relevante que el polimorfismo en el tiempo total de tratamiento. Esto posiblemente se deba a que al final cuando el RAP decae, se produce una simbiosis entre el SNP y el RAP en la fase de alineación que podría explicar el pico inicial de velocidad. Las tasas de incidencia mostraron que las tasas de alineación fueron más altas para los grupos 2 y 3 tanto para el arco superior como para el inferior. Esto puede explicarse como un efecto de potenciación de un mayor impacto de la terapia (decorticación) agregado al SNP en un período limitado de tiempo RAP, debido al extenso cóctel de citocinas proinflamatorias en ese momento incluyendo IL-1 β .

Después de revisar los resultados en detalle, es posible especular que la sinergia de todas las activaciones moleculares producidas por mecanotransducción, un nivel basal de citocinas proinflamatorias IL-1 β y la cascada de eventos biológicos RAP después de la decorticación alveolar selectiva, pueden explicar el movimiento dentario ortodóncico acelerado visto en la primera etapa del tratamiento. Sin embargo, todos los análisis indicaron que una reducción en el tiempo total de tratamiento podría potenciarse principalmente mediante el uso de decorticación y matrices de colágeno y no por la presencia o ausencia del alelo 2 en IL-1 β .

Debe considerarse el reconocimiento de la modulación epigenética en regiones cromosómicas codificantes y no codificantes que influyen en el proteoma, lo que resulta en un efecto molecular dinámico en lugar de una imagen estática del mapa de proteínas. Por lo tanto, genotipar a los pacientes representa solo una pieza de este complejo rompecabezas⁴⁰⁻⁴⁵. No obstante, este tipo de respuestas particulares asociadas con la velocidad del movimiento de los dientes, al estar mediadas por características genéticas dinámicas, podrían generar diferentes fenotipos funcionales en la población. Esto permitirá comprender cómo los tratamientos de ortodoncia no solo deben centrarse en el nivel técnico, sino también adaptarse a un diagnóstico clínico exhaustivo enmarcado en una comprensión creciente de determinantes genéticos importantes.

En general, los análisis indicaron que una reducción en el tiempo total de tratamiento puede potenciarse principalmente mediante el uso de decorticación y matrices de colágeno y no por la presencia del alelo 2 en la IL-1 β . Los estudios futuros deberían analizar si el polimorfismo podría estar asociado con la velocidad del movimiento del diente y analizar los niveles basales de proteínas. Es necesario proponer diseños prospectivos con mayor poder de muestreo que permitan sacar conclusiones más precisas. Como se mencionó anteriormente, este tipo de estudios genéticos son solo parte de una situación mucho más compleja que involucra factores epigenéticos, sin embargo, son necesarios para progresar en este campo del conocimiento y tener un enfoque más integral de los procedimientos de ortodoncia.

References

1. Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. *J Dent Res*. 2009;88(7):597-608. doi:10.1177/0022034509338914.
2. Yamaguchi M. RANK / RANKL / OPG during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofacial Res*. 2009;12:113-119. doi: 10.1111/j.1601-6343.2009.01444.x.
3. Ariffin SHZ, Yamamoto Z, Zainol ALZ, Abdul WRM, Ariffin ZZ. Cellular and molecular changes in orthodontic tooth movement. *Sci World J*. 2011; 11: 1788-803. doi:10.1100/2011/

4. Dolce C, Scott Malone J, Wheeler TT, Al E. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *Semin Orthod.* 2002;8(1):6-12. doi:10.1053/sodo.2002.28165
5. Iwasaki LR, Gibson CS, Crouch LD, Marx DB, Pandey JP, Nickel JC. Speed of tooth movement is related to stress and IL-1 gene polymorphisms. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2006; 130(6): 698.e1-9. doi: 10.1016/j.ajodo.2006.04.022
6. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood.* 1991; 77(8): 1627-52
7. Stashenko P, Obernesser MS, Dewhirst FE. Effect of immune cytokines on bone. *Immunol Invest.* 1989;18(1-4):239-249. DOI: 10.3109/08820138909112240
8. Armitage GC, Wu Y, Wang H, Sorrell J, Giovine FS, Duff GW. Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite heritage. *J Periodontol.* 2000;71(2):10-12. doi: 10.1902/jop.2000.71.2.164.
9. Chen H, Wilkins LM, Aziz N, Cannings C, Wyllie DH, Bingle C, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet.* 2006;15(4):519-29. doi: 10.1093/hmg/ddi469.
10. Isola G, Polizzi A, Muraglia S, Leonardi R, Lo Giudice A. Assessment of vitamin C and antioxidant profiles in saliva and serum in patients with periodontitis and ischemic heart disease. *Nutrients.* 2019;11(12):2956. doi:10.3390/nu11122956
11. Krishnan V, Davidovitch ZZ. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2006;129(4):469.e1-32. doi: 10.1016/j.ajodo.2005.10.007
12. Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T, Shirozu N, Yamagishi E, Ohguchi M, et al. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodontal Res.* 1997;32(6):524-529.
13. Iwasaki LR, Crouch LD, Tutor A, Gibson S, Hukmani N, Marx DB, et al. Tooth movement and cytokines in gingival crevicular fluid and whole blood in growing and adult subjects. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2005;128(4):483-91. doi: 10.1016/j.ajodo.2004.03.037
14. Iwasaki L, Chandler J, Marx D, Pandey J, Nickel J. IL-1 gene polymorphisms, secretion in gingival crevicular fluid, and speed of human orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.* 2009;12:129-140. doi: 10.1111/j.1601-6343.2009.01446.x.
15. Alikhani M, Raptis M, Zoldan B, Sangsuwon C, Lee YB, Alyami B, et al. Effect of micro-osteoperforations on the rate of tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2013;144(5):639-48. doi:10.1016/j.ajodo.2013.06.017
16. Wilcko WM, Wilcko T, Bouqurot JE, Ferguson DJ. Rapid orthodontics with alveolar reshaping: two case reports of decrowding. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2001;21(1):9-19.
17. Dibart S, Sebaoun JD, Surmenian J. Piezocision: a minimally invasive, periodontally accelerated orthodontic tooth movement procedure. *Compend Contin Educ Dent.* 2009;30(6):342-350.
18. Dibart S, Surmenian J, Sebaoun JD, Montesani L. Rapid treatment of Class II malocclusion with piezocision: two case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2010;30(5):487-493.
19. Keser EI, Dibart S. Piezocision-assisted Invisalign treatment. *Compend Contin Educ Dent.* 2011;32(2):46-51.
20. Dibart S. Piezocision TM. Accelerating orthodontic tooth movement while correcting hard and soft tissue deficiencies. *Front Oral Biol.* 2015;18:102-8. doi: 10.1159/000351903.
21. Ramaglia L, Ciccù M, Fiorentino E, Saviano R, Blasi A, Cervino G, et al. Effectiveness of a piezoelectric-assisted distraction osteogenesis procedure for the treatment of ankylosed permanent front teeth. *J Craniofac Surg.* 2019;30(4):e356-e359. doi: 10.1097/SCS.0000000000005332.
22. Schmitt CM, Neukam FW, Schmitt CM, Wehrhan F, Neukam FW, Schlegel KA. Long-term outcomes after vestibuloplasty with a porcine collagen matrix (Mucograft (r)) versus the free gingival graft?: a comparative prospective clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2015; 27(11): e125-e133. doi:10.1111/clr.12575Schmitt CM, Neukam FW,
23. Menceva Z, Dimitrovski O, Popovska M, Spasovski S, Spirov V, Petrussevska G. Free Gingival Graft versus Mucograft: Histological Evaluation. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(4):675-679. doi:10.3889/oamjms.2018.127
24. Lima RSR, Peruzzo DC, Napimoga MH. Evaluation of the biological behavior of mucograft in human gingival fibroblasts: an in vitro study. *Braz Dent J.* 2015;26(6):602-606. doi: 10.1590/0103-6440201300238.

25. Jones R, Golding J. Choosing the types of biological sample to collect in longitudinal birth cohort studies. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009; 23: 103-113. doi:10.1111/j.1365-3016.2008.01000.x
26. Madisen L, Hoar DI, Holroyd CD, Crisp M, Hodes ME, Reynolds JF. The effects of storage of blood and isolated DNA on the integrity of DNA. *Am J Med Genet.* 1987;27:379-390. doi:10.1002/ajmg.1320270216
27. Gaedigk A, Freeman N, Hartshorne T, Riffel AK, Irwin D, Bishop JR, et al. SNP genotyping using TaqMan(r) technology: the CYP2D6*17 assay conundrum. *Sci Rep.* 2015;5:9257. doi: 10.1038/srep09257
28. Kamau E, Alemayehu S, Feghali KC, Tolbert LS, Ogutu B, Ockenhouse CF. Development of a TaqMan Allelic Discrimination assay for detection of single nucleotides polymorphisms associated with anti-malarial drug resistance. *Malar J.* 2012;11:23. doi: 10.1186/1475-2875-11-23
29. Caffesse RG, De LaRosa MR, De LaRosa MG, Mota LF. Prevalence of interleukin 1 periodontal genotype in a Hispanic dental population. *Quintessence Int.* 2002;33(3):190-194.
30. Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantinidis A. Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *J Clin Periodontol.* 2003;30(1):35-41. doi: 10.1034/j.1600-051X.2003.300106.x
31. Papapanou PN, Neiderud A-M, Sandros J, Dahlé NG. Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. *Clin Periodontol J.* 2001;28(5):389-396. doi: 10.1034/j.1600-051x.2001.028005389.x
32. Anusaksathien O, Sukboon A, Sitthiphong P, Teanpaisan R. Distribution of interleukin-1 β + 3954 and IL-1 a - 889 genetic variations in a thai population group. *J Periodontol.* 2003;74(12):1796-1802. doi: 10.1902/jop.2003.74.12.1796.
33. Mavreas D, Athanasiou AE. Factors affecting the duration of orthodontic treatment: A systematic review. *Eur J Orthod.* 2008;30(4):386-395. doi:10.1093/ejo/cjn018
34. Fink DF, Smith RJ. The duration of orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1992;102(1):45-51. doi:10.1016/0889-5406(92)70013-Z
35. Tsihlaki A, Chin Y, Pandis N, Fleming PS. How long does treatment with fixed orthodontic. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2016;149(3):308-318. doi: 10.1016/j.ajodo.2015.09.020
36. Fau V, Diep D, Bader G, Brezulier D, Sorel O. Effectiveness of selective alveolar decortication in accelerating orthodontic treatment: a systematic review. *Orthod Fr.* 2017;88(2):165-178. doi: 10.1051/orthodfr/2017005
37. Cohen G, Campbell PM, Rossouw PE, Buschang PH. Effects of increased surgical trauma on rates of tooth movement and apical root resorption in foxhound dogs. *Orthod Craniofacial Res.* 2010;13(3):179-190. doi:10.1111/j.1601-6343.2010.01494.x
38. Ruso S, Campbell PM, Rossmann J, Opperman LA, Taylor RW, Buschang PH. Bone response to buccal tooth movements - With and without flapless alveolar decortication. *Eur J Orthod.* 2014;36(6):613-623. doi: 10.1093/ejo/cjt057
39. Buschang PH, Campbell PM, Ruso S. Accelerating tooth movement with corticotomies: is it possible and desirable? *Semin Orthod.* 2012;18(4):286-294. doi: 10.1053/j.sodo.2012.06.007
40. Hartsfield JKJ, Everett ET, Al-Qawasmi RA. Genetic factors in external apical root resorption and orthodontic treatment. *Crit Rev oral Biol Med.* 2004;15(2):115-122. doi: 10.1177/154411130401500205
41. Iglesias-Linares A, Yañez-Vico RM, Ballesta-Mudarra S, Ortiz-Ariza E, Mendoza-Mendoza A, Perea-Pérez E, et al. Interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN) genetic variations condition post-orthodontic external root resorption in endodontically-treated teeth. *Histol Histopathol.* 2013;28(6):767-773. doi: 10.14670/HH-28.767.
42. Tomoyasu Y, Yamaguchi T, Tajima A, Inoue I, Maki K. External apical root resorption and the interleukin-1B gene polymorphism in the Japanese population. *Orthod Waves.* 2009;68(4):152-157. doi: 10.1016/j.odw.2009.05.002
43. Borilova Linhartova P, Cernochova P, Kastovsky J, Vrankova Z, Sirotkova M, Izakovicova HL. Genetic determinants and postorthodontic external apical root resorption in Czech children. *Oral Dis.* 2017;23(1):29-35. doi: 10.1111/odi.12564
44. Wu FL, Wang LY, Huang YQ, Guo WB, Liu CD, Li SG. Interleukin-1 β +3954 polymorphisms and risk of external apical root resorption in orthodontic treatment: A meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2013;12(4):4678-4686. doi: 10.4238/2013.October.18.6
45. Linhartova P, Cernochova P, Izakovicova Holla L. IL1 gene polymorphisms in relation to external apical root resorption concurrent with orthodontia. *Oral Dis.* 2013;19(3):262-270. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01973.x

Información suplementaria.

Tabla 1S. Distribución de las variables de sexo y edad de los participantes del estudio según el grupo de intervención. Los valores *p* corresponden a la prueba de Kruskal-Wallis. Los valores en negrilla indican diferencias significativas.

	Grupo 1 (n=9)	Grupo 2 (n=10)	Grupo 3 (n=10)	Grupo 4 (n=8)	Total (n=37)	<i>p</i>
Edad (años±SD)	23.77±5.71	21.10±3.84	30.10±6.83	27±4.40	25.45 ±6.23	0.01
Femenino (n)	3 (33.33)	3 (30)	2 (20)	3 (29.73)	11 (29.73)	0.93
Masculino (n)	6 (66.66)	7 (70)	8 (80)	5 (70.27)	26 (70.27)	
SNP (n(%))†	4 (40)	3 (30)	1 (10)	2 (20)	10 (100)	0.42

†Prueba exacta de Fisher

Tabla 2S. Tasas de incidencia de alineación del arco superior por tratamiento y presencia de polimorfismo

	Persona-tiempo	Alineado (n)	TI	TI - IC 95%	RTI	RTI - IC 95%	<i>p</i>
Grupo							
1	1,613	9	5.58	2.90-10.72	1		
2	988	10	10.12	5.45-18.81	1.81	0.66-5.05	0.20
3	1,374	10	7.28	3.92-13.53	1.30	0.48-3.63	0.57
4	1,248	8	6.41	3.21-12.82	1.15	0.39-3.35	0.78
SNP							
Sin SNP	3,915	27	6.90	4.73-10.06	1		
Con SNP	1,308	10	7.65	4.11-14.21	1.11	0.48-2.36	0.76

TI: Tasa de incidencia x 1,000 personas-día,

RTI: Razón de las tasas de incidencia.

IC 95%: 95% intervalo de confianza.

Tabla 3S. Tasas de incidencia acumuladas de alineación del arco inferior por tratamiento y presencia de polimorfismo.

	Persona-tiempo	Alineado (n)	TI	TI - IC 95%	RTI	RTI - IC 95%	<i>p</i>
Grupo							
1	1,860	9	4.84	2.52-9.30	1		
2	1,467	10	6.82	3.67-12.67	1.41	0.51-3.92	0.46
3	1,653	10	6.05	3.26-11.24	1.25	0.46-3.48	0.63
4	1,253	7	5.59	2.67-11.72	1.15	0.37-3.48	0.77
SNP							
Without SNP	4,350	26	5.98	4.07-8.78	1		
With SNP	1,883	10	5.31	2.86-9.87	0.89	0.38-1.90	0.77

TI: Tasa de incidencia x 1,000 personas-día

RTI: Razón de las tasas de incidencia

95%, IC: 95% intervalo de confianza.