

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

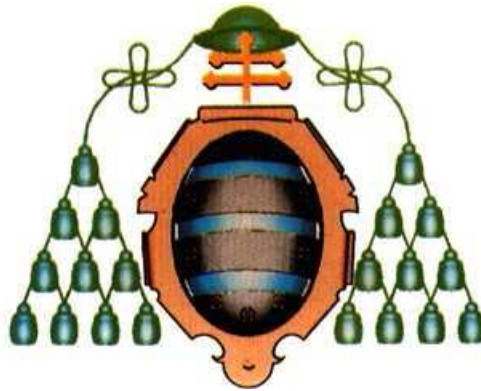
Programa de Doctorado “Ciencias de la Salud”
Departamento de Medicina

“La periodontitis crónica (PC) como factor de riesgo de la gravedad de la EPOC: Asociación con la tasa de exacerbaciones y reingresos”

“Periodontal disease as a risk factor of the COPD severity: Association with the exacerbation rate and readmissions”

TESIS DOCTORAL

GUILLERMO LÓPEZ-ARRANZ MONGE
Año: 2016



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Programa de Doctorado “Ciencias de la Salud”
Departamento de Medicina

“La periodontitis crónica (PC) como factor de riesgo de la gravedad de la EPOC: Asociación con la tasa de exacerbaciones y reingresos”

“Periodontal disease as a risk factor of the COPD severity: Association with the exacerbation rate and readmissions”

Directores:
Profra. Dra Dña. M^a Cristina Martínez Gonzalez
Prof. Dr. Don Alberto Sicilia Felechosa



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: “La periodontitis crónica (PC) como factor de riesgo de la gravedad de la EPOC: Asociación con la tasa de exacerbaciones y reingresos”	Inglés: “Periodontal disease as a risk factor of the COPD severity: Association with the exacerbation rate and readmissions”

2.- Autor	
Nombre: Guillermo López-Arranz Monge	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Universidad de Oviedo	

RESUMEN (en español)

Justificación.- La periodontitis crónica (PC) y la EPOC comparten los mismos factores de riesgo, como son: el tabaquismo, la edad, obesidad, el estatus socioeconómico y las condiciones de vida. Estos datos sugieren que la PC pueda ser un factor de riesgo para la EPOC y que pueda así jugar un papel clave en su progresión y exacerbaciones. Si bien esta hipótesis ha tomado creciente interés en los últimos años, y ha sido objeto de especial tratamiento por diversos investigadores desde distintos puntos de vista: epidemiológico, biológico o clínico, existen datos contradictorios y no siempre bien ponderados que no aclaran suficientemente el papel que juega la PC en la patogénesis de la EPOC.

Hipótesis.- 1. La PC está asociada a la gravedad de la EPOC y a la tasa de exacerbaciones moderadas o graves. 2. La presencia y la gravedad de la PC en los pacientes con EPOC conllevan una mayor gravedad de la EPOC. 3. La presencia y la gravedad de la PC en los pacientes con EPOC se relaciona con una mayor frecuencia de reingresos en los 180 días siguientes.

Material y Métodos.- Se reclutaron Pacientes con diagnóstico de EPOC y al menos con 10 dientes naturales o implanto-soportados, que fueron sometidos a una exploración de la cavidad oral completa. Se realizó el seguimiento durante los 6 meses posteriores a su inclusión en el estudio recogiendo la aparición de exacerbaciones que requirieron ingreso hospitalario y valoración en un servicio de urgencias.

Resultados.- Se reclutaron 35 pacientes para el estudio, con una edad media de 62 años un 63% de hombres. 19 fueron clasificados como grupo D de la GOLD. Todos ellos presentaron algún grado de PC, siendo en el 94% de ellos al menos moderada. Se observó una relación estadísticamente significativa entre la PS y la historia previa de exacerbaciones frecuentes.

Conclusiones.- 1. Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban algún grado de PC, siendo en el 94% de ellos al menos moderada. 2. Si bien la gravedad de la PC no ha presentado una relación directa con la gravedad de la EPOC y/o la historia previa de

exacerbaciones, la profundidad de sondaje se ha mostrado como un factor relacionado con estas variables, que debe ser explorado en futuros estudios. 3. La PC no ha mostrado comportarse como un factor de riesgo para la aparición de exacerbaciones durante el seguimiento, si bien el tamaño de la muestra recogida no permite establecer conclusiones definitivas a este respecto. 4. Los pacientes reclutados presentaban una mala higiene dental medida mediante el índice de placa visible y la frecuencia de cepillado, así como una elevada frecuencia de exacerbaciones previas. 5. La alta frecuencia de exacerbaciones previas, así como un elevado nivel de síntomas, han condicionado la presencia de grados avanzados de EPOC en la muestra seleccionada. Estos factores pueden servir como descriptores de grupos de pacientes seleccionados para futuros estudios.

RESUMEN (en Inglés)

Background.- Chronic periodontitis (CP) and COPD share the same risk factors, such as smoking, age, obesity, socioeconomic status and living conditions. These data suggest that CP may be a risk factor for COPD and may thus play a key role in its progression and exacerbations. Although this hypothesis has taken increasing interest in recent years, and has been subject to special treatment by different researchers from different points of view: epidemiological, biological or clinical, there are contradictory and not always well-weighted data that do not sufficiently clarify the role that Plays the PC in the pathogenesis of COPD.

Hypothesis.- 1. CP is associated with the severity of COPD and the rate of moderate or severe exacerbations. 2. The presence and severity of CP in patients with COPD is related with a greater severity of COPD. 3. The presence and severity of CP in patients with COPD is related to a greater frequency of readmissions in the following 180 days.

Material and Methods.- Patients with a diagnosis of COPD and at least 10 natural or implanto-supported teeth were recruited, who underwent a complete oral cavity examination. Patients were followed up for 6 months after their inclusion in the study, which included the occurrence of exacerbations that required hospitalization and evaluation in an emergency department in these patients.

Results.- 35 patients were recruited for the study, with a mean age of 62 years, 63% of men. 19 were classified as group D of GOLD. All of them presented some degree of CP, being in 94% of them at least moderate. A statistically significant relationship was observed between PS and previous history of frequent exacerbations.

Conclusions.- 1. All the patients included in the study had some degree of CP, being at least 94% of them. 2. Although the severity of P has not been directly related to the severity of COPD and / or previous history of exacerbations, depth of catheterization has been shown to be a factor related to these variables, which should be explored in Future studies. 3. The CP has not been shown to be a risk factor for the occurrence of exacerbations during follow-up, although the size of the sample collected does not allow definitive conclusions to be drawn in this regard. 4. Recruited patients had poor dental hygiene measured by the visible plaque index and the frequency of brushing, as well as a high frequency of previous exacerbations. 5. The high frequency of previous exacerbations, as well as a high level of symptoms, have conditioned the presence of advanced degrees of COPD in the selected sample. These factors may serve as descriptors for selected patient groups for future studies.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a los profesores Dña. M^a Cristina Martínez Gonzalez y Don Alberto Sicilia Felechosa, por su ayuda, orientación y consejo.

A todo el personal de la Sección de Periodoncia de la Clínica Universitaria de Odontología de la Universidad de Oviedo. Y muy especialmente a Don Néstor Jimenez Olite, sin cuya colaboración desinteresada no se hubiese podido llevar a cabo este proyecto.

Al Doctor Manuel Alfonso Villa Vigil, por su aguda visión e inestimable ayuda en el desarrollo del análisis estadístico.

A mis padres, por ser la fuente de todas mis inquietudes y los pacientes sufridores de mis defectos, sin cuyo apoyo y confianza nunca hubiese llegado a lograr ninguna de mis metas. Y especialmente a mi padre, al que quiero expresar desde aquí mi más sincera admiración, sin cuya insistencia, confianza y trabajo esta tesis doctoral no hubiese sido posible.

INDICE

	Pág.
ABREVIATURAS.....	13
1. ESTADO ACTUAL	
1.1 Introducción.....	17
1.2 La periodontitis crónica (PC).....	19
1.2.1 Etiopatogenia de la PC.....	20
1.2.1.1 Genética y PC.....	21
1.2.1.2 Tabaco y PC.....	23
1.2.1.3 Saliva y PC.....	29
1.3 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).....	29
1.3.1. Etiopatogenia de la EPOC.....	30
1.3.1.1. Genética y EPOC.....	35
1.3.1.2 Tabaco y EPOC.....	38
1.3.1.3 Exacerbaciones de EPOC.....	40
1.4 La PC en el paciente con patología respiratoria.....	44
1.4.2 Relación entre la PC y las infecciones pulmonares.....	45
1.4.2 PC y EPOC.....	50
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
2.1 Hipótesis de trabajo.....	63
2.2 Objetivos.....	63
3. MATERIAL Y MÉTODOS	
3.1 Pacientes.....	65
3.1.1 Criterios de inclusión.....	66
3.1.2 Criterios de exclusión.....	66
3.2 Exploración periodontal y toma de muestras.....	66

3.3 Determinaciones analíticas y pruebas funcionales.....	66
3.4 Procesamiento de los datos y análisis estadístico.....	67
3.4.1 Variables.....	67
3.4.1.1 Variables generales.....	67
3.4.1.2 Variables relacionadas con la EPOC.....	67
3.4.1.3 Variables relacionadas con la PC.....	68
3.4.2 Procesamiento de las variables.....	68
3.4.3 Análisis estadístico.....	69
3.5 Búsqueda bibliográfica.....	70
3.6 Protección de los datos de los participantes.....	70
3.7 Limitaciones del estudio.....	71
4. RESULTADOS	
4.1 Análisis descriptivo.....	73
4.1.1 Variables generales.....	73
4.1.2 Variables relacionadas con la EPOC.....	74
4.1.3 Variables relacionadas con la PC.....	76
4.2 Análisis de componentes principales.....	78
4.2.1 Variables relacionadas con la EPOC.....	79
4.2.2 Variables relacionadas con la PC.....	81
4.2.3 Variables generales.....	84
4.3 Análisis de la variancia.....	86
4.4 Regresión logística.....	87
5. DISCUSIÓN.....	91

5.1 Propuestas de futuro.....	96
6. CONCLUSIONES.....	100
7. BIBLIOGRAFÍA.....	102
8. ANEXOS.....	126

ABREVIATURAS

AAP: American Academy of Periodontology

ATS: American Thoracic Society

ATT: α_1 antitripsina

BI: Índice de hemorragia

CAP: Neumonía adquirida en la comunidad

CAT: Cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud

CD4⁺, CD8⁺ CD8+: Linfocitos T

CD68+: Macrófago

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CPITN: Índice periodontal comunidad de las necesidades de tratamiento

CPT: Capacidad pulmonar total

CSI: Inhalación de humo de cigarrillo

CT: Tomografía computarizada

CVF: Capacidad vital forzada

CXCR2: Gen receptor de la IL-8

CXCR3: Gen receptor de la IL-9

DBP Proteína transportadora de la 25-hidroxivitamina D

DLCO/VA: Capacidad de difusión monóxido de carbono

DMF-T: Índice de dientes sanos-cariados-ausentes

EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEV: volumen espiratorio forzado

FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 s

FVC: Capacidad vital forzada

GLI: Iniciativa mundial de referencia de los valores pulmonares

GOLD: Global Initiative for the Diagnosis, Management and Prevention of Obstructive Lung Diseases

GVF: Fluido crevicular

hBD2: Defensina

HDAC: Histona desacetilasa

HLA: Antígenos leucocitarios humanos

IL Interleucinas: IL-13, IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-10, IL-1ra

INF- γ : Interferon

LPS: Lipopolisacáridos

Lt-a: Linfotóxina

LL-37, α -defensina, β -defensina (1-4), cathelicidina (LL-37) o histatinas:
Proteínas antimicrobianas de la saliva

LLN: Límite inferior de la normalidad

MCP-1: Monocitos-1.

MEF25: Máximo flujo espiratorio a 25% de la capacidad vital

MEF50: Máximo flujo espiratorio a 50% de la capacidad vital

MMPs MMP-8, MMP-9, MMP-2, MMP-12, MMP-13: Metaloproteinasas de la matriz

NF- κ B: Factor nuclear- κ B

NHANES: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

NYHA: New York Heart Association

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPG: Osteoproteogélica

PC: Periodontitis crónica

PCR: Proteína C reactiva

PD: Profundidad de sondaje

PEF: Flujo espiratorio máximo

PEF: Flujo espiratorio máximo

PI: Pérdida de inserción clínica

PLI: Índice de placa

PS: profundidad de sondaje,
PSI: Detección índice periodontal
RANKL: Activador del receptor del ligando NF- κ B
ROS: Radicales libres de oxígeno.
RTI: Respiratory tract infection
RV: Volumen residual
SLPI: proteinasa leucocitaria
SNP SNP-308G/A: single nucleotide polymorphism
STNF-R55 y sTNF-R75: Receptores del TNF- α
TI MP-1 TIMP: Inhibidores de proteinasas
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
VDR receptor de la 25-hidroxitamina D
VEF1: Volumen Espiratorio Forzado
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular
VPI: índice de placa visible.

1. ESTADO ACTUAL

1. ESTADO ACTUAL

1.1 Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, plantea importantes retos desde el punto de vista sanitario habida cuenta del número de personas que la padecen, la mortalidad que acarrea y el enorme gasto sanitario que supone ⁽¹⁾.

La EPOC es la tercera causa principal de muerte en los Estados Unidos, con un número de afectados que se estima en 24 millones, dando como resultado 700.000 hospitalizaciones y 124.000 muertes al año ⁽²⁾.

La EPOC es una enfermedad inflamatoria caracterizada por el deterioro progresivo de la función pulmonar y el incremento de la obstrucción de las vías respiratorias que conducen, a una bronquitis crónica y al enfisema pulmonar ⁽²⁾. La EPOC se asocia con frecuencia a otros fenómenos sistémicos como infecciones crónicas, pérdida de peso y/o masa muscular, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, cáncer de pulmón, depresión, ansiedad, anemia, diabetes mellitus tipo 2 y cuyas comorbilidades ejercen, sin duda, un gran impacto sobre el pronóstico de la enfermedad.

Dada la relación anatómica entre la cavidad oral y las vías respiratorias, las bacterias orales pueden ser causa de la infección pulmonar ⁽³⁾. Además, la periodontitis crónica (PC) y la EPOC comparten los mismos factores de riesgo, como son: el tabaquismo, la edad, obesidad, el estatus socioeconómico y las condiciones de vida ⁽⁴⁾. Estos datos sugieren que la PC, pueda ser un factor de riesgo para la EPOC y que las bacterias orales, puedan jugar un papel clave en su progresión. Por otro lado, la periodontitis crónica (PC) participa de similares comorbilidades que la EPOC ⁽⁵⁻⁶⁾.

Por tanto, no es extraño que se haya prestado, recientemente, tanta atención a la asociación de ambas enfermedades y tomado creciente interés en los últimos años, al punto, de haber sido objeto de especial tratamiento por diversos investigadores desde distintos puntos de vista: epidemiológico (longitudinales o transversales), biológico o clínico ^{(7) (8) (9-29)}. En un meta-análisis realizado utilizando 14 estudios observacionales ⁽³⁰⁾, se comprobó una

asociación significativa entre la periodontitis crónica (PC) y la EPOC (odds ratio (OR) 2,08, 95% intervalo de confianza [IC] 1,48-2,91, $P < 0,001$). Sin embargo, la mayoría de estos análisis se basaron en estudios transversales o de casos y controles. La única referencia que hemos encontrado en la literatura consultada con datos de cohortes, es el realizado en Taiwán, en el que utilizando la base de datos de su sistema de salud basado en 23 millones de personas ⁽³¹⁾, se concluye que los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de desarrollar una PC que la población general y que ese riesgo es proporcional al grado de control de la EPOC.

Por otro lado, la enfermedad inflamatoria crónica de los tejidos de soporte de los dientes o periodontitis crónica, se estima que afecta aproximadamente al 35% de los adultos dentados de entre 30 y 90 años de edad en los Estados Unidos, ⁽³²⁾, y puede afectar hasta al 90% de la población mundial ⁽³²⁾. Sobre la base de la teoría de la "infección focal", que surgió a principios del siglo XX, como se ha dicho más arriba, han sido muchos los estudios que han investigado el posible papel de la PC como factor de riesgo de enfermedades sistémicas en las últimas dos décadas ⁽³³⁾, incluidas las enfermedades cardiovasculares ⁽³⁴⁾, diabetes ⁽⁵⁾, los resultados adversos del embarazo ⁽³⁵⁾, la osteoporosis ⁽⁶⁾, la artritis reumatoide ⁽³⁶⁾, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica ^(37,38).

Se ha postulado la hipótesis de que la salud oral puede ser un indicador importante del estado sistémico, incluyendo enfermedades tales como la EPOC.

De la revisión de la literatura se deduce, que existen datos contradictorios, y no siempre bien ponderados, que no aclaran suficientemente el papel que juega la PC en la patogénesis de la EPOC.

Creemos que ahondar en la posible relación entre ambas enfermedades inflamatorias tiene un gran interés desde la perspectiva de la salud pública ya que la prevención y tratamiento precoz de la PC podría reducir la incidencia de la EPOC.

Por otro lado, dado que las exacerbaciones de la EPOC son una de las causas más comunes de hospitalización a nivel mundial, incluida España, hemos planteado el presente estudio con objeto de evaluar, principalmente, el papel que el estado de salud periodontal pueda tener en las exacerbaciones de la EPOC y determinar si los pacientes con EPOC y periodontitis crónica (PC) tienen un mayor riesgo de desarrollar una complicación que motive reingresos.

1.2 La periodontitis crónica (PC)

La PC supone un problema sanitario de primer orden debido a su gran prevalencia y a que, si bien no es una enfermedad mortal “per se”, genera problemas de salud oral que repercuten sobre la salud general y es causante de un deterioro de la calidad de vida de quien la sufre (Petersen, 2005) ⁽³⁹⁾.

La PC afecta del 10 % al 15 % de los adultos en su forma severa a nivel mundial, según el informe emitido en 2004 por la OMS, y entre el 40–60 % en la moderada, según las fuentes consultadas. En el World Whorkshop in Periodontology de 1996, Papapanou y cols ⁽⁴⁰⁾ defendieron el hecho de que la prevalencia de la enfermedad estaba subestimada y que su diagnóstico precoz junto a la toma de medidas adecuadas la hacía compatible con la conservación de los dientes en edades avanzadas. Este mismo autor ⁽⁴¹⁾ ya anunció este criterio en su publicación de 1991 en el que afirma que si bien, en edades avanzadas, hay un aumento de gingivitis y profundidad de las bolsas, con los criterios expuestos anteriormente, no existía pérdida de hueso alveolar.

La evaluación de la afectación periodontal a nivel poblacional es complicada, debido a la falta de consenso en la definición y la manera de evaluar la PC en los diferentes estudios ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. La elección de índices de valoración o la interpretación de los mismos de forma diferente, dificulta el análisis global por lo que, se han hecho esfuerzos por aunar criterios y establecer protocolos de actuación conjuntos como el propuesto por la División of Oral Health-DOH de Atlanta USA, perteneciente a la CDC (centers for Disease Control and Prevention) en colaboración con la AAP (American

Academy of Periodontology). En esta propuesta, se contemplan dos tipos de actuación: la basada en la autoevaluación del paciente a través de encuestas y la evaluación clínica.

Esta iniciativa buscó intentar simplificar la evaluación poblacional de la PC con un cuestionario, para ello hicieron una entrevista y una exploración. Se demostró una cierta correlación de ciertos parámetros con la presencia de PC, pero nada más lejos de la realidad que considerarlo una medida de diagnóstico útil.

En el primer caso, el autodiagnóstico serviría para predecir la prevalencia de periodontitis ⁽⁴⁶⁾, o para control de la evolución de la enfermedad al igual que en otras enfermedades crónicas. Por otro lado, se acepta que es un método efectivo para la valoración de factores de riesgo y la concurrencia de otras enfermedades sistémicas. Sin embargo, este método ha sido raramente aplicado a la autoevaluación de la PC ⁽⁴⁷⁾.

En el segundo, atendiendo a protocolos estandarizados, se evalúa a la enfermedad en severa, moderada o leve. Así, en el protocolo propuesto por la DOH-CDC, para el diagnóstico de periodontitis severa, requiere que haya dos o más zonas interproximales de diferentes dientes, con una pérdida de inserción (PI) ≥ 6 mm y una o varias zonas interproximales con una profundidad de sondaje (PS) ≥ 5 ms. Los parámetros para definir una periodontitis moderada serían PI ≥ 4 mm y una PS ≥ 5 mm y se valoraría como periodontitis leve o inicial cuando los parámetros estén por debajo de los enunciados para la moderada.

1.2.1 Etiopatogenia de la PC

La periodontitis es una infección polimicrobiana, crónica y multifactorial, iniciada por la presencia de bacterias, que se acumulan en el surco crevicular y causan la inflamación gingival, lo que puede conducir a alteraciones locales y sistémicas. Las lesiones locales, se traducen en la destrucción del ligamento periodontal y el hueso de soporte adyacentes, con la consiguiente pérdida de dientes ^{(34) (48)}.

Las manifestaciones sistémicas, también de naturaleza inflamatoria, acaecerían por invasión vascular de bacterias gram negativas que producirían, la infección en el órgano diana, causada por las toxinas circulantes de los patógenos periodontales, o por la respuesta inmunológica frente a los gérmenes o sus toxinas (citoquinas), lo que se haría más patente en situaciones de inflamación crónica.

1.2.1.1 Genética y PC

El inicio de la PC es provocada por la exposición del tejido periodontal a las bacterias lo que provoca una respuesta del sistema inmunitario del huésped que depende de la naturaleza y la virulencia del patógeno, y de las especies bacterianas involucradas. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los microorganismos específicos no son causa suficiente para producir la enfermedad, por lo que se estima, que puede haber otros factores que contribuyan al desarrollo de la enfermedad ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. La genética, parece jugar un papel muy relevante en la expresión de la enfermedad.

Si bien las diferentes formas clínicas de la PC son muy prevalentes, estas no se distribuyen uniformemente en todas las poblaciones, y sólo un pequeño porcentaje, 10% a 15%, desarrollan formas severas según el informe emitido en 2005 por American Academy of Periodontology ⁽⁵²⁾, como ya ha sido comentado, lo que ha hecho pensar en la posibilidad de que exista una cierta susceptibilidad heredada ⁽⁵⁰⁻⁵³⁾.

La primera evidencia de que la genética juega un papel en la periodontitis crónica (PC) surgió en los años 90. Esta información ha puesto de manifiesto como algunas personas pueden ser más sensibles o estar más predispuestos a padecer la enfermedad ⁽⁵⁰⁻⁵⁶⁾.

Algunos *polimorfismos genéticos* han sido relacionados con la PC como es el caso de la interleucina-4 o del gen IL1 que parece estar hipometilado en los tejidos de individuos con periodontitis crónica (PC), en comparación con las muestras de control, lo que sugiere una sobreexpresión de esta citoquina en los tejidos inflamados ⁽⁵⁰⁾. Además, la sobreexpresión de IL-6 podría ejercer una

influencia epigenética. Estos hallazgos son importantes ya que, la IL-6 es una citocina clave implicada en la reabsorción ósea, y en determinados estudios se han detectado niveles elevados en los individuos con periodontitis grave ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾.

Curiosamente, se especula que, la inflamación persistente y la infección bacteriana, también pueden ser causa de la metilación del ADN, lo que determina la inactivación de la supresión de la señalización de citocinas ^(60,61).

Habría que contemplar al lado de los factores de riesgo genético, otros de naturaleza conductual que simultáneamente serían los determinantes de la propensión de un individuo a desarrollar la PC ⁽⁵⁶⁾. En este sentido, se ha valorado la posibilidad de que sea una *enfermedad poligénica* y multifactorial ⁽⁸³⁾ en la que la forma de respuesta de la microflora es determinante para el desarrollo de la enfermedad; en este sentido, los factores genéticos intervendrían modulando la acción de los agentes ambientales y por tanto determinando la susceptibilidad a la PC.

Es evidente que algunos cuadros sindrómicos motivados por *mutaciones génicas* se asocian, con cuadros severos de periodontitis severas, y hay publicaciones que se refieren a la contribución de determinados genes que pueden modificar la expresión de la periodontitis crónica (PC) ⁽⁵⁵⁾.

Al contemplar la genética como probable concausa de la PC, se abren nuevos desafíos que permitirán una mejor prevención y diagnóstico de la enfermedad si bien, el camino es complejo por las interacciones existentes entre los genes y de estos con el medio. Los polimorfismos genéticos que contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad no son individualmente deterministas de la enfermedad ⁽⁵⁸⁾, sino que genes individuales pueden contribuir a tal susceptibilidad ⁽⁶³⁾.

Aunque es posible realizar pruebas genéticas para varias formas sindrómicas de la periodontitis, no hay evidencia de que puedan ser aplicables a las formas más prevalentes de periodontitis agresiva o crónica, por lo que hasta ahora los estudios se han centrado en la evaluación de algunos polimorfismos genéticos como el de las interleucinas (IL); los receptores de la vitamina D, la Fc y el gen RIIIb-NA1, el gen del factor de necrosis tumoral- β , y

variantes de antígenos leucocitarios humanos (HLA) ^(62, 63 65). Sin embargo, ninguno ha demostrado ser un marcador potente para identificar dentro de la población general a los pacientes que están en riesgo.

1.2.1.2 Tabaco y PC

Otros factores importantes, tales como el tabaco o la virulencia de los gérmenes se han relacionado con la forma de expresión de la enfermedad ⁽⁶⁵⁾.

Se estima que el consumo de tabaco mata a más de 5 millones de personas por año. Esto significa que 1 de cada 10 muertes de adultos en todo el mundo se debe al tabaco. El tabaquismo es un factor de riesgo común en una serie de enfermedades crónicas, y entre ellas se encuentra la PC (OMS).

El tabaquismo es el principal factor de riesgo en la prevalencia, la magnitud y gravedad de la PC ⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾, como viene demostrándose desde la década de los 80 y 90 del siglo pasado, donde varios estudios epidemiológicos asociaron el tabaquismo y la periodontitis crónica (PC) destructiva ⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾ con la PC.

Estudios transversales han demostrado que los fumadores tienen de dos a siete veces más probabilidad de presentar periodontitis, en comparación con los no fumadores, ^(67, 75) y el tabaquismo también se ha asociado con la pérdida de dientes durante el mantenimiento periodontal ^(75, 77).

Estudios más recientes cifran el factor de riesgo del tabaco entre el 2,5 y el 60% ^(83; 85, 86) e incluso superior en los que fuman más de 20 cigarrillos al día. Los resultados proporcionados por Tomar y Asma ⁽⁷⁵⁾, sobre la base de los datos del estudio NHANES III, puede considerarse como un sólido conjunto de pruebas del tabaquismo como factor de riesgo para la PC. En este estudio, fueron evaluados 12.329 pacientes, y los autores sugieren que aproximadamente la mitad de los casos de periodontitis en los EE.UU. podría atribuirse al consumo de tabaco. Además, observaron que los fumadores actuales fueron aproximadamente cuatro veces más propensos a ser diagnosticados con periodontitis que los no fumadores, y que no había una

relación dosis-respuesta entre el número de cigarrillos fumados por día y las probabilidades de periodontitis.

Estudios clínicos han demostrado, que en los fumadores la periodontitis crónica (PC) es más grave, con pérdida de mayor cantidad de hueso alveolar ⁽⁷⁸⁾, mayor pérdida de inserción periodontal, recesión gingival y más formación de bolsas periodontales ^(79, 80).

En otro estudio, el tabaquismo se considera un predictor potente de la periodontitis progresiva ⁽⁸¹⁾. Así, Linden y Mullally ⁽⁸²⁾ estiman que la probabilidad de padecer periodontitis, en los fumadores jóvenes, es del 14,1.

Los estudios epidemiológicos realizados por Susin y cols. ⁽⁸³⁾ en jóvenes brasileños pusieron de manifiesto, que los fumadores con dependencia al tabaco, moderada o grande, tenían un mayor riesgo (2,0 y 3,6 respectivamente), de pérdida de inserción ≥ 5 mm que los sujetos no fumadores. Similares hallazgos obtuvieron Lima y cols. ⁽⁸⁴⁾ en 2008.

Estudios recientes han sugerido que también el fumador pasivo puede sufrir periodontitis ⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾. Erdemir y cols ⁽⁸⁶⁾ evaluaron 109 niños (rango de 6 a 12 años), clasificados como expuestos al humo del tabaco (n = 51) o como no expuestos (n = 58) y obtuvieron como resultado, una mayor pérdida de inserción en los fumadores pasivos, en comparación con los niños no expuestos. Nishida y cols ⁽⁸⁷⁾ realizaron un estudio longitudinal de 2 años y observaron que el tabaquismo pasivo aumenta los niveles salivales de aspartato albúmina, aminotransferasa y lactoferrina; lo que les indujo a pensar que el fumador pasivo puede ver afectada su respuesta inflamatoria y estar asociada con un mayor riesgo de progresión de la periodontitis.

Si bien es evidente que hay una asociación entre tabaquismo y periodontitis, los mecanismos en virtud de los cuales el tabaco interviene en la patogénesis de la periodontitis aún no han sido totalmente esclarecidos.

Se sabe que los fumadores suelen presentar un índice de placa significativamente mayor y que los puntos de sangrado por término medio es menor (27%) que en los no fumadores (40%) ⁽⁸⁸⁾. Sin embargo, hay

controversia acerca de la prevalencia de que especies bacterianas relacionadas con la periodontitis crónica (PC) están presentes en los fumadores con relación a los no fumadores (Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Bacteroides forsythus, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum); para Zambon JJ y cols. ⁽⁸⁹⁾, es mayor en los fumadores, en comparación con los no fumadores. Otros autores ^(90, 91), por el contrario, no hallaron diferencias entre fumadores y no fumadores con respecto a la detección de patógenos periodontales, tanto en términos de prevalencia ⁽⁹²⁾ como de cantidad de bacterias ⁽⁹³⁾. Estudios recientes, utilizando PCR en tiempo real, han demostrado una relación directa entre el grado de tabaquismo y la cantidad de bacterias / profundidad de sondaje ^(94,95).

Bergstrom J y cols ^(96, 97) analizaron la influencia del tabaquismo sobre la gingivitis experimental en un grupo de estudiantes de odontología (los voluntarios estaban libres de periodontitis y no tomaban ningún medicamento, y el grupo de los fumadores, había fumado durante al menos cuatro años). Este estudio reveló que el número de sitios de sangrado gingival, la cantidad de exudado gingival y el número de puntos con enrojecimiento de la encía fue distinto en ambos grupos. En el grupo de fumadores fueron significativamente inferiores que en los no fumadores y los índices de placa semejantes. Así mismo, encontraron que después de 28 días de haberles inducido la placa, la intensidad de la respuesta vascular en el grupo de fumadores fueran sólo del 50% de la observada en los no fumadores.

Estas observaciones sugieren que el fumar puede disminuir el sangrado gingival y que esto puede ser debido a los cambios que se producen en el lecho vascular de los tejidos periodontales ⁽⁹⁸⁾.

Se han realizado estudios in vitro e in vivo con el ánimo de determinar los mecanismos implicados en el papel nocivo que juega el tabaco sobre los tejidos periodontales. Para ello, se han utilizado algunos componentes de los cigarrillos como la nicotina, la cotonina o el humo de los cigarrillos.

En general se acepta que la nicotina afecta la proliferación, adhesión y quimiotaxis de las células del ligamento periodontal, e induce la producción de citocinas inflamatorias por los fibroblastos gingivales humanos sinérgicamente con lipopolisacáridos de *Escherichia coli*, *P. gingivalis* ⁽⁹⁹⁻¹⁰²⁾.

En un modelo de estudio utilizando la rata como animal de experimentación, se produjo mayor pérdida ósea en los dientes sometidos a la acción de la nicotina en comparación, con el grupo control ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁴⁾. Esta evidencia sugiere que la nicotina sola, podría afectar a la pérdida de hueso periodontal resultante de la periodontitis.

Pero la nicotina es tan sólo uno de los compuestos tóxicos del humo del cigarrillo por lo que hay estudios basados en la acción que pueda ejercer el humo del tabaco mediante un modelo de “tabaquismo pasivo” ⁽¹⁰⁵⁾. En este sentido, se ha demostrado, que la inhalación del humo del cigarrillo (CSI) mejora la destrucción del hueso alveolar en periodontitis inducida experimentalmente y que los niveles de MMP-2 en el tejido gingival fueron más altos en los animales expuestos frente a los no expuestos. Este hallazgo, sugiere que la MMP-2 puede ser una de las moléculas responsables de la degradación del periodonto de los fumadores.

Según Wendell KJ, Stein SH ⁽¹⁰²⁾ la asociación de la nicotina con los lipopolisacáridos (LPS) de bacterias periodonto patógenas, se traduce en un aumento de IL-6 y IL-8. En un estudio realizado mediante microarrays se ha demostrado que las células mononucleares de la sangre periférica expuestas durante 5 minutos al humo de tabaco presentan una elevada expresión de 20 genes implicados en la patogénesis periodontal ⁽¹⁰⁶⁾.

Se han medido los niveles de TNF- α e IL 8 en el fluido crevicular gingival de los fumadores en comparación con los no fumadores y se ha comunicado que están elevados en los primeros ⁽¹⁰¹⁾. Por el contrario, los niveles de citocinas pro y anti-inflamatorias son menores en los fumadores.

Parece por tanto, que el humo del cigarrillo contiene potentes inhibidores de la expresión génica y de la producción de proteínas, al menos de IL-1 β , IL-8, IL-2 y TNF- α ⁽¹⁰⁷⁾.

Respecto al carácter que ejerce el tabaco sobre la expresión génica, Nero y cols ⁽¹⁰⁸⁻¹⁰⁹⁾ encontraron que la IL-1 β , IL-8, IL-10, TNF- α , MMP-8 y OPG (Osteoproteogélica) fueron más bajas en los fumadores que en los no fumadores; mientras que la IL-6, IL-1ra e INF- γ fueron mayores. Las ratios de RANKL (activador del receptor del ligando NF- κ B): OPG y IL-6: IL-10 se encontraron elevadas en las periodontitis de los fumadores con respecto a los no fumadores, y los niveles de IL-1 β y IL-1ra eran similares en fumadores con relación al grupo control. Todo ello, induce a pensar, según estos autores, que la destrucción de hueso en la PC de los fumadores, pueda deberse a una reducción de los niveles de factores anti-inflamatorios y anti-reabsorción tales como IL-10 y OPG, respectivamente, y también puede implicar altos niveles de citocinas pro-inflamatorias tales como IL-6 e INF γ (Interferon) .

Se ha demostrado que el tabaco tiene una influencia adversa en todas las formas de terapia periodontal, y que hasta el 90% de los pacientes con periodontitis refractarias son fumadores ⁽¹¹⁰⁾.

Una serie de estudios clínicos han comparado la respuesta de los fumadores y los no fumadores a los distintos tipos de terapia periodontal, incluyendo tanto los tratamientos no quirúrgicos como quirúrgicos ⁽¹¹¹⁾. La mayoría de ellos, muestran una mayor reducción del sangrado y de las profundidades de sondaje así como, de un aumento significativamente mayor de inserción clínica después de los tratamientos no quirúrgicos como quirúrgicos en los no fumadores, en comparación con los fumadores ⁽¹¹²⁾. Una situación similar se observa en el tratamiento de las furcas ⁽¹¹³⁾ y después de los procedimientos regenerativos ⁽¹¹⁴⁾.

Estudios recientes han sugerido que el uso adyuvante de la terapia antimicrobiana local y sistémica, puede mejorar los resultados clínicos obtenidos con el alisado radicular ⁽¹¹⁵⁾ y en la regeneración tisular guiada, en los fumadores ⁽¹¹⁶⁾. Machion y cols. ⁽¹¹⁷⁻¹¹⁸⁾ mostraron que la asociación de raspado y alisado radicular a la doxiciclina local en el tratamiento de los fumadores con periodontitis crónica, puede conducir a mejores resultados clínicos que la terapia mecánica sola.

El examen microbiológico de estos pacientes reveló, que la aplicación de doxiciclina local después de raspado y alisado radicular, puede favorecer la eliminación de *T. forsythensis* y *P. gingivalis* en una mayor proporción de sitios que la terapia mecánica convencional ⁽¹¹⁸⁾.

Existen evidencias clínicas e histológicas que demuestran que el efecto negativo del tabaquismo en los tejidos periodontales puede ser revertida después de dejar de fumar. Un estudio histológico en ratas mostró, que la interrupción de la exposición al humo, podría revertir el efecto negativo de la inhalación de humo de cigarrillo (CSI) sobre la pérdida ósea relacionada con la periodontitis ⁽¹²⁰⁾.

Así mismo, hay estudios que valoran el efecto que el CSI puede tener sobre la calidad del hueso alveolar ⁽¹²¹⁾, que revelaron niveles similares de pérdida de tejido, tanto para el grupo control, como en los individuos que dejaron de fumar, en contraposición con el grupo expuesto continuamente al CSI.

No está claro cuánto tiempo tiene que transcurrir después de dejar de fumar para que se normalice la salud periodontal. Para Domagala-Kulawik ⁽¹²²⁾ las alteraciones inmunitarias se mantienen durante mucho tiempo. Por otro lado, Bouloukaki y cols. ⁽¹²³⁾ sugirieron un aumento de CD8⁺ células T y una disminución de las células CD4⁺ / CD8⁺ dentro de los 6 meses después de dejar de fumar. Morozumi y cols. ⁽¹²⁴⁾ manifiestan que se necesita más de ocho semanas para que los niveles de IL-1 β , IL-8, TNF- α y VEGF se normalizasen, y que la función (o funciones) de los neutrófilos no se normaliza hasta pasado este período.

Fullmer y cols. ⁽¹²⁵⁾ realizaron un estudio longitudinal a lo largo de doce meses en el que concluyeron que dejar de fumar promueve cambios en el ecosistema subgingival.

La relación inversa entre la cotonina y los niveles de LL-37 en saliva, sugieren que el hábito de fumar hace que disminuya la tasa de este péptido antimicrobiano en la cavidad oral y aumente el riesgo de periodontitis.

1.2.1.3 Saliva y PC

Actualmente, la detección de biomarcadores de la enfermedad en la saliva ha demostrado ser una herramienta de diagnóstico muy prometedora para cribar salud oral y sistémica. Por lo tanto, el seguimiento de los cambios cualitativos en la composición de estos biomarcadores puede tener un valor diagnóstico innegable, identificando que paciente es susceptible a la enfermedad, si mejora con el tratamiento, o que repercusión sistémica puede llegar a tener ^(60, 126).

La saliva juega un papel primordial en el control del ecosistema oral, si bien, puede contribuir por medio de sus componentes, a la formación del cálculo y a la re-mineralización del esmalte dental. La saliva posee componentes antiinflamatorios y agentes buffer que contribuyen a la salud oral.

Al ser la PC una enfermedad inflamatoria crónica, resulta de particular interés el estudio de diversas proteínas salivales antimicrobianas cuya síntesis, se ve acelerada por la vitamina D y que son componentes esenciales de la inmunidad innata, que juega un papel fundamental en la salud tisular y de los cuales, se han descrito en la cavidad oral entre otros: a-defensina, b-defensina (1-4), cathelicidina (LL-37) o histatinas; las cuales, tienen propiedades bactericidas, quimiotácticas y son reguladoras de la liberación de citocinas.

1.3. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Es una enfermedad caracterizada según la GOLD (127-128) (Global Initiative for the Diagnosis, Management and Prevention of Obstructive Lung Diseases) por una obstrucción crónica al flujo aéreo, que habitualmente es progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria anormal a la inhalación de partículas o gases tóxicos. Plantea importantes retos desde el punto de vista sanitario habida cuenta del número de personas que la padecen y la mortalidad que acarrea; además del enorme gasto sanitario que supone (129)

1.3.1. Etiopatogenia de la EPOC

El conocimiento de la etiopatogenia de la EPOC ha avanzado considerablemente en los últimos años. De hecho, no ha sido hasta la reciente iniciativa GOLD cuando en la definición de EPOC se ha reconocido la importancia de la asociación de la obstrucción crónica e irreversible al flujo aéreo, característica de estos pacientes, con el concepto de inflamación persistente en respuesta a una noxa inhalada.

La hipótesis del desequilibrio entre proteinasas y antiproteinasas producido por un déficit de α -1-antitripsina y la liberación de mediadores inflamatorios con capacidad elastolítica que degradan la matriz extracelular y alteran los mecanismos de reparación alveolar son la base de los mecanismos patogénicos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Parece haber evidencias de que los enfermos de EPOC se comportan de manera diferente con respecto a la población general frente a factores como: el estacional, el hábito tabáquico ⁽¹³⁰⁾ en pacientes con disfunción renal, pacientes tratados con glucocorticoides, con déficit de vitamina D ⁽¹³¹⁾, la inmunidad, las infecciones intercurrentes, el factor genético, las infecciones crónicas ^(132,133) o la periodontitis crónica (PC) ⁽²⁵⁾ objeto de nuestra investigación.

Estas evidencias se han basado en estudios que han demostrado un aumento de la concentración plasmática de diversos marcadores inflamatorios en los pacientes con EPOC estable, comparados con los de una población normal ⁽²⁶⁾. Sin embargo, reconoce Agustí ⁽²⁷⁾, que cuando se realiza un análisis individualizado, se observa que un porcentaje importante (40-50 %) de los pacientes no presenta un aumento de estos biomarcadores.

El origen de la inflamación sistémica de bajo grado existente en los pacientes con EPOC es desconocido. La teoría más aceptada ha sido el conocido como “*spillover*”, que consiste en hacer partícipe a la circulación sistémica del intenso proceso inflamatorio que acontece a nivel pulmonar. Sin embargo, la evidencia científica sobre la correlación de biomarcadores en esputo y plasma es escasa. Otros posibles mecanismos que se citan en la

literatura, apuntan al tabaquismo por sí mismo, por que intervengan células extra pulmonares (leucocitos circulantes, endotelio, o células musculares), que se trate de una respuesta autoinmune anómala o a que se liberen mediadores inflamatorios debido a alteraciones genéticas.

Por otro lado, hay factores predisponentes, tanto ambientales como genéticos, que están aún por determinar y de los que nos ocuparemos en apartados específicos.

Los estudios basados en la determinación de marcadores inflamatorios indican que el grado de disnea funcional de los pacientes con EPOC en fase estable, se asocia con los valores plasmáticos de marcadores inflamatorios. Así mismo, el aumento de los valores circulantes de PCR y de IL8 se han relacionado, con la presencia de síntomas de bronquitis crónica sin obstrucción al flujo aéreo, en pacientes jóvenes (edad inferior a 50 años) ⁽²⁸⁾ que evolucionaron posteriormente a EPOC.

No obstante, todos estos hallazgos se han obtenido de estudios transversales, lo que imposibilita establecer una relación causa-efecto. Desconocemos si la inflamación sistémica es la que genera los síntomas, o si éstos son los causantes de ella, a través de los mecanismos fisiopatológicos que los producen ⁽¹³⁴⁾.

Estudios recientes comienzan a caracterizar el tipo, lugar y grado de inflamación en el pulmón de los pacientes con EPOC así como, su relación con la intensidad de la enfermedad ⁽¹³⁵⁾.

La valoración del **grado de inflamación** y su correlación con la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se ha investigado siguiendo diversas técnicas y procedimientos; entre ellos destaca, la biopsia o los marcadores de la inflamación (biomarcadores).

Saetta M, y cols. ⁽¹³⁶⁾ realizaron biopsias bronquiales de pacientes con EPOC leve o moderada, en las que hallaron una mayor infiltración de células inflamatorias, en las vías aéreas centrales de dichos pacientes, en comparación con las de pacientes no fumadores y fumadores que no desarrollan la enfermedad. Por otro lado, indican que en la mucosa bronquial

de los pacientes con EPOC predominan los linfocitos T, principalmente CD8+, y los macrófagos (CD68+). Este parámetro, según estos autores, podría discriminar los fumadores que desarrollan EPOC de los que no la desarrollan. La conclusión a la que llegan la apoyan en que han hallado una relación entre el número de células T, la cantidad de destrucción alveolar y la importancia de la obstrucción al flujo aéreo.

Estos mismos investigadores, utilizando muestras quirúrgicas de parénquima pulmonar, encontraron, que la progresión de la EPOC estaba estrechamente asociada a un mayor volumen de tejido en las paredes bronquiales y a una acumulación de exudados inflamatorios en la luz de las pequeñas vías aéreas, lo que constituye, a juicio de los autores, un argumento de peso en contra de las teorías que consideran la EPOC avanzada como una enfermedad "seca". Igual que en el caso de las biopsias bronquiales, encontraron una mayor cantidad de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T CD8+ y CD4+, además de una mayor cantidad de células B y de folículos linfoides peribronquiales conforme progresa la enfermedad, lo que confirmaría la participación de la inmunidad innata y adaptativa en la patogenia de la EPOC.

El mecanismo por el cual las células T CD8+ se acumulan en el pulmón de los pacientes con EPOC es diversamente interpretada. En base a que las células T muestran una expresión aumentada de CXCR3, se postula que esta circunstancia explicaría la acumulación de células CD8+ que expresan preferentemente CXCR3.

El aumento de células T CD4+ en pacientes con EPOC, en fases avanzadas, se explicaría por la colonización crónica por patógenos bacterianos o víricos⁽¹³⁷⁾. Podría ser posible también, que el propio humo del tabaco dañe las células epiteliales bronquiales y genere nuevos autoantígenos que desencadenen la respuesta inmunológica e inflamatoria, y se ha llegado a postular la posibilidad de que la EPOC sea una *enfermedad autoinmune*^(138,139). Tampoco se conoce con precisión qué papel desempeñan los linfocitos T, aunque se conjetura que podrían activar diversas vías apoptóticas a través de la liberación del TNF- α , perforinas y granzimas.

El *número de neutrófilos* encontrados en biopsias bronquiales y esputo inducido se ha relacionado con la gravedad de la EPOC ^(17,20) así como, con la rapidez de la pérdida de función pulmonar. Habida cuenta que los neutrófilos tienen la capacidad de secretar proteinasas, (elastasa, catepsina G, proteinasa 3) así como, MMP-8 y MMP-9; estas, podrían contribuir a la destrucción alveolar, amén de ser, potentes estimulantes de la secreción de moco.

Otra variable encontrada en la EPOC es, el *aumento de macrófagos* lo que se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad ⁽¹³⁷⁾. Es conocido que los macrófagos liberan mediadores inflamatorios, por lo cual, al estar más activados en estos pacientes, tienen mayor capacidad elastolítica ⁽¹⁴⁰⁾ y liberan más proteínas inflamatorias como: TNF- α , IL-8, la proteína quimiotáctica de los monocitos-1 (MCP-1), el leucotrieno B4 o especies reactivas de oxígeno, así como proteinasas tales como MMP-2, MMP-9, MMP-12, y catepsinas K, L y S.

Las *células epiteliales* también tienen un papel muy importante en este proceso inflamatorio, ya que son activadas directamente por el humo del tabaco y liberan mediadores (factor estimulante de colonias granulocíticas y microcíticas, IL-8, IL-1 β , TNF- α) que inician la cascada inflamatoria. También pueden ser fuente de antioxidantes y transportar inmunoglobulina-alfa, desempeñando por tanto un papel en la inmunidad adaptativa.

Igualmente hay un *número mayor de células dendríticas en el pulmón* en pacientes con EPOC, sobre todo, en las paredes alveolares y vías aéreas. Si bien todavía no se conoce su función, podrían tener un papel relevante en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa ⁽¹⁴¹⁾.

Se han realizado importantes avances en el conocimiento de los *mecanismos moleculares del proceso inflamatorio de la EPOC* entre ellos, el mecanismo regulador de la transcripción celular en el que está implicado el *factor nuclear- κ B (NF- κ B)*. Este factor, es necesario para la transcripción de muchas proteínas inflamatorias y forma parte de un complejo activador de la cromatina celular, por el que se consigue cambiar la configuración de ésta y hacerla activa mediante un proceso de acetilación. Por tanto, es necesario un mecanismo regulador de este proceso que consiste en la desacetilación mediante el cual la cromatina, entra en reposo frenándose así, la transcripción

inflamatoria. Los pacientes con EPOC, tienen una capacidad menor de desacetilación como lo demuestra la disminución de la actividad de la enzima histona desacetilasa (HDAC); la cual, se relaciona significativamente con la gravedad de la enfermedad medida por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ⁽¹⁵⁾.

La *inflamación sistémica* se ha relacionado con la mayoría de los fenómenos extrapulmonares descritos asociados a la enfermedad, ^(142,143). Estudios del grupo de Bolton y cols ⁽¹⁴⁴⁾ demostraron que la pérdida de masa ósea y osteoporosis se asocian a valores aumentados de MMP-9, IL-6, TNF- α y sus receptores, posiblemente en relación con el aumento de la actividad osteoclástica asociada a estos mediadores inflamatorios ⁽¹⁴⁵⁾.

Muy pocos estudios han evaluado la posible relación entre la inflamación bronquial y sistémica. Los primeros estudios publicados mostraron una ausencia de correlación entre los niveles de IL-6, IL-8 y receptores del TNF- α (sTNF-R55 y sTNF-R75) en esputo y plasma ^(21,23).

Por el contrario, dos trabajos recientes observan un aumento de la proteína D del surfactante en el suero y un incremento en muestras de lavado broncoalveolar de pacientes con EPOC ^(146,147). No obstante, los valores de esta proteína en suero, no han mostrado correlación con el grado de obstrucción de la vía aérea ⁽¹⁴⁶⁾. Creemos que son necesarios más estudios con este nuevo biomarcador, para evaluar la posible relación entre la inflamación bronquial y sistémica.

Recientemente ha surgido una nueva hipótesis para relacionar estos dos compartimentos. Se especula, que en la EPOC podría existir una *disfunción adipocítica*, que favorecería un proceso inflamatorio sistémico el cual, podría tener repercusión a nivel bronquial y ayudar a comprender algunas de las frecuentes comorbilidades que presentan los pacientes con EPOC. Como afirman Wouters EFM y cols. ⁽¹⁾, en esta enfermedad, posiblemente concurren diferentes mecanismos y su protagonismo sea diferente dependiendo de sus diferentes fenotipos.

1.3.1.1. Genética y EPOC

La observación de que sólo aproximadamente un 20% de los fumadores desarrollará una pérdida acelerada de la función pulmonar, invita a pensar que existen factores genéticos que influyen en el desarrollo de la enfermedad. La evidencia de agregación familiar en pacientes con inicio temprano de la EPOC ⁽¹⁴⁸⁾ y la diferencia de prevalencia entre distintos grupos raciales, sustentan la idea de una predisposición genética.

En pacientes con *déficit de α -1-antitripsina* y fenotipo PiZZ, con títulos de la enzima inferiores al 10% de los valores normales, se produce un desarrollo temprano de enfisema pulmonar, que se ve acelerado por el hecho de fumar, lo que indica una clara predisposición genética para el desarrollo de la EPOC. La α -1-antitripsina es una serpina con acción muy selectiva contra la elastasa de los neutrófilos. Sin embargo, sólo un 1% de los pacientes con EPOC tienen déficit de α -1-antitripsina, lo que ha llevado a buscar asociaciones entre EPOC y *polimorfismos* de otros genes que pudieran intervenir en su fisiopatología.

Igualmente se ha buscado la implicación de las *metaloproteinasas de la matriz* (MMP), en modelos animales de EPOC ⁽¹⁴⁹⁾, pero su traslado de estos polimorfismos a la especie humana no han dado los frutos que se esperaban. También se ha explorado el papel que juegan otras que se expresan en el epitelio de la vía aérea, como la *serpina-2*. Así mismo, se han observado asociaciones entre el polimorfismo en el promotor de la región del gen que codifica el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que produce un aumento de la producción de esta citocina, y un riesgo 10 veces mayor de desarrollar EPOC en una población tailandesa.

Otros estudios han encontrado una asociación entre una variante polimórfica de la *hidrolasa peróxido microsómica*; enzima que interviene en el metabolismo de los peróxidos generados por el humo del tabaco y un riesgo 5 veces mayor de desarrollar EPOC.

También se han asociado con la EPOC, a *los antioxidantes* ⁽¹⁵⁰⁾, como la hemoxygenasa-1 o el factor transformador del crecimiento β_1 , sin que los resultados sean concluyentes hasta el presente.

Se han explorado otros polimorfismos en relación con la EPOC como es el caso de los que puedan afectar a los genes que regulan *la apoptosis* ⁽¹⁵¹⁾, por su relevancia en el desarrollo del enfisema, o los que afectan a la regulación de las histonas desacetilasa ⁽¹⁵²⁾.

En las últimas décadas se han puesto en marcha diferentes tipos de ensayos para evaluar el papel que desempeñan los marcadores génicos en el desarrollo de la enfermedad; desde estudios de genes candidatos, ligamiento genético y expresión génica, hasta estudios en modelos animales manipulados genéticamente. El único factor de riesgo genético bien conocido en pacientes con EPOC es el déficit plasmático de los niveles de α -1-antitripsina ⁽¹⁵³⁾.

El reciente desarrollo de nuevas técnicas de genética molecular, como los chips génicos, permitirá en el futuro próximo conocer qué genes están sobreexpresados o son polimórficos, lo que será de utilidad no sólo para identificar a pacientes con riesgo, sino también para descubrir moléculas diana donde investigar futuros tratamientos ⁽¹⁵⁴⁾.

La respuesta inflamatoria asociada a la EPOC involucra a múltiples *citocinas* que regulan la activación, proliferación y diferenciación de las células inflamatorias. Estudios de perfiles de expresión génica, han mostrado, que transcritos que codifican algunas de estas proteínas estaban sobreexpresados en pacientes con EPOC e inflamación moderada, tanto a nivel pulmonar como sistémico. Un SNP (*single nucleotide polymorphism*) en la región promotora del gen (posición-308G/A) que afecta directamente a la transcripción de éste, se ha visto asociado a una producción elevada de las citocinas estudiadas ⁽¹⁵⁵⁾.

El citado polimorfismo ha sido muy estudiado en diferentes poblaciones y con respecto a diferentes fenotipos de EPOC, pero los resultados han sido contradictorios. En la población caucásica los datos parecen avalar un mayor riesgo de padecer un peor funcionamiento pulmonar ⁽¹⁵⁶⁾; mientras que en la población asiática, según un metaanálisis realizado por Smolonska J y cols ⁽¹⁵⁷⁾

sobre 12 genes presuntamente asociados a la EPOC, sólo detectaron la asociación con el SNP-308G/A.

Otro de los polimorfismos estudiados por Gingo y cols ⁽¹⁵⁶⁾ ha sido el del gen TNF- α , (-238A y el -857T), que dio como resultado un riesgo menor de padecer la enfermedad. Valores elevados de TNF- α también se han asociado con alteraciones del gen de la linfotoxina (Lt)-a. No obstante lo dicho, hay varios estudios que no han encontrado la asociación de este polimorfismo con la EPOC y la progresión de la enfermedad, ⁽¹⁶²⁾.

Hasta el momento se han publicado diversos estudios sobre polimorfismos en el gen de la IL-6 en la posición -174 (G/C) ⁽¹⁵⁸⁾ y su relación con la EPOC y han mostrado entre ellos resultados discordantes. Dos de ellos no encontraron relación alguna entre el polimorfismo -174 o algún otro SNP del gen con la enfermedad ^(159, 160,161) mientras que He y cols ⁽¹⁶²⁾ la asocian a una mayor susceptibilidad a padecer la enfermedad y a un mayor descenso del FEV1. Por último, Yanbaeba y cols ⁽¹⁶³⁾ hallaron que un haplotipo del gen de la IL-6 se asociaba con un riesgo 5 veces mayor de presentar EPOC; sin embargo, no encontraron relación con fenotipos de la enfermedad.

Estudios recientes han observado una asociación significativa entre los SNP del gen que codifica la proteína C reactiva (PCR) y sus valores circulantes en plasma, pero no se ha encontrado que estos polimorfismos pudieran alterar el riesgo para tener EPOC ⁽¹⁶⁴⁾.

En el gen de la IL-8 se han identificado varios polimorfismos, pero solo el -251T/A se ha asociado a una mayor expresión de la proteína ⁽¹⁶⁵⁾ y por tanto, a la falta de riesgo de presentar EPOC o de progresión de la enfermedad ^(166,167). No obstante, en este último estudio, el polimorfismo del gen del CXCR2 (receptor de la IL-8) en la posición+785C/T sí se relacionó con una mayor capacidad de difusión de CO, lo que sugiere un papel protector contra la inflamación.

En los últimos años, una de las vías inflamatorias que ha generado mayor interés es la mediada por las *histonas desacetilasa* (HDAC), que son

enzimas que regulan la estructura de la cromatina y por lo tanto, afectarían a la expresión de genes inflamatorios ⁽¹⁶⁸⁾.

En relación a la EPOC, se ha observado una disminución en la actividad de las HDAC en muestras de tejido pulmonar y de lavado broncoalveolar de pacientes frente al de individuos no fumadores y, además, esta alteración de la HDAC se asociaba con la gravedad de la enfermedad y la expresión de genes inflamatorios ⁽¹⁵⁶⁾. Para la regulación de genes inflamatorios la HDAC2 parece desempeñar un papel fundamental al inhibir a los genes activados por el NF- κ B. Estudios de perfiles de expresión génica revelaron que esta histona se encuentra disminuida en pacientes con EPOC ⁽¹⁶⁹⁾. Del mismo modo, pudo observarse que tanto la expresión del ARNm de la HDAC2, como de la proteína, a nivel de tejido pulmonar y del lavado broncoalveolar disminuyen a medida que progresa la enfermedad.

Globalmente, es importante destacar que las controversias existentes entre algunas investigaciones a nivel genético son debidas a diferentes causas como: problemas a la hora de definir los fenotipos de la enfermedad, variaciones en las frecuencias genotípicas en las diferentes etnias, un tamaño reducido de la muestra de estudio, asociaciones falso positivas debido a estratificación poblacional o múltiples comparaciones. Por último, debemos tener presente que la EPOC es una enfermedad de etiología multifactorial y compleja, por lo cual debemos esperar que estas alteraciones genéticas sólo expliquen una parte de su variabilidad.

1.3.1.2 Tabaco y EPOC

Existen pocas dudas actualmente de que el humo del tabaco es el principal factor desencadenante de la reacción inflamatoria en el pulmón de los fumadores. Sin embargo, los mecanismos por los cuales el tabaco desencadena la enfermedad y los responsables de que la respuesta inflamatoria continúe al dejar de fumar están todavía lejos de ser aclarados por completo.

La reacción inflamatoria al humo del tabaco aparece en todos los fumadores, pero sólo un 15-20% desarrollará la enfermedad.

La inflamación pulmonar puede encontrarse en la mayoría de los fumadores, según se ha demostrado en varios estudios que analizan el parénquima pulmonar, al igual que en otros que se centran en biopsias bronquiales o esputo inducido. Sin embargo, parece que la respuesta inflamatoria exagerada a la inhalación de partículas o gases, más allá de la normal respuesta inflamatoria protectora al humo del tabaco, es un hecho característico de la EPOC que acaba produciendo daño en el pulmón de los fumadores susceptibles.

Es también posible que el propio humo del tabaco dañe las células epiteliales bronquiales y genere nuevos autoantígenos que desencadenen la respuesta inmunológica e inflamatoria.

El humo del tabaco puede ser responsable del aumento de la cantidad de neutrófilos circulantes y de la modificación de su deformabilidad para secuestrarlos en los capilares del pulmón, así como tener un efecto directo sobre la producción de granulocitos en la médula ósea a través de la liberación del factor estimulante de colonias granulocíticas y microcíticas producido por los macrófagos. Una vez secuestrados, los neutrófilos se adhieren a las células endoteliales y migran al tracto respiratorio bajo el control de factores quimiotácticos como el leucotrieno B₄ o la interleucina IL- 8.

El humo del tabaco activa los macrófagos, y éstos liberan mediadores inflamatorios como el TNF- α , la IL-8, la proteína quimiotáctica de los monocitos-1 (MCP-1), el leucotrieno B₄ o especies reactivas de oxígeno, así como proteinasas tales como MMP-2, MMP-9, MMP-12, y catepsinas K, L y S. Los pulmones de los fumadores sin EPOC también muestran mayor número de macrófagos, probablemente secundario a la liberación de quimosinas quimiotácticas de los monocitos como la MCP-1. Sin embargo, los macrófagos en los pacientes con EPOC están más activados, liberan más proteínas inflamatorias y tienen mayor capacidad elastolítica que los de fumadores sin EPOC.

Las células epiteliales también tienen un papel muy importante en este proceso inflamatorio, ya que son activadas directamente por el humo del tabaco y liberan mediadores (factor estimulante de colonias granulocíticas y microcíticas, IL-8, IL-1 β , TNF- α) que inician la cascada inflamatoria.

Recientemente se ha demostrado que el humo del tabaco es capaz de alterar este mecanismo regulador de la transcripción celular de la desacetilación.

Por último, y la razón de lo expuesto, parece lógico pensar que exista una relación entre los parámetros inflamatorios y la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC. En este sentido se ha analizado la PCR y ha mostrado una correlación negativa con la distancia caminada durante la prueba de la marcha de 6 minutos.

1.3.1.3 Exacerbaciones de EPOC

Las exacerbaciones de la enfermedad obstructiva crónica se asocian con el deterioro de la salud respiratoria ⁽¹⁷⁰⁾ lo que motiva que los pacientes sean subsidiarios de mayor control de su enfermedad generando un mayor costo sanitario ⁽¹⁷¹⁻¹⁷⁶⁾. Por otro lado, es motivo de una peor calidad de vida, una mayor limitación de su actividad, pasan menos tiempo al aire libre ⁽¹⁷⁶⁻¹⁷⁷⁾ y aumenta su mortalidad a corto plazo ⁽¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾, por lo que la prevención de ellas es un objetivo importante del tratamiento de la EPOC.

También se ha demostrado recientemente, que la deficiencia de vitamina D se asocia con una mayor mortalidad en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad ⁽¹⁸¹⁾, y es posible que la deficiencia de vitamina D en la EPOC pueda aumentar la susceptibilidad a la neumonía en el momento de la exacerbación. Sin embargo, esta hipótesis, no ha sido corroborada por otros autores ⁽¹⁸²⁾ si bien, en el sentir de Lehouck A, ⁽¹⁸³⁾ la suplementación de vit. D en aquellos individuos con déficit de la misma puede reducir las exacerbaciones.

Las exacerbaciones son predominantemente desencadenadas por una infección intercurrente que generalmente se asocia al rinovirus humano (HRV) ^(176,184). Pero no siempre ésta es la causa de ahí, que se haya invocado la susceptibilidad personal:

El déficit de Vitamina D como factor de riesgo.- La vitamina D, clásicamente ligada al metabolismo óseo y mineral, juega un papel fundamental en la preservación de la integridad del esqueleto. Por otro lado, actúa sobre otras células del organismo que tienen receptores específicos para uno de sus metabolitos, el calcitrol ⁽¹⁸⁵⁾, producto derivado de la transformación de la 25 hidroxivitamina D por la enzima 1 α -hidroxilasa ⁽¹⁸⁶⁾; la cual regula la maduración, función y proliferación de esas células.

La 25-hidroxivitamina D es vertida al torrente sanguíneo donde se une a una proteína transportadora (DBP) por medio de la cual llega a los órganos diana para realizar sus efectos biológicos mediante la unión a su receptor (VDR) ⁽¹⁸⁷⁾.

Las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D varían con la edad, la raza, el sexo, la estación y la ubicación geográfica ^(188,189) y su deficiencia acarrea el riesgo de padecer enfermedades crónicas ⁽¹⁸⁹⁾, como es el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la periodontitis crónica (PC).

La vitamina D es un importante regulador del sistema inmune innato y el adaptativo; afecta a la maduración de las células dendríticas ⁽¹⁹⁰⁾ y participa en la activación y proliferación de las células T ⁽¹⁹¹⁾ por lo que juega un papel muy relevante en la patogénesis de la EPOC ⁽¹⁹²⁾. Su deficiencia se asocia con un mayor riesgo de infecciones como la gripe, la tuberculosis y la neumonía ⁽¹⁸⁹⁾.

Una de las causas invocadas para explicar este fenómeno recae, en la disfunción del VDR; en cuyo caso, se cree, que se produciría un déficit de la inmunidad innata y como consecuencia de ello una mayor susceptibilidad a las infecciones ⁽¹⁹³⁾. En este supuesto, la disfunción podría recaer, en parte, en la capacidad que tiene la 1,25 (OH)₂ D para aumentar la expresión de péptidos antimicrobianos ⁽¹⁹⁴⁾. Así, Liu ⁽¹⁹⁵⁾ pone en relación a la hipovitaminosis D con la inadecuada liberación de LL-37 y defensina hBD2, lo que condiciona que

dicho péptido antimicrobiano, no actúe debidamente contra las bacterias gram-positivas y gram-negativas, rompiendo su membrana celular; además de actuar sobre virus y hongos ⁽¹⁹⁶⁾. Por otro lado, muestra una actividad neutralizante contra los lipopolisacáridos bacterianos ⁽¹⁹⁷⁾, con los que guarda una fuerte afinidad, por lo que previene su unión a los receptores de las células huésped.

Otra de las facultades que se le atribuye a la vit D es la de inhibir la expresión de los mediadores pro-inflamatorios y citocinas, como la IL-1b, IL-6, IL-8, TNF-a, por las células epiteliales ⁽¹³²⁾, lo que permitiría el paso de endotoxinas al flujo sanguíneo y como consecuencia, podría contribuir a la inflamación y la susceptibilidad a las infecciones, conduciendo a una disminución de la tasa de FEV₁ ⁽²³⁾.

Por todo lo anteriormente expresado, se han ensayado múltiples terapias para reducir el riesgo de exacerbaciones de la enfermedad y en este contexto existe en la actualidad una corriente de opinión acerca del importante papel que la vitamina D juega en la respuesta inmune innata y adaptativa a las infecciones ^{(194,195)(198-200)}. Ya que el desarrollo de infecciones respiratorias ^(199, 201,202), en adultos sanos y exacerbaciones del asma en los niños ^(203, 204,205) han sido relacionadas con el deterioro inmunológico y el incremento de la inflamación bronquial. Por otro lado hay evidencias de que la adición de suplementos de vitamina D disminuye la frecuencia de gripe ⁽²⁰⁶⁾.

Además de sus efectos sobre la inmunidad y la inflamación, la vitamina D también se ha demostrado que afecta directamente a los procesos implicados en la remodelación tisular, tales como: la proliferación de fibroblastos, síntesis de colágeno ⁽²⁰⁷⁾ o la modulación de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) ⁽²⁰⁸⁾. Esto explicaría que su déficit conlleve alteraciones de la composición mineral del hueso (osteoporosis) y de su remodelamiento, lo que se traduce a, juicio de autores como Tezal ⁽²⁰⁹⁾ Dietrich ⁽²¹⁰⁾, Jeffcoat ⁽²¹¹⁾, en una pérdida ósea alveolar y que la PC progrese más, mientras que la toma de vitamina D, por medio de su efecto antiinflamatorio, reduce la susceptibilidad a la gingivitis ⁽²¹²⁾ y disminuye el sangrado al sondaje ⁽²¹³⁾.

Estudios recientes, muestran como pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tienen deficiencia de vitamina D (<20 ng / ml) ^(189, 214). Sin embargo, no está claro si los pacientes con EPOC tienen una mayor prevalencia de déficit de vitamina D en relación con la población general.

Algunos autores ⁽²¹⁵⁾ han examinado la asociación entre los niveles de vitamina D y otras características de la EPOC como el FEV₁, la frecuencia de las exacerbaciones ⁽²¹⁶⁾, la hipoxemia, las comorbilidades, síntomas respiratorios, y con el mayor riesgo de exacerbaciones de la enfermedad

En este sentido, Persson LJ y cols ⁽²¹⁷⁾ comparando los niveles de vitamina D en un grupo de pacientes con EPOC, frente a otro de individuos sanos, evaluaron la frecuencia de las exacerbaciones, la hipoxemia, comorbilidades, síntomas respiratorios y el índice de masa corporal (IMC). Comprobaron que, el parámetro estacional, la edad, el tabaquismo, las comorbilidades y el IMC, aumentaban el riesgo estimado en los pacientes con EPOC en comparación con respecto a los controles: pero no hallaron asociación entre los niveles de vitamina D y la frecuencia de la hipoxemia y las exacerbaciones de la enfermedad. En este mismo estudio se incide, en que la severidad de la EPOC (GOLD II-IV) se asocia con el grado de déficit de vitamina D ^(189, 190,214).

Más arriba hemos comentado que *el factor estacional* es otra circunstancia a tener en cuenta en las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En efecto, Eccles R. ⁽²¹⁸⁾ afirma que son más probables en invierno (50%) mientras que Quint JK y cols ⁽²¹⁹⁾ inciden sobre este aspecto y mantienen la hipótesis de que las exacerbaciones tienen su mayor incidencia en el invierno / principios de primavera, y este deterioro se debe, a la baja exposición al sol lo que conduce, a una disminución de la síntesis de 25-hidroxivitamina D y con ello se produce una baja de las defensas inmunitarias.

Otro de los factores implicados en las exacerbaciones de la EPOC es el *factor genético*. Las variantes genéticas de la vía de la 25-hidroxivitamina D se han asociado a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ^{(189,190,214); (220-222)}. Por consecuencia no es extraño que se haya investigado acerca de las

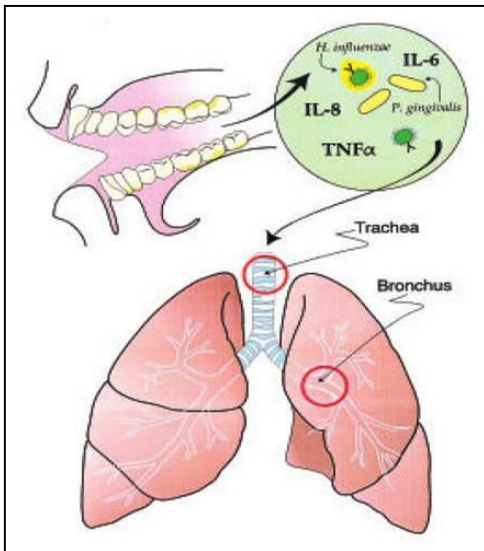
variantes genéticas que afectan al receptor (VDR) de la 25-hidroxivitamina D⁽²²³⁾ y si estos, están relacionados con la mayor frecuencia de las exacerbaciones y/o con la infección.

1.4 La PC en el paciente con patología respiratoria

La relación anatómica entre los pulmones y la cavidad oral permite pensar, como se ha dicho en la introducción, que esta última pueda constituirse en reservorio potencial de patógenos respiratorios. Sin embargo, no se oculta el hecho de que para ello debe enfrentarse a un sofisticado sistema inmunológico y vencer obstáculos mecánicos para llegar a las vías respiratorias inferiores.

Los mecanismos de defensa son tan eficientes que, en los individuos sanos, la vía aérea distal y el parénquima pulmonar son estériles, a pesar de que el número de bacterias en la vía respiratoria superior sea abundante (106 bacterias aerobias y 107 bacterias anaerobias por ml.). Por tanto, para que se produzca la infección se tienen que conjugar una serie de factores como es el caso de que el individuo tenga comprometidas sus defensas, que el agente

patógeno sea particularmente virulento o el inóculo sea abrumador.



La aspiración de patógenos orales. Tomado de M Bansal, M Khatri and V Taneja

Si bien el mecanismo más común, en virtud del cual, los microorganismos pueden penetrar en el pulmón es por inhalación; lo más frecuente es, que se produzca por aspiración de las secreciones oro-faríngeas (1). Por lo tanto, es plausible que los microorganismos orales puedan infectar las vías del tracto respiratorio. Sin embargo, esta posibilidad no ha sido contemplada hasta la actualidad con la suficiente profundidad a pesar de la tasa de

enfermos afectados. Basten los datos epidemiológicos que a continuación se relatan para dar testimonio de ello.

Hasta ahora, los autores que han analizado la asociación entre las enfermedades respiratorias agudas (incluyendo CAP) y los marcadores de salud oral discrepan ⁽²⁾. Desde comienzo del siglo XX, se viene estudiando el papel que juega el ecosistema oral en la patogénesis de las infecciones pulmonares si bien hasta la década de los 70 no se empezó a estudiar extensamente el papel que los gérmenes anaerobios pueden llegar a tener en la génesis de las infecciones pulmonares ⁽²²⁴⁾.

1.4.2 Relación entre la PC y las infecciones pulmonares

La neumonía suele clasificarse como adquirida en la comunidad (CAP) o neumonía nosocomial (adquirida en el hospital). La distinción es importante porque los patógenos implicados y las medidas preventivas adoptadas son muy diferentes para los 2 tipos. CAP es una enfermedad frecuente, con una tasa de incidencia estimada en alrededor de 8 casos por cada 1.000 habitantes por año en los países industrializados. La tasa de mortalidad en pacientes hospitalizados es de aproximadamente 7%., siendo el *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* los principales agentes causales (que representan el 40% al 60% de los casos).

La neumonía nosocomial es la segunda más común. Representa aproximadamente el 10% a 15% de todas las infecciones adquiridas en el hospital, y el 20% al 50% de los pacientes afectados, mueren a causa de la infección ⁽⁴⁾ En este caso, los agentes etiológicos son principalmente bacilos gram-negativos y estafilococos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *sps Serratia*, *Enterobacter sps.*), *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. La frecuencia de infección con microorganismos anaerobios es incierto debido a la dificultad técnica que implica su cultivo y la posibilidad de contaminación por anaerobios de la flora oral durante el muestreo. Debido a estas dificultades, el análisis microbiológico de rutina, no suele incluir estos gérmenes.

En un estudio realizado por Bartlett JG ⁽²²⁵⁾, el 35% de las infecciones nosocomiales por anaerobios se debieron a una situación predisponente

previa; tal fue el caso de, la enfermedad de Parkinson o el alcoholismo. En estos casos las bacterias involucradas son indígenas de la flora oral o se adquieren en el hospital. En cuanto a la neumonía por aspiración, las infecciones se producen durante la ventilación mecánica y están estrechamente asociados a gérmenes anaerobios en el 8,9% de casos ⁽⁶⁾; lo que contrasta, con la aspiración de material desde la parte superior de las vías respiratorias en sujetos sanos durante el sueño que supone según Huxley EJ y cols. ⁽²²⁶⁾ el 45% y en el caso de sujetos con deterioro de su consciencia, que alcanza el 70 %.

Existen dos rutas para que los micro-organismos orales puedan llegar al tracto respiratorio inferior: la diseminación hematológica y la aspiración. La diseminación hematológica de bacterias, es un efecto adverso inevitable de algunos tratamientos dentales y pueden ocurrir incluso, después de procedimientos simples de profilaxis. Sin embargo, esta vía de infección, aunque parece rara ⁽²²⁷⁾, hay autores que aportan casos bien documentados que hablan a favor de ella.

Así, Scannapieco FA, y cols ⁽²²⁸⁾ refieren que en los casos recogidos por ellos, la diseminación hematológica de anaerobios periodontales fue la causa más probable de infección pulmonar.

Los mecanismos relacionados con la aspiración de material desde la parte superior de las vías respiratorias pueden resumirse en tres. En primer lugar, la periodontitis crónica (PC) o la deficiente higiene oral, supondría una mayor concentración de patógenos orales en la saliva, que podrían llegar a los pulmones al ser aspirada. En segundo lugar, en determinadas condiciones, la placa dental, podría albergar colonias de patógenos pulmonares y promover su crecimiento. Por último, los patógenos periodontales podrían facilitar la colonización de las vías aéreas superiores por patógenos pulmonares.

La gran mayoría de las enfermedades pulmonares se deben a bacterias aerobias que se encuentran en el ecosistema bucal, pero que no están relacionadas con ninguna enfermedad específica de la boca ⁽²²⁹⁾. En contraste, la lista de anaerobios facultativos que están implicados en la destrucción de los tejidos periodontales y que también han sido aislados de pulmones infectados

es bastante notable. Los estudios realizados sobre especímenes de pulmones infectados, por Bartlett JG, y cols. ⁽²²⁵⁾ demostraron, la presencia de *Aggregatibacter actinomycetencomitans* y *Fusobacterium nucleatum*; y Slots J, y cols ⁽²³⁰⁾ relacionan la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, en pacientes que sufren periodontitis "refractarias". Por otro lado, Nelson y cols. ⁽²³¹⁾ utilizando un modelo animal han puesto de manifiesto la patogenicidad pulmonar de *Bacteroides gingivalis* y parece que gérmenes comensales de la boca, como es el caso del *Streptococcus intermedius* también pueden volverse patógenos oportunistas en circunstancias específicas.

También ha sido prolijamente investigada la colonización de la flora oral por patógenos respiratorios ^(232,233). Se han descrito cepas de *P. aeruginosa* aisladas de las lenguas de 14 pacientes de 20 con fibrosis quística. Scannapieco y col. ⁽²³⁴⁾ en un estudio llevado a cabo en una unidad de cuidados intensivos, hallaron en la placa bacteriana varios patógenos pulmonares conocidos como: *Klebsiella pneumoniae* y *Serratia marcescens*. Por el contrario, en un trabajo similar realizado sobre la placa dental de pacientes de una clínica dental, no revelaron la presencia de estos microorganismos.

En un estudio similar, Fourrier y cols. ⁽²³⁵⁾ encontraron una alta concordancia entre las bacterias halladas en la placa dental, saliva y muestras traqueales. Según estos autores, aproximadamente el 40% de los pacientes de cuidados intensivos, vio colonizada su placa dental, por aerobios patógenos respiratorios y fue altamente predictiva, concurrente o subsiguiente a una infección nosocomial. Recientemente, Russell SL, y cols. ⁽²³⁶⁾, comparando la colonización de la placa bacteriana de pacientes de la misma edad procedentes de una unidad de crónicos, con los de una clínica dental, pudieron observar que, en ambos grupos, alrededor de un cuarto de las muestras fueron colonizadas, pero la concentración de bacterias fue mucho mayor entre los sujetos del centro de atención crónica.

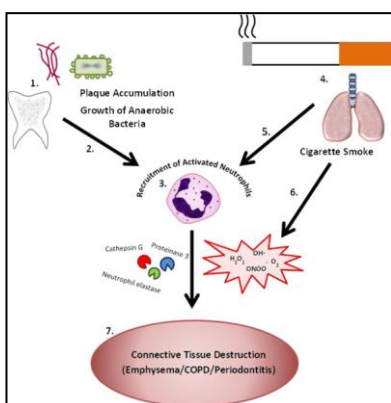
Hay datos sobre sujetos edéntulos que pretenden demostrar que tras el enjuague de la boca no aparecen algunas especies como el *A. actinomycetencomitans* y *Porphyromonas gingivalis*, si bien otros supuestos agentes patógenos pulmonares ⁽²³⁷⁾ tales como *Prevotella spp* están presentes

en la microbiota oral de este tipo de pacientes. Blair Y, y cols. ⁽²³⁸⁾ comprobaron cómo en pacientes desdentados con deficiente higiene oral, el recuento de bacterias anaeróbicas, es inversamente proporcional a la limpieza de su dentadura ⁽²³⁹⁾.

También vale la pena mencionar el hecho de que la *Candida albicans* se ha aislado en aspirados transtraqueales de pacientes con infección pulmonar ⁽²⁴⁰⁾ o pleuropulmonar ^(241,242). Sin embargo, parece que la contaminación de la vía respiratoria inferior es menor en los pacientes desdentados ⁽²⁴³⁾. ⁽²⁴⁴⁾.

Estes RJ y Meduri GU ⁽²³⁹⁾ postulan que la fibronectina de la mucosa oral probablemente esté involucrada en el mantenimiento del ecosistema oral proporcionando sitios de unión para los estreptococos orales e inhibiendo la adhesión de bacterias más virulentas.

La competición para la colonización parece ser modulada, por la capacidad que tienen las bacterias para degradar la fibronectina ⁽²⁴⁵⁾. Los patógenos involucrados en la actividad de la proteinasa que degrada la fibronectina periodontal, han sido ampliamente estudiados y se ha demostrado la correlación que existe entre su número y la mala higiene oral ⁽²⁴⁶⁾. Estos hallazgos epidemiológicos, parecen ser apoyados por indicios biológicos.



Liberación de enzimas proteolíticas por los neutrófilos y degradación del tejido conjuntivo. Tomado de: Adam KH Usher and Robert A StockleyT

De acuerdo con Travis y cols., ⁽²⁴⁷⁾, el enfisema pulmonar y la PC obedecen a un mecanismo similar de destrucción tisular. Los neutrófilos acuden atraídos al lugar de la inflamación, ya sea por la presencia de materiales extraños (por ejemplo, partículas de humo) o por factores quimiotácticos activados por bacterias.

En ambas enfermedades, la pérdida de gránulos de los neutrófilos se produce durante el intento de fagocitosis se liberan enzimas proteolíticas que degradan las proteínas del tejido conjuntivo, lo que determina la destrucción del alvéolo pulmonar o la inserción periodontal.

Siguiendo este razonamiento, Estes RJ y Meduri GU ⁽²³⁹⁾ opinan que esta acción ejercida sobre el fluido crevicular, podría desempeñar un papel en la génesis de la neumonía al adherirse bacterias anaerobias gram-negativas al epitelio de la parte superior de la vía aérea. Scannapieco y Mylotte ⁽²⁴⁸⁾ propusieron un modelo para explicar la colonización de la cavidad oral por patógenos respiratorios. Pero a pesar de lo referido, la posible vinculación de los microorganismos orales en la génesis de las infecciones pulmonares, según nuestro criterio, cuenta con escasas evidencias.

El segmento de la población más lógico para investigar esta vinculación, son las personas de edad avanzada, donde es más frecuente el padecimiento de una neumonía. Sin embargo, la neumonía en las personas mayores tiene unas características específicas que la hacen difícil de estudiar, a veces, tienen otras enfermedades o factores de riesgo comunes que podrían llegar a confundir la relación entre los trastornos orales y la neumonía ⁽²⁴⁹⁻²⁵¹⁾. El tabaquismo también es un factor de confusión evidente por su efecto perjudicial sobre la condición respiratoria y periodontal.

A este respecto hay tres estudios retrospectivos, en pacientes de edad avanzada, que comparan a pacientes con neumonía y analizan el estado de salud oral. Terpenning y cols ⁽²⁴²⁾ encontraron una tendencia hacia una menor prevalencia de neumonía en ancianos desdentados y una asociación entre xerostomía y el desarrollo de la neumonía. En un estudio transversal realizado por Mojon P, y cols ⁽²⁴³⁾ analizaron las historias médicas de los internos ingresados durante un largo periodo de tiempo en un centro geriátrico, con el ánimo de identificar episodios de RTI que se hubieran producido durante el año previo a su examen oral y hallaron que la prevalencia de RTI fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con dientes frente a los desdentados (40% vs 27%) y fue mayor, en los sujetos con ciertos trastornos orales que aquellos sin tales condiciones. La presencia de éstos, interactuó con el grado de dependencia de los sujetos o su estado nutricional al aumentar la prevalencia de la RTI. Así mismo, los sujetos dentados con una historia de RTI tuvieron mayores índices de placa que los que no habían experimentado un episodio de RTI. Y advierten que la diferencia en RTI entre sujetos desdentados y dentados no puede ser interpretada como una indicación para

la eliminación de los dientes restantes. De hecho, incluso la diferencia observada, por estos autores, en la prevalencia del 13%, según su criterio, no puede utilizarse para justificar un acto tan radical, dada las conocidas consecuencias negativas de la carencia de dientes en la nutrición y calidad de vida.

En un estudio más reciente, sobre caries dental ⁽²⁴²⁾, se apunta a que las bacterias cariogénas y periodontales constituyen un factor de riesgo potencial en las neumonías por aspiración.

1.4.2 PC y EPOC

La flora oral también podría estar implicada en enfermedades que afectan el flujo de aire, como es el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La EPOC es la quinta causa de muerte en todo el mundo y la tercera causa principal de muerte en los Estados Unidos, afectando hasta 24 millones de estadounidenses y dando como resultado 700.000 hospitalizaciones y 124.000 muertes al año ⁽²⁵²⁾.

Aunque en principio no hay bacterias u otros microorganismos responsables del desarrollo de la EPOC, se cree que las infecciones pulmonares son importantes en la progresión de la enfermedad, ya sea porque la inflamación de las vías respiratorias se hace crónica ⁽²⁵³⁾ o al efecto que produce sobre la función pulmonar ⁽²⁵⁴⁾.

La PC y a la EPOC tienen similitudes no solo porque hay una destrucción de tejido en ambas enfermedades, sino por los factores de riesgo que comparten, Así, el tabaquismo es un factor de riesgo que afecta alrededor del 80% de los pacientes de EPOC que estén o hayan fumado ⁽²⁵⁵⁾ y en lo que se refiere a la periodontitis tiene una gran influencia en su evolución ^(256,257) ya que los grandes fumadores tienen el doble de probabilidades de perder inserción periodontal que los fumadores moderados ⁽²⁵⁸⁾.

La EPOC se asocia también con la edad, ya que su función pulmonar va disminuyendo desde principios de la edad adulta ⁽²⁵⁹⁾. En lo que se refiere al sexo la EPOC es más común entre los hombres; este hecho, se pone en

relación con el hábito de fumar y su actividad. Sin embargo en los últimos años, la incidencia ha aumentado en las mujeres, lo que refleja el incremento del hábito tabáquico de éstas, haciendo la distribución de la enfermedad por sexo más uniforme. Incluso hay algunas pruebas de que las mujeres pueden tener una mayor predisposición a la EPOC ⁽²⁶⁰⁾

Al igual que en la EPOC, la susceptibilidad en la PC es también mayor en los hombres y las personas mayores ⁽²⁶¹⁾

Otros factores de riesgo que comparten ambas enfermedades incluyen la diabetes y el bajo nivel socioeconómico. En lo que se refiere a la diabetes, especialmente en pacientes con diabetes tipo 1, el tiempo transcurrido en su evolución se hace patente el incremento del riesgo. Por otro lado, el nivel socioeconómico parece repercutir sobre la gravedad de ambas enfermedades ⁽²⁶²⁾.

La hipótesis de que puede haber un vínculo fisiopatológico entre estas dos enfermedades crónicas fue propuesto por primera vez en la década de 1960 ^[10].

Como se mencionó anteriormente, Scannapieco y cols ⁽²⁶³⁾ no encontraron evidencia para apoyar una asociación entre las enfermedades respiratorias agudas y la mala salud oral en la población adulta de EE.UU. Sin embargo, sí relacionaron la mala higiene oral con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en un análisis reciente, Scannapieco y Ho ⁽²⁶³⁾ refieren una asociación significativa entre la EPOC y la periodontitis crónica. Según estos autores, la probabilidad de EPOC aumenta con la severidad de la pérdida de inserción y la función pulmonar parece disminuir a medida que la pérdida de inserción es mayor.

En un estudio epidemiológico longitudinal, realizado por Hayes C, y cols. ⁽²⁶⁴⁾ analizan si el riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica es mayor entre los individuos con un historial de periodontitis crónica. Para ello, hicieron el seguimiento de 1.118 individuos con dientes, médicamente sanos al inicio del estudio, y llegan a la conclusión de que 261 desarrollaron posteriormente EPOC. Así mismo, encontraron que el estado del hueso alveolar, al inicio del

estudio, fue un factor independiente de riesgo para la EPOC. Los resultados de este análisis indican, que el incremento de pérdida ósea se asocia con un mayor riesgo para la EPOC.

Se han comunicado asociaciones similares entre ambas enfermedades en estudios posteriores utilizando criterios más internacionales respecto al diagnóstico de EPOC usando múltiples índices biométricos ⁽²⁶⁵⁻²⁶⁷⁾.

En la publicación de Leuckfeld y cols. ⁽²⁶⁸⁾, se dice que la prevalencia de periodontitis en pacientes con EPOC, fue del 44%, mientras que en el grupo control del 7,3%. Los autores encontraron además, que la periodontitis marginal crónica es muy común en los pacientes con EPOC.

El estudio observacional llevado a cabo por Prasanna Surya J. ⁽²⁶⁶⁾ analiza la posible asociación entre la salud periodontal y la EPOC en dos grupos de pacientes; uno control y otro con EPOC, a los que se les realizó una evaluación de su estado periodontal llegando a la conclusión, de que el estado periodontal, se asocia con un mayor riesgo para la EPOC. No obstante, añaden, que la mala salud oral (periodontitis) por sí sola, no es responsable de la EPOC, sino que puede contribuir con otros factores concomitantes como el tabaquismo continuado, contaminantes ambientales, infecciones virales, alergias y / o factores genéticos, a promover la progresión y / o la exacerbación de la EPOC.

En un estudio de casos y controles de alrededor de 600 pacientes con y sin EPOC, Wang ⁽²⁶⁹⁾ y cols establecen que la relación entre la EPOC y la periodontitis refleja el comportamiento del enfermo en lo que se refiere a su salud oral. Llegan a esta conclusión al observar que los pacientes con EPOC, tenían peores indicadores de salud oral; este hecho, según estos autores, pone en entredicho la interpretación de los estudios anteriores al no haber sido contemplada, esta circunstancia, dentro de los factores de confusión en el análisis multivariante.

Se ha planteado la posibilidad de que la salud oral y la salud general del individuo sean conductuales y por tanto, que puedan influir en el fenotipo de la EPOC, haciendo que sus agudizaciones sean más frecuentes; de ahí, que se

sugieran estrategias de comportamiento por parte del enfermo para prevenir las exacerbaciones.

La evaluación de los resultados obtenidos tras el metanálisis realizado por Xian-Tao Zeng, y cols ⁽²⁷⁰⁾ sobre las publicaciones existentes hasta 2012, acerca de la posible asociación entre la PC y la EPOC, les llevan a concluir, que con las evidencias publicadas, la PC aumenta significativamente el riesgo de la EPOC, y que tal incremento, es probablemente, independiente de los factores de riesgo convencionales de la EPOC. Si bien, los mecanismos no están claros, la placa dental que contiene bacterias pueden ser responsables de la EPOC; por lo tanto, una buena atención al cepillado de los dientes y cuidados generales de higiene oral pueden reducir el riesgo de la EPOC.

Un estudio de cohorte de base poblacional a gran escala realizado por Shen TC y cols ⁽²⁷¹⁾ utilizando los datos obtenidos del Seguro Nacional de Salud de Taiwán, consistentes en 22.332 pacientes diagnosticados de EPOC entre el año 2000 a 2010 y seguidos hasta el final de 2011, concluye que los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de desarrollar periodontitis crónica que la población general y que el riesgo es proporcional al control de la EPOC. Además, los pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides tienen un mayor riesgo de desarrollar PC.

Existen múltiples estudios acerca de la influencia benéfica de la descontaminación del tracto digestivo para prevenir la infección pulmonar de los pacientes críticos utilizando un cóctel de antibióticos (polimixina, neomicina y vancomicina) o enjuagues de digluconato de clorhexidina al 0,12%. Yoneyama y cols. ⁽²⁷²⁾ y Abe y cols. ⁽²⁷³⁾ dicen haber demostrado que mejorar la higiene oral reduce la incidencia de neumonía entre los pacientes de riesgo, en personas débiles de edad avanzada y en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas ⁽²⁷⁴⁾.

A la luz de estos estudios, la acumulación de placa en los dientes o las dentaduras postizas y algunos patógenos periodontales, son la mayoría de las posibles causas; sin embargo, no se puede descartar la susceptibilidad personal. Estos resultados corroboran la sugerencia hecha por Michel JP y cols

⁽²⁷⁵⁾ y Limebackh ⁽²⁷⁶⁾ sobre que la mejora de la higiene oral podría reducir el riesgo de neumonía entre los pacientes críticos.

En un estudio longitudinal realizado por Silvana P y cols ⁽²⁷⁷⁾ hallan una asociación estadísticamente significativa entre el estado de salud oral y la evolución de la EPOC; de tal forma, que osciló entre el 12,4% para los individuos GOLD I, al 49,6% para los GOLD III / IV. Así mismo, refieren haber encontrado que individuos desdentados diagnosticados de EPOC, tenían una mayor incidencia y mayor riesgo de exacerbaciones que las personas que tenían dientes y buen estado de salud periodontal y esto, después de ser eliminados los factores de confusión. Las razones que invocan estos autores para explicar que el edentulismo es predictivo de eventos relacionados con la EPOC es que más del 97% de los participantes de su estudio, habían perdido todos sus dientes y eran portadores de prótesis dentales posiblemente contaminadas por bacterias, levaduras y hongos ⁽²⁷⁸⁾ que producen una respuesta inflamatoria de los tejidos orales.

Recientemente Peter KP y cols ⁽²⁷⁹⁾ en su estudio observacional de casos y controles llegan a la conclusión, de que no pueden establecer una relación causal entre las dos enfermedades, pero si una evidencia clara de que la severidad de la PC si se relaciona con el estado de salud pulmonar, hasta el punto de sugerir Ledić K y cols ⁽²⁸⁰⁾ que la periodontitis crónica puede ser un indicador de riesgo para la EPOC.

Siguiendo este criterio, se ha puesto en relación la profundidad de sondaje de las bolsas periodontales con la presencia de EPOC, hipertensión, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, endocrinopatías, alergias respiratorias, y la artritis reumatoide ⁽²⁸¹⁾.

Öztekin G y cols ⁽²⁸²⁾ basan su argumentación para explicar la asociación EPOC/PC en que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tienen un menor número de dientes y mayores niveles de mediadores inflamatorios, especialmente de PCR en el fluido crevicular (GVF).

En este mismo sentido Neeta Vijay Bhavsar y cols ⁽²⁸³⁾ en su estudio realizado con pacientes de EPOC hospitalizados en los que analizan diversos

parámetros de salud oral en comparación con los controles sanos, abogan por la posibilidad de que biomarcadores salivales específicos podrían tener importancia en el diagnóstico y tratamiento de ambas enfermedades y ponen como ejemplo la PCR elevada en la periodontitis de los pacientes con EPOC.

Otro aspecto de la cuestión es si la instrumentación de la PC afecta negativamente la evolución de enfermos con EPOC. En este sentido, Brooke E. y cols ⁽²⁸⁴⁾ realizaron un estudio aleatorizado en tres grupos de pacientes con EPOC, a uno se le sometió a raspado y alisado radicular, a otro se le efectuó detartraje con ultrasonidos y un tercer grupo de control y llegaron a la conclusión de que ninguna de las técnicas empleadas afectaron a la calidad de vida de los pacientes ni se registraron efectos adversos.

Sin embargo los fármacos utilizados en el tratamiento de los pacientes con EPOC pueden tener profundas implicaciones en la salud oral, como la boca seca o la candidiasis oral. ⁽²⁸⁵⁾.

Se ha relacionado la asociación de los niveles de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] con la salud periodontal y la EPOC. Zhou X y cols. ⁽²⁸⁶⁾ realizaron un estudio de casos y controles sobre 193 pacientes con EPOC y 181 controles en el que analizaron el estado de salud periodontal, la función pulmonar y los niveles en suero de 25 (OH) D y obtuvieron como resultado que la media de las concentraciones en suero de 25 (OH) D fueron significativamente menores en los pacientes con EPOC que en los controles (32,1 frente a 35,8 nmol / l, $p = 0,002$); que dichas concentraciones se correlacionaron positivamente con la función pulmonar entre los no fumadores y una correlación negativa con el índice de placa (PLI) entre los ex fumadores. Tras ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal, y el tabaquismo, los índices periodontales (número de dientes remanentes entre todos los grupos, la profundidad de sondaje, el nivel de inserción clínica, índice de sangrado, índice de placa y la pérdida de hueso alveolar), se asociaron significativamente con las concentraciones en suero de 25 (OH) D en el grupo con EPOC. Las concentraciones bajas de 25 (OH) D se asociaron significativamente con un mayor riesgo de EPOC entre los ex fumadores (ratio 4,11; Intervalo de confianza del 95% 1,47-11,5, $p = 0,007$) tras ajustar índices periodontales y otras variables.

Lo anteriormente dicho, les permite afirmar, que las concentraciones en suero mayores de 25 (OH) D se asociaron significativamente con mala salud periodontal y un mayor riesgo de EPOC.

La hipótesis del desequilibrio proteinasa / anti-proteinasa, ampliamente aceptado como un componente de la fisiopatología de la EPOC se ha aplicado también a la PC.

Como se ha indicado anteriormente, hay muchos datos que apoyan la hipótesis aludida achacando que es un proceso clave en la fisiopatología de la EPOC que conduce a la destrucción del tejido pulmonar. La base de esta hipótesis surgió en la década de 1960, cuando se observó que los pacientes con deficiencia de α_1 antitripsina (ATT) eran específicamente susceptibles al desarrollo temprano de un enfisema y que éste era desproporcionado con respecto al hábito tabáquico. Posteriormente, se demostró que esta enzima es fundamental para inhibir la elastasa presente en los neutrófilos, un degradador potente de elastina, colágeno y laminina.

En la década de 1970, Janoff A y cols ⁽²⁸⁷⁾ instilando esta proteinasa en los pulmones de los animales experimentales reprodujeron un enfisema. Posteriormente, Fujita J y cols. ⁽²⁸⁸⁾ en apoyo de este mecanismo fisiopatológico, analizaron el líquido del lavado broncoalveolar de pacientes con EPOC y demostraron el desequilibrio existente entre la elastasa y anti-elastasa correlacionándolo con el grado de enfisema. Seguidamente Donnelly LE y Barnes PJ ⁽²⁸⁹⁾ estudiando muestras de tejido pulmonar de pacientes enfisematosos visualizaron la existencia de elastasa en el intersticio pulmonar en relación con las fibras intersticiales, y pusieron en relación la cantidad de elastasa con la gravedad de la patológica.

Trabajos posteriores han demostrado que hay otras enzimas proteolíticas implicadas en el proceso tales como: proteinasa 3 y la catepsina G de los neutrófilos ⁽²⁹⁰⁾ y las metaloproteinasas de la matriz (MMP) liberadas también por los neutrófilos y otras células inflamatorias como es el caso de los macrófagos. Es probable, que todas estas proteinasas interactúen en una cascada proteolítica e inflamatoria, lo que requiere una cuidadosa

caracterización para identificar los principales impulsores de la destrucción del tejido ⁽²⁹¹⁾.

Aunque el desequilibrio proteínasa / antiproteínasa está menos estudiado en la periodontitis crónica, tiene sentido considerar este proceso en una enfermedad en la que la pérdida de colágeno es patognomónico y por tanto, parece evidente, que juegue un papel clave en el desarrollo de la enfermedad.

Los primeros estudios que se ocuparon del tema, se centraron en analizar el fluido crevicular en pacientes con inflamación crónica de sus encías, obteniendo una concentración de colagenasa de neutrófilos y elastasa siete veces superior a lo normal ⁽²⁹²⁾. Estos descubrimientos dieron pie a seguir los pasos de la investigación en la EPOC y así se analizó el comportamiento de la α_1 antitripsina ⁽²⁹³⁾ pudiéndose observar, que en el caso de la PC estaba aumentada ⁽²⁹⁴⁾. Era lógico suponer, que un proceso de este tipo, se amplifique en pacientes con deficiencia de AAT. De hecho, en un estudio inicial, se encontró que la profundidad de las bolsas periodontales eran más prevalentes, en un grupo de pacientes con déficit de AAT en comparación, con los controles sanos; si bien, no se halló diferencias en la pérdida de inserción ⁽²⁹⁵⁾. Sin embargo, un estudio más reciente no ha podido ratificar estos hallazgos ⁽²⁹⁶⁾.

Admitiendo tal incremento de la AAT, se ha especulado que podría estar inactivado en la periodontitis ⁽²⁹⁷⁾ lo que lleva a un desequilibrio funcional y por lo tanto continúa la actividad enzimática. Otros ensayos mostraron, posteriormente, que la inactivación de AAT, fue significativamente mayor en el fluido crevicular de pacientes con periodontitis aunque el mecanismo que subyace es desconocido ⁽²⁹⁸⁾. Igual que en la EPOC, se han estudiado las posibles interacciones con otros inhibidores de enzimas en la periodontitis ⁽²⁹⁹⁾.

Está bastante claro que metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) juegan un importante papel en la destrucción del tejido periodontal ^(300,301). Los patógenos microbianos de la placa dental son capaces de estimular la liberación de MMP y como consecuencia de ello, la destrucción del tejido de soporte ⁽³⁰²⁾. En general las MMPs pueden degradar casi todos los

componentes de la matriz extracelular y pueden ser activadoras de citocinas, quimocinas, factores de crecimiento e inmunomoduladores ^(303,304).

La elastasa de los neutrófilos y sus inhibidores, que son marcadores de inflamación sistémica, puede considerarse que juegan un papel importante en el desarrollo de la EPOC, ya que se traduce en un daño tisular extenso y un mal funcionamiento de las vías respiratorias. Vernooy y cols. ⁽³⁰⁵⁾ informaron que la MMP-8 y MMP-9 aumentaron significativamente en el grupo EPOC, mientras que la MMP-2, MMP-13 se mantuvo por debajo del límite de detección de los ensayos. Así mismo, observaron una correlación positiva entre MMP-8, MMP-9 en el esputo y el grado de limitación del flujo de aire.

Los neutrófilos, como célula inflamatoria, se encuentran en mayor número en la EPOC y en la PC ⁽³⁰⁶⁾. Los neutrófilos aislados de pacientes con EPOC, tienen un mayor potencial destructivo ⁽³⁰⁷⁾, una mayor adhesión espontánea a las células epiteliales de bajo flujo ⁽³⁰⁸⁾, y su dinámica migratoria es diferente y más tortuosa que en los controles ⁽³⁰⁹⁾, lo que puede explicar su potencia destructiva. Estudios realizados con tejido bronquial de pacientes con EPOC, han demostrado que contiene un aumento del número de neutrófilos ⁽³¹⁰⁾, al igual que en las secreciones de las vías respiratorias de los pacientes con bronquitis crónica ⁽³¹¹⁾. Sin embargo, la tomografía con emisión de positrones ha demostrado que los neutrófilos activados se localizan en áreas de enfisema ⁽³¹²⁾, y la cantidad de elastasa de neutrófilos presente en los tejidos del pulmón se correlaciona con la gravedad del enfisema ⁽³¹³⁾. Esto sugiere el papel central que juegan los neutrófilos, al menos, en el fenotipo de EPOC con enfisema.

Con respecto a la PC, en la actualidad no existe una información precisa, si bien, se ha informado la presencia de los mismos en la gingivitis ⁽³¹⁴⁾, y está siendo investigado el papel que juegan en la fisiopatología de la periodontitis crónica ⁽³¹⁵⁾, así como en la EPOC ⁽²⁸⁹⁾, con el fin de comprobar si comparten una vía fisiopatológica común. En todo caso, el reclutamiento y activación de neutrófilos por parte del pulmón y del surco gingival hace que éstos liberen proteinasas y radicales de oxígeno,

responsables del daño tisular y de inflamación característica de ambas enfermedades ⁽³¹⁶⁾.

El nivel de TIMP-1 en los pacientes con infección bronquial crónica está correlacionado, según apuntan Vignola AM y cols. ⁽³¹⁶⁾, Culpitt SV y cols. ⁽³¹⁷⁾, con la disminución de la función pulmonar. Russell y cols. ⁽³¹⁸⁾, informaron que los macrófagos alveolares de los no fumadores liberan más TIMP-1 que las células de los sujetos fumadores y personas con EPOC.

Existen estudios que ponen en relación la influencia genética en la asociación entre EPOC y los niveles de MMP-8 y MMP-9 ⁽³¹⁹⁾.

La proteína C reactiva y los niveles de MMP-9 se han relacionado con la disminución de la FEV1 en los pacientes con EPOC ⁽³²⁰⁾. de Torres y cols. ⁽³²¹⁾ informaron que en los pacientes con EPOC, hubo diferencias de género en los niveles circulantes de marcadores biológicos así como en la asociación entre el nivel del biomarcador y la clínica.

A pesar de la alta prevalencia de PC que parece existir en pacientes con EPOC grave, no hay suficiente información acerca del comportamiento de los marcadores inflamatorios en relación con el estado de salud periodontal en pacientes con EPOC leve. En este sentido, Yildirim. E y cols. ⁽³²²⁾ se plantearon el objetivo de evaluar los niveles de MMP-8, MMP-13, y TIMP-1 en saliva y en el suero de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica comparándolos con un grupo control no-EPOC mediante inmunofluorescencia y ELISA, llegando a afirmar que si bien la MMP-8 tiende a aumentar en el EPOC leve, sus hallazgos clínicos y bioquímicos periodontales no proporcionan suficiente evidencia como para afirmar que exista interacción entre la EPOC y la PC; por lo que sugieren, estudios a mayor escala y distinto grado de evolución de dichas enfermedades. Por otro lado, la FEV1 y FVC (L) del grupo EPOC, se correlacionaron positivamente con los niveles en suero de MMP-8, por lo que los autores deducen que la MMP-8 y el aumento en suero de MMP-8/TIMP-1, y no los niveles de TIMP-1 o MMP-13, en el grupo EPOC sugerirían que la EPOC puede tener un efecto sistémico sobre la MMP-8.

Está bastante claro, por tanto, que la inflamación aumenta con el incremento de la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo

que puede significar que las proteinasas, pueden intervenir como corresponsables de la patogénesis de la EPOC.

En general, las MMP, como afirma Turino GM ⁽²³²³⁾ merecen una intensa investigación in vivo, en los pacientes con EPOC en el futuro, lo que parece ser esencial para desarrollar terapias significativas para esta enfermedad.

El pulmón, habida cuenta su gran superficie, está expuesto a radicales libres y ROS, contenidos en el humo del tabaco y la contaminación del aire ⁽³²⁴⁾ y por tanto, sus células están expuestas a un gran estrés oxidativo ⁽³²⁵⁾. Pero además, estas fuentes exógenas, activan las células inflamatorias generadoras de radicales libres de oxígeno (ROS) en respuesta tanto a las agresiones ambientales, como frente a las bacterias y sus productos ⁽³²⁶⁾. Esto ha hecho que haya sido estudiado con atención tanto en la EPOC como en la PC.

Además de jugar su papel en la destrucción bacteriana, ROS puede dañar los tejidos del huésped de varias maneras: haciéndolos más susceptibles a la degradación proteolítica o amplificando el proceso inflamatorio, induciendo la generación de citocinas e incluyendo la per oxidación lipídica ⁽³²⁷⁾, lo que lleva a la degradación de los lípidos de la membrana celular y la lesión directa del ADN ^(328,329). Por otro lado, los radicales libres pueden dar lugar a la expresión de moléculas de adhesión y por ende de células inflamatorias. Para evitar esos daños en los tejidos del huésped, la acción de los oxidantes es contrarrestada por los antioxidantes que facilitan la reparación de tejidos.

El estrés oxidativo es una característica tanto de la EPOC como de la PC y está implicado en su fisiopatología. En la EPOC, el hábito tabáquico está asociado con altos niveles de peróxido de hidrógeno en el aliento exhalado condensado, producidos por neutrófilos, lo que sugiere que estas células son una fuente importante del oxidante ⁽³³⁰⁾. Así mismo, se han detectado aumentos estadísticamente significativos de 8-hidroxil-2 'desoxiguanosina, que es un marcador de daño del ADN, producido por estrés oxidativo, en comparación con los fumadores sin EPOC y controles sanos ⁽³³¹⁾. Se ha detectado además que los productos de la per oxidación de lípidos son más altos en los pacientes

con EPOC ^(332, 333) y que se asocia con polimorfismos del gen de la superóxido dismutasa 3, ⁽³³⁴⁾.

También hay evidencia de hallarse neutrófilos hiperactivos y reactivos en La PC. En formas agresivas de periodontitis, se han evidenciado que los neutrófilos periféricos producen mayores cantidades de ROS después de su exposición a factores quimiotácticos ⁽³³⁵⁾. De hecho, Matthews JB y cols comprobaron cómo los neutrófilos no estimulados en la periodontitis crónica, producían espontáneamente mayor cantidad de ROS, ⁽³³⁶⁾. Este mismo hecho ha sido reproducido mediante la estimulación con un patógeno periodontal conocido, como es el *Fusobacterium nucleatum*, en comparación con células de controles apropiados.

En lo que respecta al desequilibrio oxi-redox del fluido crevicular en la PC, parece deberse a que los niveles locales de antioxidantes, como el glutatión son anormalmente bajos ⁽³³⁷⁾.

En este último año Terashima T y cols ⁽³³⁸⁾ desarrollaron la hipótesis de que los pacientes con EPOC tienen peor salud periodontal y lo relacionan con un mal estado nutricional.

Por otro lado Cristiano Henke y cols ⁽³³⁹⁾ en un estudio en el que evaluaron la posible asociación entre la salud dental y medidas espirométricas en una población general de la vida real, llegan a la conclusión de que al menos fenomenológicamente, la relación entre la función pulmonar y la salud dental es débil, en comparación con las necesidades de predicciones relevantes en los individuos.

Por último Zhou X1, Han J, Liu Z, Canción Y, Z Wang, Z. Sun, ⁽³⁴⁰⁾ al evaluar los efectos directos de la terapia periodontal en pacientes paráliticos cerebrales con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y periodontitis crónica, sugieren que puede mejorar la función pulmonar y disminuir la frecuencia de las exacerbaciones de la EPOC.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO:

1. La Periodontitis crónica (PC) está asociada a la gravedad de la EPOC y a la tasa de exacerbaciones moderadas o graves.

2. La presencia y la gravedad de la PC en los pacientes con EPOC conllevan una mayor gravedad de la EPOC.

3. La presencia y la gravedad de la PC en los pacientes con EPOC se relaciona con una mayor frecuencia de reingresos en los 180 días siguientes.

2.2 OBJETIVOS:

1. Evaluar la prevalencia de PC en pacientes diagnosticados de EPOC.

2. Analizar la relación entre la presencia y gravedad de la PC y la gravedad de la EPOC, controlando potenciales factores de confusión como el tabaquismo, el nivel sociocultural o la edad, entre otros.

3. Analizar la relación entre la presencia y gravedad de la PC y la tasa de exacerbaciones previas.

4. Estudiar si la PC es un factor de riesgo independiente de reingreso por exacerbación de EPOC en los 180 días siguientes.

3. MATERIAL Y METODOS

3. MATERIAL Y METODOS

3.1 Pacientes

A). Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes con diagnóstico de EPOC valorados en las consultas externas hospitalarias del servicio de Neumología del Hospital Universitario Central de Asturias que presentaban al menos 10 dientes naturales o implanto-soportados y aceptaron su participación en el estudio. El reclutamiento se prolongó durante un año, entre marzo de 2015 y marzo de 2016

Tras la aprobación del comité institucional y ético, se solicitó el consentimiento por escrito de los pacientes.

B). Durante la entrevista inicial y a través de la historia clínica de los pacientes se recogieron los siguientes datos: filiación, función respiratoria, historia previa de exacerbaciones que hayan requerido ingreso hospitalario o visitas a los servicios de urgencias, sintomatología medida mediante el test de valoración de la EPOC (CAT), tabaquismo, nivel educativo, estadio funcional medido mediante la escala de Barthel, e higiene dental. (Anexo nº 1)

C) Los pacientes incluidos fueron sometidos a una exploración de la cavidad oral completa en la Sección de Periodoncia de la Clínica Universitaria de Odontología de la Universidad de Oviedo, realizada por el mismo periodoncista. Durante esta exploración se recogieron datos indicadores de la severidad de la PC

D). Durante la exploración periodontal, se recogieron los datos relacionados con las variables consideradas indicadores de la severidad de la PC (Anexos nº 2).

F). Se realizó el seguimiento de los pacientes mediante una llamada telefónica a los 6 meses de su inclusión en el estudio, recogiendo el número de exacerbaciones sufridas en ese periodo que hubiesen requerido ingreso hospitalario y/o valoración en un servicio de urgencias.

3.1.1 Criterios de inclusión:

1. Atención en la consulta hospitalaria del servicio de Neumología del Hospital Universitario Central de Asturias durante el periodo del estudio.
2. Diagnóstico confirmado de EPOC previo o en el momento de su inclusión en el estudio.
3. Presencia de al menos 10 dientes naturales o o implanto-soportados.
4. Aceptación de su inclusión en el estudio y firma del consentimiento informado.

3.1.2 Criterios de exclusión:

1. Gravedad del cuadro actual o enfermedades concomitantes que impida la realización de una exploración completa de la cavidad oral.
2. Incapacidad para la comprensión de los requerimientos del estudio durante el periodo de estudio actual.
3. Imposibilidad para la realización del seguimiento descrito.

3.2. Determinaciones analíticas y pruebas funcionales

Ver anexo nº 1

3.3. Exploración periodontal

Ver anexo nº 2

Ver anexo nº 3

3.4 Procesamiento de los datos y análisis estadístico

3.4.1 Variables

Las variables recogidas en el estudio pueden ser divididas en tres grupos:

3.4.1.1 Variables generales

- **Sexo y Edad**
- **Tabaquismo:** Expresado como “esfumador” o “tabaquismo activo”.
- **Escala de Barthel:** Recogida mediante un cuestionario estandarizado (Anexo nº 4).
- **Nivel educativo:** Expresado como “estudios primarios”, “estudios secundarios” o “estudios superiores”.

3.4.1.2 Variables relacionadas con la EPOC

- **FEV1 (ml):** Valor absoluto en mililitros del Volumen espirado en el primer segundo.
- **FEV1 (%):** Porcentaje sobre los valores teóricos propuestos por la SEPAR para adultos.
- **CAT:** Test de valoración de la EPOC, recogido mediante un cuestionario estandarizado (Anexo nº 5).
- **Exacerbaciones previas:** Se recogió el número de exacerbaciones que hubiesen requerido ingreso hospitalario o atención los servicios de urgencias. Se consideró que un paciente había sido “**exacerbador frecuente**” si había sufrido dos o más de estas exacerbaciones en el año previo.
- **Grupo GOLD:** Se clasificó la gravedad de la EPOC según los grupos de riesgo propuestos por la estrategia GOLD 2010.

- **Exacerbaciones durante el seguimiento:** Se recogió el número de exacerbaciones que hubiesen requerido ingreso hospitalario o atención los servicios de urgencias durante los 180 días siguientes a la inclusión de los pacientes en el estudio.

3.4.1.3 Variables relacionadas con la PC

- **Número de dientes** naturales o implanto-soportados.
- **PI:** la pérdida de inserción clínica.
- **PS:** profundidad de sondaje.
- **BI:** Índice de hemorragia.
- **VPI:** Índice de placa visible.
- **Pérdida ósea:** Media medida en una radiografía panorámica.
- **Gravedad de la Periodontitis Crónica:** Se consideró severa cuando dos o más zonas interproximales de diferentes dientes, presentaban una PI ≥ 5 mm; moderada si presentaban una PI $\geq 3-4$ mm; y leve o inexistente si la PI era menos de 3mm.
- **Extensión de la Periodontitis Crónica:** Considerada como localizada cuando afectaba a menos del 30% de los dientes presentes en la boca, y generalizada cuando supere esa cifra.
- **Nº Bolsas >5mm con sangrado y % Bolsas >5mm con sangrado.**
- **Frecuencia de cepillado:** Número de cepillados al día expresado por los pacientes.
- **Percepción de sangrado:** Frecuencia en la aparición de sangrado gingival observado por los paciente. Expresado como “no”, “a veces” o “sí”.

3.4.2 Procesamiento de las variables

Las variables no cuantitativas (las cualitativas y las ordinales) han sido transformadas en valores cuantitativos, para su procesamiento estadístico

Así, en las variables cualitativas dicotómicas “no-sí”, ha sido convertida la modalidad, categoría o clase “no” en “0”, y “sí” en “1”. Los valores de las modalidades de las variables ordinales han sido convertidos en los valores numéricos naturales, a partir del “1”.

Así, nuestros valores transformados han sido:

- **Exacerbador frecuente:** No = 0 y Sí = 1 Frecuencia en la aparición de sangrado gingival observado por los paciente. Expresado como “no”, “a veces” o “si
- **GOLD:** A = 1, B =2, C = 3 y D = 4.
- **Tabaquismo:** Exfumador = 1 y Fumador activo = 2 (hemos reservado el 0 para la valoración del no fumador, que no hay en nuestra muestra).
- Hemos prescindido de la variable **Pérdida ósea**, pues la información que aporta es casi nula (todos los casos, salvo 2 leves, son moderados).
- **Gravedad de la Periodontitis Crónica** A la variable periodontitis Crónica (PC) le hemos dado los valores: No = 0, Leve = 1 (por lo tanto, los casos “No-Leve los hemos sustituido por el valor numérico 0,5), Moderado = 2 y Grave = 3.
- **Percepción de sangrado:** No = 0, A veces = 1 y Sí = 2.

3.4.3 Análisis estadístico

1. Análisis descriptivo de cada una de las variables recogidas.
2. Análisis de la asociación entre la gravedad de la PC (no-leve, moderada, o severa) y el número de exacerbaciones en el año previo (Exacerbador frecuente si-no)
3. Análisis de la asociación entre la gravedad de la PC (no-leve, moderada, o severa) y tasa de exacerbaciones, eliminando posibles factores de confusión (edad, tabaquismo, nivel educativo, escala de Barthel), mediante una regresión logística multinomial.

4. Análisis de la asociación entre la gravedad de la PC (no-leve, moderada, severa) y de la EPOC (GOLD) eliminando posibles factores de confusión (edad, tabaquismo, nivel educativo, escala de Barthel) mediante una regresión logística multinomial.

5. Análisis de la asociación entre la gravedad de la PC (no-leve, moderada, severa) y el número de exacerbaciones durante el seguimiento. Además se analizará la asociación entre cada una de las variables recogidas en la exploración periodontal (PS, PI, BI, número >5mm con sangrado y % de bolsas >5mm con sangrado) y el número de exacerbaciones durante el seguimiento.

3.5 Búsqueda bibliográfica

Búsqueda en Pub Med utilizando los términos "EPOC", "enfisema" "exacerbaciones", "periodontitis" y PC, así como "epidemiología". Se limitaron en general a los últimos 10 años, pero no fueron excluidas publicaciones significativas anteriores

También se incluyeron los artículos identificados en las referencias citadas en los artículos consultados.

3.6 Protección de los datos de los participantes

Este estudio se ha ceñido estrictamente a la Declaración de Helsinki y a las leyes vigentes sobre protección de datos, Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal y de Protección de los Derechos de los Pacientes (15/1999), Ley Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica (15/2002), así como la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

3.7 Limitaciones del estudio

La primera limitación obvia es el **reducido número de pacientes**, que conlleva el hecho de que este estudio deba ser considerado exploratorio y no confirmatorio. No obstante, el número de pacientes ha sido suficiente para obtener conclusiones válidas (en un sentido o en otro) sobre los objetivos principales propuestos.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Durante el periodo de reclutamiento se incluyeron **35 pacientes** en el estudio, de los cuales el 100% completaron el seguimiento.

4.1 Análisis descriptivo

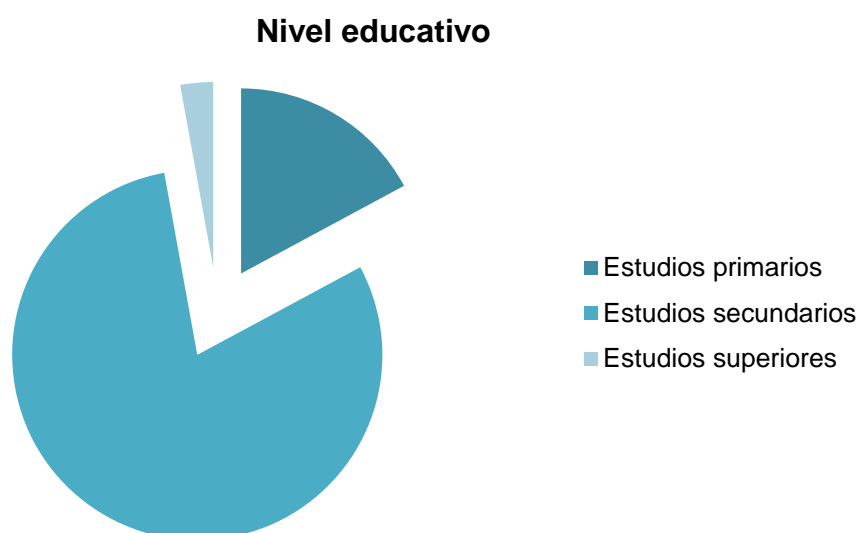
4.1.1 Variables generales

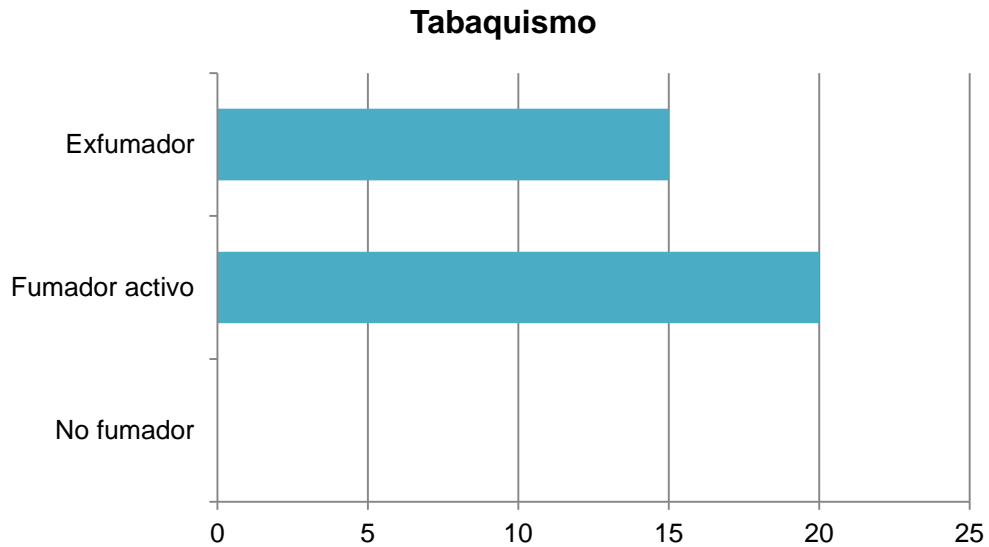
La **edad media** de los pacientes reclutados fue de 62 años (Desviación Estándar 8,4). 22 de ellos pacientes eran **hombres** (63%) y 13 **mujeres** (37%).

Los pacientes mostraron un alto grado de independencia funcional con una puntuación media en la **escala de Barthel** de 91,6 (DE 6,5).

La mayoría de los pacientes, 28 (80%), había cursado hasta **estudios secundarios**. 6 (17%) lo habían hecho hasta **estudios primarios** y 1 paciente (3%) tenía **estudios superiores**.

El 100% de los pacientes presentaban historia previa de **tabaquismo**, siendo 20 (57%) de ellos fumadores activos y 15 (43%) exfumadores.





4.1.2 Variables relacionadas con la EPOC

La media del FEV1 recogido en el estudio funcional de los pacientes fue de 1597ml (DE 548), lo que supone una media del porcentaje sobre el teórico del 56 % (DE 17 %).

Los pacientes mostraron un elevado nivel de síntomas, con una puntuación media en el CAT de 14 (DE 6,6), presentando la mitad de ellos una puntuación de al menos 13.

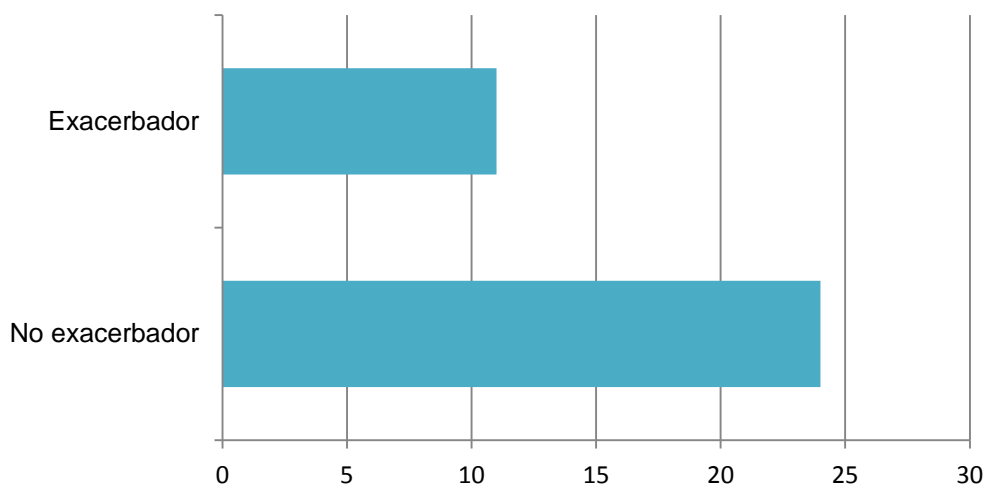
11 de los pacientes (31%) fueron clasificados como exacerbadores frecuentes al haber sufrido dos o más de estas exacerbaciones en el año previo.

Con estos datos se clasificó a los pacientes según los grupos de riesgo propuestos por la estrategia GOLD 2010: 6 (17%) se clasificaron como grupo A, otros 6 (17%) como grupo B, 4 (11%) como grupo C, y 19 (54%) como grupo D.

Clasificación GOLD



Exacerbaciones previas



Como se puede comprobar los pacientes presentaban en su mayoría un grado de obstrucción al flujo aéreo al menos moderada y un elevado nivel de síntomas. Cerca de un tercio se trataban de exacerbadores frecuentes. Así, como resultado de estos datos, los pacientes fueron clasificados en su mayor parte en el grupo D de la clasificación GOLD.

Durante los 6 meses siguientes a su inclusión en el estudio 11 pacientes (31%) sufrieron una exacerbación aguda de EPOC que precisó al menos de atención en los servicios de urgencias. En 3 de los casos (9% del total de

pacientes) precisaron de ingreso hospitalario. Sólo 2 de los pacientes (6%) presentaron 2 o más **exacerbaciones durante el seguimiento**.

4.1.3 Variables relacionadas con la PC

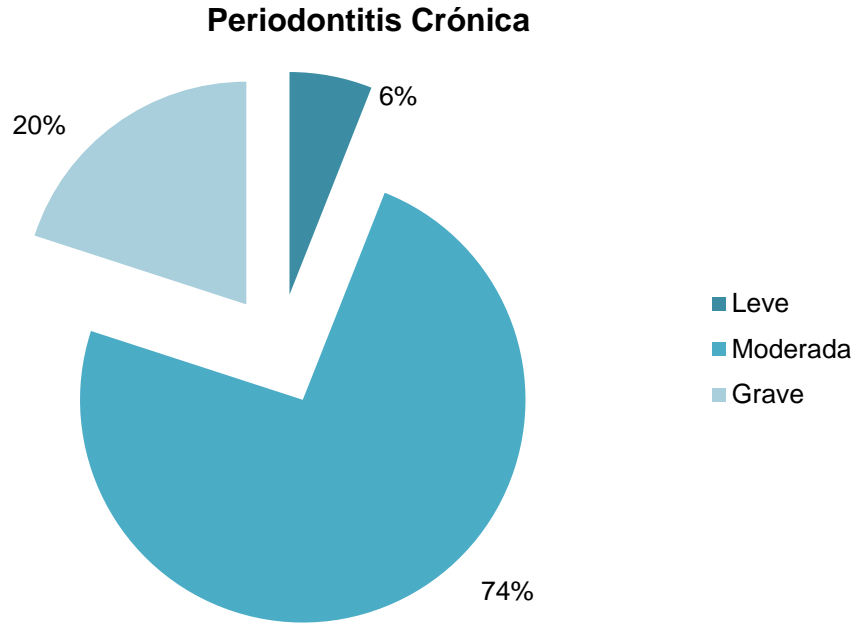
Los pacientes presentaron una media de 19 (DE 5) **dientes** durante la exploración periodontal. 11 de ellos (31%) declararon se **cepillarse** los dientes 1 vez al día, 16 (46%) dos veces, y 8 (23%) tres veces al día.

Al ser consultados sobre la **percepción de sangrado** gingival, 18 (51 %) declararon no haberlo percibido nunca, 14 (40 %) en alguna ocasión aislada y 3 (9%) con frecuencia.

Las variables recogidas durante la exploración periodontal se exponen a continuación:

- **Pérdida de inserción:** Media 5mm (DE 1mm)
- **Profundidad de sondaje:** Media 5mm (DE 0,4mm)
- **Índice de sangrado:** Media 55% (DE22%)
- **Índice de placa:** Media 49% (DE 18%)
- **Bolsas mayores de 5 mm con sangrado:** Media 5 (DE 9)
- **Porcentaje de bolsas mayores de 5 mm con sangrado:** Media 18 % (DE 48 %)

Todos los pacientes presentaban algún grado de Periodontitis Crónica. Según los parámetros expuestos anteriormente se clasificó la gravedad de esta afectación de la manera siguiente: 2 (6%) leve, 26 (74%) moderada, y 7 grave (20%). En los 35 pacientes (100%) se objetivó una extensión generalizada de la PC, y la inmensa mayoría de ellos, 33 (94%), presentaban una pérdida ósea moderada.



El conjunto de las variables cuantitativas recogidas en el estudio se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Variables cualitativas

Variable	Media (DE)
Edad	62 (8,4)
Escala de Barthel	91,6 (6,5)
FEV1(ml)	1597 (548)
FEV1 (%)	56 (17)
CAT	14 (6,6)
Número de dientes	19 (5)
PI	5 (1)
PS	5 (0,4)
BI	55 (22)
Índice de placa	49 (18)
Bolsas > 5 mm con sangrado	5 (9)
Bolsas > 5 mm con sangrado (%)	18 (48)

4.2 Análisis de componentes principales

Dada la dificultad para recopilar una muestra suficientemente extensa, no ha sido posible la estrategia metodológica de dividirla aleatoriamente en dos submuestras (una para explorar e inducir-abducir conclusiones hipotéticas, y otra para contrastarlas y, en su caso, confirmarlas).

El nivel de significación estadística requerido para evitar asumir relaciones debidas a la casualidad, dada la cantidad de variables expuestas, precisaría una muestra de pacientes superior a la recogida en este estudio.

Por estos motivos el análisis estadístico anteriormente expuesto ha debido ser replanteado con el fin de obtener unas conclusiones válidas sobre las que plantear futuros estudios.

La estrategia empleada ha consistido en realizar sendos **análisis de componentes principales**. De este modo, mediante la técnica llamada *rotación varimax*, que ayuda a maximizar las diferencias de valores, se puede descomponer y reordenar la totalidad de la variabilidad acumulada entre las variables relacionadas con la EPOC, y entre las variables relacionadas con la PC, para sustituir dichas variables originales por un número menor de otras variables “artificiales. De esta forma, han sintetizado unas variables estrictamente independientes entre sí, llamadas **componentes principales**, que son composiciones lineales de los valores de las variables originales.

Una vez observado el porcentaje de la variabilidad original conservado (que las aplicaciones estadísticas indican directamente), se ha considerado aceptable una reducción importante del número de variables, lo que aporta mayor seguridad a los hallazgos.

Así lo hemos hecho, antes de realizar la regresión logística planificada originalmente.

La aplicación estadística utilizada ha sido SPSS Statistics, en su versión 24.0.

4.2.1 Variables relacionadas con la EPOC

Al realizar un análisis de componentes principales entre las variables relacionadas con la EPOC (con rotación varimax y ordenamiento de los coeficientes de correlación entre las variables y los componentes), se aprecia que el 86,7 de la variabilidad se explica con dos componentes:

1). Una formada por las variables FEV1ml y FEV1% (y medianamente correlacionada inversamente con el GOLD: a medida que se avanza en el grado, de A a D, el valor del FEV1 es menor),

2). Otra, formada por el CAT (que no tiene relación con el FEV1) y el GOLD, que varían paralelamente entre sí.

Los resultados de este análisis se muestran en las siguientes tablas:

Tabla 2. Variabilidad en común

Variable	Inicial	Extracción
FEV1 (ml)	1,000	0,893
FEV1 (%)	1,000	0,884
CAT	1,000	0,866
GOLD	1,000	0,821

Tabla 3. Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de rotación de cargas al cuadrado		
	Total	%varianza	% acumulado	Total	%varianza	%acumulado
1	2,359	58,972	58,972	1,794	44,856	44,858
2	1,105	27,632	86,604	1,670	41,748	86,604
3	0,343	8,583	95,187			
4	0,193	4,813	100,000			

Los autovalores o valores propios asociados (eigenvalue) indican la parte del total de variabilidad (en este caso, 4, considerando que cada variable inicial aporta una variabilidad de 1) que corresponde a cada componente.

Los componentes 3 y 4 tienen un eigenvalue menor de 1 (mucho menor), o sea, que aportan mucha menos información que las variables originales. Por tanto, prescindimos de ellas.

Con los componentes 1 y 2 acumulamos la explicación del 86,604 de la variabilidad total de las cuatro variables. Objetivándose con la técnica de rotación varimax, que el 44,858 corresponde al primer componente y el 41,748, al segundo. La composición de los componentes se muestra en la tabla 3.

Tabla 4. Matriz de componentes rotado

Variables incluidas en:	Componente 1	Componente 2
FEV1 (ml)	0,945	0,027
FEV1 (%)	0,852	0,398
CAT	0,028	0,930
GOLD	-0,419	0,804

Las variables se ordenan de arriba abajo según el coeficiente que las correlaciona con el componente o variable “artificial” generada por el análisis. Se salta de componente cuando ese coeficiente es mayor en el componente siguiente.

El componente 1 es una variable “sintética” que se correlaciona muy fuertemente con las variables FEV1ml y FEV1% (su coeficiente de correlación es de 0,945 y 0,852 respectivamente, sobre un máximo de 1). En esa componente, el CAT no tiene casi influencia (coeficiente de correlación: 0,028) y la GOLD, media-baja, y negativa (o sea, el aumento de la categoría GOLD se corresponde con una disminución del FEV1ml y FEV1%, lo que significa que el componente 1 tienen tanto mayor valor cuanto más grave sea su EPOC). En el componente 2, cuyas variables constituyentes importantes son el CAT y la GOLD (con un coeficiente de correlación con el componente de 0,930 y 0,804 respectivamente, que son muy altos).

En resumen, podemos estudiar las relaciones del EPOC con las variables independientes usando solamente dos indicadores de aquélla: El componente 1 y el componente 2, si queremos calcular sus valores, o, puesto que se correlacionan muy bien con el FEV1 y con el CAT, ceñirnos a estas dos variables.

4.2.2 Variables relacionadas con la PC

Al realizar un análisis de componentes principales entre las variables con la PC (con rotación varimax y ordenamiento de los coeficientes de correlación entre las variables y los componentes), se aprecia que el 65 % de la variabilidad se explica con tres componentes:

1). Un formado por variables relacionadas con la actividad actual de la PC: Profundidad de sondaje, bolsas sangrantes de más de 5 mm y porcentaje de bolsas sangrantes de más de 5 mm.

2). Otra, formada por un grupo relacionado con el estado de afectación periodontal: Número de dientes (con coef. Inverso), percepción de sangrado (también con coeficiente inverso), pérdida de inserción y gravedad de la PC.

3). Finalmente, otro formado por variables relacionadas inversamente con la higiene dental: Frecuencia de cepillado (con coeficiente negativo), índice de placa, índice de sangrado.

Los resultados de este análisis se muestran en las siguientes tablas:

Tabla 5. Variabilidad en común

Variable	Inicial	Extracción
Número de dientes	1,000	0,625
Percepción de sangrado	1,000	0,575
Bolsas >5 mm sangrantes	1,000	0,440
Bolsas >5 mm (%)	0,000	0,850
Frecuencia de cepillado	1,000	0,584
Índice de placa	1,000	0,731
Diagnóstico EP	1,000	0,396
Índice de sangrado	1,000	0,608
Profundidad de sondaje	1,000	0,906
Pérdida de inserción	1,000	0,757

Tabla 6. Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de rotación de cargas al cuadrado		
	Total	% varianza	% acumulado	Total	% varianza	% acumulado
1	3,134	31,338	31,338	3,041	30,413	30,413
2	1,966	19,657	50,995	1,990	19,904	50,317
3	1,372	13,716	64,711	1,439	14,394	64,711
4	0,876	8,758	73,470			
4	0,726	7,276	80,745			
5	0,615	06,149	86,895			
6	0,600	5,997	92,892			
7	0,490	4,901	97,792			
8	0,169	1,686	99,470			
9	0,52	0,522	100,000			

Como se puede observar, sólo tres componentes ofrecen más información sobre la variabilidad que las variables originales (las tres que tienen unos autovalores mayores que la unidad. Estas explican el 30,413%, el 19,904% y el 14,395% de la variabilidad total, es decir, casi dos terceras partes de la variabilidad total de las 9 variables originales.

Tabla 7. Matriz de componentes rotado

Variables incluidas en:	Componente 1	Componente 2	Componente 3
Profundidad de sondaje	0,942	0,124	0,061
Bolsas >5 mm con sangrado	0,897	0,215	0,001
Bolsas > 5 mm con sangrado (%)	0,649	0,106	0,085
Número de dientes	0,060	-0,788	0,001
Percepción de sangrado	0,395	-0,645	-0,059
Pérdida de inserción	0,558	0,583	-0,324
Diagnóstico EP	0,309	0,539	-0,098
Frecuencia de cepillado	0,173	0,227	-0,709
Índice de placa	0,252	0,434	0,692
Índice de sangrado	0,519	-0,100	0,573

El componente 1 queda formado, fundamentalmente, por la profundidad del sondaje y las bolsas de más de 5 mm de profundidad (correlaciones muy altas y, en el caso del porcentaje de bolsas, alta). El componente 2, con el número de dientes y la percepción de sangrado (ambas inversamente), la pérdida de inserción y la gravedad del diagnóstico de PC (correlaciones altas, salvo el diagnóstico, que es media-alta). Y el componente 3, con la frecuencia de cepillado (negativa: a más cepillado, mejor están las otras variables), el índice de placa y el índice de sangrado (correlaciones altas y medias-altas).

4.2.3 Variables generales

Por último, hemos estudiado variables mediante análisis de componentes principales, a fin de ver su independencia o intercorrelación: Barthel, hábito tabáquico, edad y estudios.

Hemos encontrado que el 62 % de la variabilidad se resume en dos factores:

1). Uno, formado por la escala de Barthel y el hábito tabáquico, que se correlacionan intensamente.

2). Otro formado por la edad y el nivel educativo, que guardan correlación inversa, como era de esperar.

Los resultados de este análisis se muestran en las siguientes tablas:

Tabla 8. Variabilidad en común

Variable	Inicial	Extracción
Barthel	1,000	0,648
Nivel educativo	1,000	0,568
Hábito tabáquico	1,000	0,665
Edad	1,000	0,607

Tabla 9. Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de rotación de cargas al cuadrado		
	Total	% varianza	% acumulado	Total	% varianza	% acumulado
Barthel	1,305	32,631	32,631	1,304	32,611	32,611
Nivel educativo	1,184	29,596	62,227	1,185	29,616	62,227
Fumador	0,836	20,912	83,137			
Edad	0,675	16,863	100,00			

Tabla 10. Matriz de componentes rotado

Variables incluidas en:	Componente 1	Componente 2
Fumador	0,811	-0,081
Barthel	0,800	0,090
Edad	-0,050	0,778
Nivel educativo	-0,057	-0,752

Sólo dos componentes explican más variabilidad que las variables originales (las dos que tienen un autovalor, valor propio asociado o eigenvalue mayor que 1., la escala de Barthel el nivel educativo).

El componente 1 está formado casi exclusivamente por dos variables con las que está muy altamente correlacionado: Fumador y Barthel. El componente 2 tiene alta correlación con la edad y con el nivel educativo (es este caso, inversa).

4.3 Análisis de la variancia

Se ha realizado un análisis de la variancia multivía entre una de las variantes más representativas de función respiratoria, FEV1 (%), con cada una de las variables más representativas de cada componente principal señalado, y hemos encontrado los siguientes resultados:

Tabla 11. Anova multivía de la variable dependiente FEV1 (%) con respecto a una variable independiente por cada componente principal

Fuente de variabilidad	Suma de cuadrados (tipo III)	Grados de libertad	Promedio cuadrático	F	p [**]
Modelo corregido [*]	2801,436	5	560,287	2,210	0,080
PS	86,775	1	86,775	0,342	0,563
IPV	0,867	1	0,867	0,003	0,954
Edad	726,447	1	726,477	2,865	0,101
CAT	661,672	1	661,672	2,610	0,117
Hábito tabáquico	1064,658	1	1064,658	4,199	0,050
Error	7352,735	29	253,543		
Total	119020,0000	35			
Total corregido	10145,171	34			

[*] El coeficiente de determinación, R^2 es 0,276 (el R^2 ajustado es 0,151); o sea, el modelo permite explicar el 15,1% solamente de los valores de FEV1 (%), lo cual es muy poco.

[**] La “significación” encontrada para el hábito tabáquico no sería significativa si mediante la corrección de Bonferroni se adecuara en cada contraste el nivel 0,05 a $0,05/5 = 0,01$ (puesto que se han efectuado cinco contrastes: profundidad de sondaje, índice de placa, edad, CAT y hábito tabáquico).

Como se puede observar ninguna de las demás variables muestra una relación estadísticamente significativa con la gravedad de la EPOC expresada mediante la variable FEV1 (%), sin embargo la edad y la puntuación en el CAT muestran una tendencia estadística hacia la significación. Esta relación no confirmada, al igual que en el caso del tabaquismo muestra una plausibilidad biológica evidente, y sería esperable su confirmación en un estudio con una muestra poblacional más amplia.

4.4 Regresión logística

En las regresiones logísticas realizadas no hemos encontrado hallazgos significativos.

La única relación próxima a la significación tuvo lugar al contrastar la relación logística binaria entre la existencia de **exacerbaciones previas** (variable dependiente) con una variable de cada uno de los componentes principales, bien orrelacinada con ellos, a saber:

En cuanto a los dos componentes del EPOC, las variables:

- FEV1 (ml)
- CAT

En cuanto a la PC:

- Profundidad de sondaje

- Número de dientes
- Índice placa visible

En cuanto a las variables generales:

- Edad

Como se observa en la tabla 11, se ha objetivado un relación estadísticamente significativa entre la tasa de exacerbaciones previas y la profundidad de sondaje al nivel 0,05, pues su grado de significación es 0,019 (aunque en realidad no lo debemos considerar así, porque si corrigiéramos el nivel de significación a tenor del amplio número de contrastes exploratorios realizados, deberíamos reducirlo a menos de 0,005 para poder conservar el nivel de significación global de la investigación en el clásico $p < 0,05$).

Cerca de la significación convencional quedó la variable FEV1.ml ($p=0,082$).

Tabla 11. Regresión logística binaria de las exacerbaciones previas

Fuente de variabilidad (en las variables independientes)	Grados libertad	Desviación Ajustada	Media ajustada	X²[ji] cuadrado	P
Regresión	6	8,8156	1,46926	8,82	0,184
Edad	1	0,03221	0,03221	0,03	0,858
FEV1 (ml)	1	3,03041	3,03041	3,03	0,082
CAT	1	2,28385	2,28385	2,28	0,131
Nº dientes	1	0,40227	0,40227	0,40	0,526
Prof. Sondaje	1	5,48409	5,48409	5,48	0,019
Índice placa visible	1	0,00920	0,00920	0,01	0,924
Error	28	30,7585	1,24138		
Total	34	43,5741			

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Las exacerbaciones de la enfermedad obstructiva crónica se asocian con el deterioro de la salud respiratoria ⁽¹⁷⁰⁾ lo que motiva, que los pacientes sean subsidiarios de mayor control de su enfermedad generando un mayor costo sanitario ⁽¹⁷¹⁻¹⁷⁶⁾. Por otro lado, es motivo de una peor calidad de vida, una mayor limitación de su actividad, pasan menos tiempo al aire libre ⁽¹⁷⁶⁻¹⁷⁷⁾ y aumenta su mortalidad a corto plazo ⁽¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾ por lo que la prevención de ellas es un objetivo importante en el tratamiento de la EPOC.

Las exacerbaciones son predominantemente desencadenadas por una infección intercurrente que generalmente se asocia al rinovirus humano (HRV) ^(176,184). Pero no siempre ésta es la causa de ahí que se hayan invocado otras comorbilidades como es la periodontitis crónica.

Como se ha indicado en la introducción, la PC y la EPOC tienen similitudes no solo porque hay una destrucción de tejido en ambas enfermedades, sino por los factores de riesgo que parecen compartir. En este sentido la literatura revela como el tabaquismo afecta alrededor del 80% de los pacientes de EPOC que estén o hayan fumado ⁽²⁵⁵⁾ y en lo que se refiere a la periodontitis tiene una gran influencia en su evolución ^(256,257) ya que los grandes fumadores tienen el doble de probabilidades de perder inserción periodontal que los fumadores moderados ⁽²⁵⁸⁾. En la muestra estudiada por nosotros la totalidad de los participantes presentaban un antecedente de tabaquismo, encontrándose la mayor parte de ellos en fase activa (20).

De igual forma, la EPOC es más frecuente en la edad adulta ya que su función pulmonar va disminuyendo desde principios de la misma ⁽²⁵⁹⁾. La periodontitis crónica del adulto lleva implícita en su denominación sus propias características ⁽²⁶¹⁾ En nuestro estudio, el rango, se extendió entre los 46 a los 82 años.

En lo que se refiere al sexo, ambas enfermedades ⁽²⁶¹⁾ son más comunes entre los hombres; este hecho, se pone en relación fundamentalmente con el hábito de fumar y su actividad. Sin embargo en los

últimos años, la incidencia ha aumentado en las mujeres, lo que refleja el incremento del hábito tabáquico de éstas, haciendo la distribución de la enfermedad por sexo más uniforme, circunstancia que se confirma en nuestro estudio, en el que tanto hombres como mujeres son o han sido fumadores, si bien persiste una mayor incidencia en varones con un 63% de hombres en la muestra reclutada; incluso hay algunas pruebas de que las mujeres pueden tener una mayor predisposición a la EPOC ⁽²⁶⁰⁾. de Torres y cols. ⁽³²¹⁾ informaron que en los pacientes con EPOC, hubo diferencias de género en los niveles circulantes de marcadores biológicos así como en la asociación entre el nivel del biomarcador y la clínica.

Otro factor de riesgo que comparten ambas enfermedades incluye el bajo nivel socioeconómico que parece repercutir sobre la gravedad de ambas enfermedades ⁽²⁶²⁾. En nuestro caso este extremo ha sido estudiado mediante la escala de Barthel, teniendo en cuenta su nivel de formación, en el que la inmensa mayoría tenía tan solo estudios de secundaria, y su grado de autonomía, en la que el rango se extendió entre 80 y 100.

Acerca de si la flora oral podría estar implicada en enfermedades que afectan el flujo de aire, como es el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica Scannapieco y cols. ⁽²⁶³⁾ dicen, no haber encontrado evidencia para apoyar una asociación entre las enfermedades respiratorias agudas y la mala salud oral en la población adulta de EE.UU. Sin embargo, sí relacionaron la mala higiene oral con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en un análisis reciente, Scannapieco y Ho ⁽²⁶³⁾ refieren una asociación significativa entre la EPOC y la periodontitis crónica. Según estos autores, la probabilidad de EPOC aumenta con la severidad de la pérdida de inserción y la función pulmonar parece disminuir a medida que la pérdida de inserción es mayor. De esta misma opinión participan Hayes C y cols. ⁽²⁶⁴⁾ al afirmar, que el incremento de pérdida ósea se asocia con un mayor riesgo para la EPOC o Prasanna Surya J. ⁽²⁶⁶⁾ al concluir que el estado periodontal, se asocia con un mayor riesgo para la EPOC. No obstante, añaden, que la mala salud oral (periodontitis) por sí sola, no es responsable de la EPOC, sino que puede contribuir con otros factores concomitantes como el tabaquismo continuado,

contaminantes ambientales, infecciones virales, alergias y / o factores genéticos, a promover la progresión y / o la exacerbación de la EPOC.

En nuestro estudio, la gravedad de la PC, ha sido definida por el nivel de pérdida de inserción objetivado durante la exploración periodontal. Si bien no se han obtenido resultados concluyentes respecto a la relación de esta variable con la gravedad o evolución de la EPOC, cabe destacar, que todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban algún grado de PC, encontrándose en su inmensa mayoría en un grado, al menos, moderado de la enfermedad, tratándose al mismo tiempo de una población de pacientes con EPOC en su mayoría grave y con un elevado número de exacerbaciones en el año previo.

En los estudios epidemiológicos realizados por Leuckfeld y cols.⁽²⁶⁸⁾, o Shen TC y cols⁽²⁷¹⁾ se concluye que los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de desarrollar periodontitis crónica que la población general y que el riesgo es proporcional al control de la EPOC. La explicación de porqué esto es así, según Wang⁽²⁶⁹⁾ y cols, se debe al comportamiento del enfermo respecto a su salud oral al observar, que los pacientes con EPOC, tenían peores indicadores de salud oral; este hecho, según estos autores, pone en entredicho la interpretación de los estudios anteriores, al no haber sido contemplado esta circunstancia dentro de los factores de confusión en el análisis multivariante. Se ha planteado la posibilidad de que la salud oral y la salud general del individuo sean conductuales y por tanto que puedan influir en el fenotipo de la EPOC, haciendo que sus agudizaciones sean más frecuentes, de ahí, que se sugieran estrategias de comportamiento por parte del enfermo para prevenir las exacerbaciones.

Si bien el alcance de nuestro estudio no ha permitido comprobar esta circunstancia, cabe reseñar que los pacientes reclutados mostraban una mala higiene dental, con un índice de placa visible elevado (46%), y una frecuencia de cepillado escasa (sólo 8 pacientes refirieron una frecuencia de cepillado de 3 veces al día.

En este sentido, Silvana P y cols⁽²⁷⁷⁾ hallaron una asociación estadísticamente significativa entre el estado de salud oral y la evolución de la

EPOC de tal forma que para los individuos GOLD I, fue del 12,4% y del 49,6% para los GOLD III / IV. Así mismo refieren haber encontrado que individuos desdentados diagnosticados de EPOC, tenían una mayor incidencia y mayor riesgo de exacerbaciones que las personas que tenían dientes y buen estado de salud periodontal y esto, después de ser eliminados los factores de confusión. Las razones que invocan estos autores para explicar que el edentulismo es predictivo de eventos relacionados con la EPOC es que más del 97% de los participantes de su estudio, habían perdido todos sus dientes y eran portadores de prótesis dentales posiblemente contaminadas por bacterias, levaduras y hongos ⁽²⁷⁸⁾ que producen una respuesta inflamatoria de los tejidos orales.

Recientemente Peter KP y cols ⁽²⁷⁹⁾ refieren no haber relación causal entre las dos enfermedades, pero si una evidencia clara de que la severidad de la PC se relaciona con el estado de salud pulmonar, hasta el punto de sugerir Ledić K y cols ⁽²⁸⁰⁾ que la PC puede ser un indicador de riesgo para la EPOC. Siguiendo este criterio, se ha puesto en relación la profundidad de sondaje de las bolsas periodontales con la presencia de EPOC ⁽²⁸¹⁾.

En el presente estudio se ha observado una relación estadísticamente significativa entre la profundidad de sondaje y la presencia de 2 o más exacerbaciones al menos moderadas en el año previo. Habida cuenta que la presencia de exacerbaciones frecuentes ha sido considerada como uno de los factores de riesgo más importantes de la progresión de la enfermedad ⁽¹⁷⁰⁾, se podría argumentar que la medición profundidad de sondaje permitiría identificar pacientes con un mayor riesgo de padecer exacerbaciones. Sin embargo, dado el tamaño muestral de nuestro estudio y su carácter exploratorio, esta hipótesis debería ser contrastada de manera confirmatoria, mediante futuros estudios diseñados a tal efecto.

La evaluación de los resultados obtenidos tras el metanálisis realizado por Xian-Tao Zeng, y cols ⁽²⁷⁰⁾ sobre las publicaciones existentes hasta 2012, acerca de la posible asociación entre la PC y la EPOC, les llevan a concluir, que con las evidencias publicadas, la PC aumenta significativamente el riesgo de la EPOC, y aducen que tal incremento es probablemente independiente de

los factores de riesgo convencionales de la EPOC. Sin embargo aventuran la posibilidad de que la placa dental, que contiene bacterias, puede ser responsable de la EPOC por lo que proponen como medida profiláctica, el cepillado correcto de los dientes y cuidados generales de higiene oral para reducir el riesgo de la EPOC.

Yoneyama y cols. ⁽²⁷²⁾ y Abe y cols. ⁽²⁷³⁾ dicen haber demostrado que mejorar la higiene oral reduce la incidencia de neumonía entre los pacientes de riesgo, en personas débiles de edad avanzada y en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas ⁽²⁷⁴⁾.

A la luz de estos estudios, la acumulación de placa en los dientes o las dentaduras postizas y algunos patógenos periodontales, son la mayoría de las posibles causas; sin embargo, no se puede descartar la susceptibilidad personal. Estos resultados corroboran la sugerencia hecha por Michel JP y cols ⁽²⁷⁵⁾ y Limebackh ⁽²⁷⁶⁾ sobre que la mejora de la higiene oral podría reducir el riesgo de neumonía entre los pacientes críticos.

Por otro lado Cristiano Henke y cols ⁽³³⁹⁾, llegan a la conclusión de que al menos fenomenológicamente, la relación entre la función pulmonar y la salud dental es débil, por lo que no se puede considerar la salud oral como un buen predictor de la función pulmonar.

Otro aspecto de la cuestión es si la instrumentación de la PC afecta negativamente la evolución de enfermos con EPOC. En este sentido Brooke E. y cols ⁽²⁸⁴⁾ realizaron un estudio aleatorizado en tres grupos de pacientes con EPOC a uno se le sometió a raspado y alisado radicular, a otro se le efectuó detartraje con ultrasonidos y un tercer grupo de control y llegaron a la conclusión de que ninguna de las técnicas empleadas afectaron a la calidad de vida de los pacientes ni se registraron efectos adversos.

Por último Zhou X1, Han J, Liu Z, Canción Y, Z Wang, Z. Sun, ⁽³⁴⁰⁾ al evaluar los efectos directos de la terapia periodontal en pacientes paralíticos cerebrales con EPOC y PC, sugieren que puede mejorar la función pulmonar y disminuir la frecuencia de las exacerbaciones de la EPOC

Sin embargo los fármacos utilizados en el tratamiento de los pacientes con EPOC pueden tener profundas implicaciones en la salud oral, como la boca seca o la candidiasis oral.⁽²⁸⁵⁾ Es este un factor escasamente valorado en los estudios que exploran la relación entre ambas enfermedades, a pesar de poder tratarse de un importante factor de confusión. Cabe destacar que las guías actuales para el tratamiento de la EPOC⁽¹²⁷⁻¹²⁸⁾, recomiendan reservar el uso de corticoides inhalados, principales causantes de los efectos secundarios del tratamiento de la EPOC a nivel oral, para pacientes con un elevado riesgo de exacerbaciones. Esta recomendación podría intensificar la potencia del tratamiento de la EPOC como factor de confusión, al contribuir a la aparición de patología periodontal en pacientes exacerbadores.

En este último año Terashima T y cols⁽³³⁸⁾ desarrollaron la hipótesis de que los pacientes con EPOC tienen peor salud periodontal y lo relacionan con un mal estado nutricional.

5.1 Propuestas de futuro

Para intentar demostrar la asociación entre estas dos enfermedades han sido propuestas diversas líneas de investigación basándose en la hipótesis de que puede haber un vínculo fisiopatológico entre ellas⁽¹⁰⁾

El desequilibrio proteínasa / anti-proteínasa, ampliamente aceptado como un componente de la fisiopatología de la EPOC y la PC se basa en que hay muchos datos que apoyan la hipótesis aludida achacando que es un proceso clave que conduce a la destrucción del tejido de soporte. La base de esta hipótesis surgió en la década de 1960, y se achacó al déficit de α_1 antitripsina (ATT) que es fundamental para inhibir la elastasa presente en los neutrófilos, y fue confirmada en la década de 1970,⁽²⁸⁷⁻²⁸⁹⁾. Sin embargo hay otras enzimas proteolíticas implicadas en el proceso tales como: proteínasa 3 y la catepsina G de los neutrófilos⁽²⁹⁰⁾ y las metaloproteinasas de la matriz (MMP) liberadas también por los neutrófilos y otras células inflamatorias como es el caso de los macrófagos. Es probable, que todas estas proteinasas interactúen en una cascada proteolítica e inflamatoria, lo que requiere una

cuidadosa caracterización para identificar los principales impulsores de la destrucción del tejido ⁽²⁹¹⁾.

Aunque el desequilibrio proteínasa / antiproteínasa está menos estudiado en la periodontitis crónica (PC), tiene sentido considerar este proceso en una enfermedad en la que la pérdida de colágeno es patognomónico y por tanto, parece evidente, que juegue un papel clave en el desarrollo de la enfermedad. ⁽²⁹²⁻²⁹⁹⁾.

En este sentido Öztekin G y cols ⁽²⁸²⁾ basándose en el componente inflamatorio de las dos, proponen analizar el aumento de los niveles de mediadores inflamatorios, especialmente de PCR en el fluido crevicular (GVF).

Neeta Vijay Bhavsar y cols ⁽²⁸³⁾ abogan por la posibilidad de que biomarcadores salivales específicos pueden tener importancia en el diagnóstico y tratamiento de ambas enfermedades y ponen como ejemplo la PCR elevada en la periodontitis de los pacientes con EPOC.

Zhou X y cols. ⁽²⁸⁶⁾ preconizan determinar los niveles de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] habida cuenta de que es un importante regulador del sistema inmune innato y el adaptativo; afecta a la maduración de las células dendríticas ⁽¹⁹⁰⁾ y participa en la activación y proliferación de las células T ⁽¹⁹¹⁾ por lo que juega un papel muy relevante en la patogénesis de la EPOC ⁽¹⁹²⁾ y la periodontitis crónica (PC) ^{(23),(132),(189),(193-197),(214-216)}.

Como se ha comentado previamente, nuestro estudio ha mostrado una posible relación entre la profundidad de sondaje y la condición de exacerbador frecuente, que si bien debe ser ratificada en futuros estudios, puede contribuir al desarrollo de nuevas estrategias de valoración integral del paciente con EPOC para la prevención de exacerbaciones y por tanto de la progresión de la enfermedad.

Por lo antedicho nos proponemos como líneas de investigación futuras:

A). Valorar el papel que juegan los neutrófilos en la fisiopatología de ambas enfermedades habida cuenta de que la elastasa de los neutrófilos y sus

inhibidores, que son marcadores de inflamación sistémica, parecen encontrarse en mayor número en la EPOC ^{(289), (307-313)}, y en la PC ^{(306), (313), (315)}. En todo caso, el reclutamiento y activación de neutrófilos por parte del pulmón y del surco gingival hace que éstos liberen proteinasas y radicales de oxígeno, responsables del daño tisular y de inflamación característica de ambas enfermedades ⁽³¹⁶⁾.

B). Analizar el comportamiento de determinados marcadores inflamatorios como es el caso de los niveles de metaloproteinasas en saliva y suero ⁽³²²⁾ en relación con el estado de salud periodontal en pacientes con EPOC ya que está bastante claro que metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) juegan un importante papel en la destrucción del tejido periodontal y tisular pulmonar ⁽³⁰⁰⁻³⁰²⁾. En general las MMPs pueden degradar casi todos los componentes de la matriz extracelular y pueden ser activadoras de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento e inmunomoduladores ^(303,304).

C). Determinar el estrés oxidativo del pulmón y el tejido periodontal, mediante el análisis de los radicales libres liberados por el humo del tabaco, la contaminación del aire ⁽³²⁴⁾ ⁽³²⁵⁾ las bacterias y sus productos ⁽³²⁶⁾ ⁽³³⁷⁾. al activar como respuesta a las células inflamatorias generadoras de radicales libres de oxígeno (ROS), los cuales además de jugar su papel en la destrucción bacteriana, también pueden dañar los tejidos del huésped de varias maneras: haciéndolos más susceptibles a la degradación proteolítica o amplificando el proceso inflamatorio, induciendo la generación de citoquinas e incluyendo la per oxidación lipídica ⁽³²⁷⁾, lo que lleva a la degradación de los lípidos de la membrana celular y la lesión directa del ADN ^(328,329). Por otro lado, los radicales libres pueden dar lugar a la expresión de moléculas de adhesión y por ende de células inflamatorias.

D). Tipificar la relación entre los agentes microbiológicos presentes en la flora bacteriana de la placa dental de pacientes con EPOC en fase estable, y la progresión de la enfermedad, bien mediante su contribución a la perpetuación de un estado inflamatorio sistémico de bajo grado, o bien a través del aumento de incidencia de exacerbaciones de perfil infeccioso.

E). Explorar la utilidad de la medición de la profundidad de sondaje en pacientes con EPOC como predictor de la aparición de exacerbaciones, que permita establecer nuevas estrategias terapéuticas integrales para la prevención de la progresión de la enfermedad.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

Respecto a los objetivos planteados en el presente estudio podemos concluir lo siguiente:

1. Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban algún grado de PC, siendo en el 94% de ellos al menos moderada.

2. Si bien la gravedad de la PC no ha presentado una relación directa con la gravedad de la EPOC y/o la historia previa de exacerbaciones, la profundidad de sondaje se ha mostrado como un factor relacionado con estas variables, que debe ser explorado en futuros estudios.

3. La PC no ha mostrado comportarse como un factor de riesgo para la aparición de exacerbaciones durante el seguimiento, si bien el tamaño de la muestra recogida no permite establecer conclusiones definitivas a este respecto.

4. Los pacientes reclutados presentaban una mala higiene dental medida mediante el índice de placa visible y la frecuencia de cepillado, así como una elevada frecuencia de exacerbaciones previas.

5. La alta frecuencia de exacerbaciones previas, así como un elevado nivel de síntomas, han condicionado la presencia de grados avanzados de EPOC en la muestra seleccionada. Estos factores pueden servir como descriptores de grupos de pacientes seleccionados para futuros estudios.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Wouters EFM, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooij JHJ. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:638-47.
2. Chapman RW, Minnicozzi M, Celly CS, Phillips JE, Kung TT, Hipkin RW, et al. A novel, orally active CXCR1/2 receptor antagonist, Sch527123, inhibits neutrophil recruitment, mucus production, and goblet cell hyperplasia in animal models of pulmonary inflammation. *J PharmacolExpTher.* 2007; 322:486-93.
3. Ebert LM, Schaerli P, Moser B. Chemokine-mediated control on T cell traffic in lymphoid and peripheral tissues. *MolImmunol.* 2005;42:799-809.
4. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004;364:709-21.
5. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. La periodontitis y diabetes: una relación de dos vías. *Diabetologia* 2012; 55:
6. Megson E, Kapellas K, Bartold PM. Relación entre la periodontitis crónica (PC) y la osteoporosis. *Int J Evid Based Healthc* 2010; 8: 129-139
7. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med.* 2009;360:2445-54.
8. Traves SL, Culpitt SV, Russell RE, Barnes PJ, Donnelly LE. Increased level of chemokines GROalpha and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax.* 2002;57:590-5.
9. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Lpcrotti S, Potena A, Ballerin L, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61:1037-42.
10. Núñez-Naveira L, Montero-Martinez C, Ramos-Borbón. Oxidación, inflamación y modificaciones estructurales. *ArchBronconeumol.* 2007;43:18-29.
11. Costa C, Rufino R, Traves SL, Silva JRL, Barnes PJ, Donnelly LE. CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD. *Chest.* 2008;133:26-33.
12. Kelsen SG, Aksoy MO, Hershman R, Ji R, Li X, Hurford M, et al. Lymphoid follicle cells in chronic obstructive pulmonary disease overexpress the chemokine receptor CXCR3. *Am J RespirCrit Care Med.* 2009;179:799-805.
13. Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:512-21.
14. Lapperre TS, Postma SD, Gosman MME, Snoeck-Stroband JB, Ten Hacken NHT, et al. Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD. *Thorax.* 2006;61:115-21.
15. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, O'Shaughnessy T, Ram FSF, Qiu Y, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *EurRespir J.* 2007; 30:467-71.

16. Marin A, Monso E, García M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, et al. Variability and effects of bronchial colonization in patients with moderate COPD. *Eur Respir J*. 2010; 35:295-302.
17. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158:1277-85.
18. Freeman CM, Martinez FJ, Han MK, Ames TM, Chensue SW, Todt JC, et al. Lung dendritic cell expression of maturation molecules increases with worsening chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:1179-88.
19. Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Beghé B, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:105-10.
20. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:530-4.
21. Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:1218-24.
22. Hurst JR, Wilkinson TMA, Perera WR, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD. *Chest*. 2005; 127:1219-26.
23. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TMA, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005; 128:1995-2004.
24. Hogg JC, Chu FSF, Tan WC, Sin DC, Patel SA, Pare PD, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176:454-9.
25. Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2:367-70.
26. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004; 59:574-80.
27. Agustí A. EPOC e inflamación sistémica. Una vía de enlace para la comorbilidad. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45:14-7.
28. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax*. 2009; 64:894-900.
29. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlösser NJ, Wouters EF; COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*. 2008; 133:350-7.
30. Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. periodontal enfermedades y eventos cardiovasculares: meta-análisis de estudios observacionales. *Int Dent J* 2009; 59: 197-209.

31. Zeng XT, Tu ML, Liu DY, Zheng D, Zhang J, Leng W. La periodontitis crónica (PC) y el riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica: un meta-análisis de estudios observacionales. *PLoS One* 2012; 7.
32. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1999; 1988–1994. *J Periodontol* 70: 13–29.
33. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366: 1809–1820.
34. Cullinan MP, Ford PJ, Seymour GJ Periodontal disease and systemic health: current status. *Aust Dent J* 2009; 54Suppl 1: S62–69.
35. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Yu SM Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 605–615.
36. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 218.
37. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol.* 2006; 77: 1465–1482.
38. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003; 8: 54–69.
39. Petersen, PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *J. Periodontol.* 2005; 76:2187-93.
40. Papapanou, PN. Periodontal diseases. *Pcidemiology. Am. Periodontol.* 1996, 1; 1-36.
41. Papapanou, PN, Lindhe, J, Srerret JD, Eneroth L. Consideration on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. *J Clin Periodontol*, 1991; 18:611-515
42. Albandar JM. Periodontal disease surveillance. *J Periodontol.* 2007, 78:1179-1181.
43. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.*2007; 78:1387-1399
44. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol.* 2009; 36:458-467.
45. Eke PI, Thornton-Evans GO, Wei L, Bongnakke WS, Bye BA,. Accuracy of NHANES Periodontal Examination Protocols. *J Dental Res.* 20q0, 69: 1208-1213.
46. Eke PI, Genco RJ, CDC Periodontal disease surveillance projet. Background, objective and progress rport. *J Periodontol* 2007; 78(suppl. 7): 1366-1371.
47. Blitcher B, Joshipura K, Eke PI, Validation of self-rpporter periodontal disease. A systematic review. *J Dent Res.* 2005: 84: 881-890.
48. Gomez RS, Dutra WO, Moreira PR. Pcigenetics and periodontal disease: future perspectives. *Inflamm Res.* 2009 Oct;58(10):625-9.
49. Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(6):430-49.

50. Hart TC. Genetic considerations of risk in human periodontal disease. *Curr Opin Periodontol.* 1994;3-11.
51. Mario Taba Jr.; Sergio Luis Scombatti de Souza; Viviane Casagrande Mariguella. Periodontal disease: a genetic perspective. *Braz. oral res.* 2012; vol.26 no.spe1
52. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Informational paper: implications of genetic technology for the management of periodontal diseases. *J Periodontol.* 2005 May; 76(5):850-7.
53. Hassell TM, Harris EL. Genetic influences in caries and periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1995;6(4):319-42.
54. Michalowicz BS. Genetic and inheritance considerations in periodontal disease. *Curr Opin Periodontol.* 1993:11-7.
55. Schenkein HA. Inheritance as a determinant of susceptibility for periodontitis. *J Dent Educ.* 1998 Oct;62(10):840-51.
56. Schafer AS, Jpcsen S, Loos BG. Periodontal genetics: a decade of genetic association studies mandates better study designs. *J Clin Periodontol.* 2011 Feb;38(2):103-7.
57. Dirschnabel AJ, Alvim-Pereira F, Alvim-Pereira CC, Bernardino JF, Rosa EA, Trevilatto PC. Analysis of the association of IL1B(C-511T) polymorphism with dental implant loss and the clusterization phenomenon. *Clin Oral Implants Res.* 2011 Nov;22(11):1235-41.
58. Pontes CC, Gonzales JR, Novaes Jr AB, Taba Junior M, Grisi MF, Michel J, et al. 'Interleukin-4 gene polymorphism and its relation to periodontal disease in a Brazilian population of African heritage'. *J Dent.* 2004 Mar; 32(3):241-6.
59. Trevilatto PC, de Souza Pardo AP, Scarel-Caminaga RM, de Brito RB, Jr., Alvim-Pereira F, Alvim-Pereira CC, et al. Association of IL1 gene polymorphisms with chronic periodontitis in Brazilians. *Arch Oral Biol.* 2011 Jan; 56(1):54-62.
60. Stenvinkel P, Karimi M, Johansson S, Axelsson J, Suliman M, Lindholm B, et al. Impact of inflammation on pcigenetic DNA methylation - a novel risk factor for cardiovascular disease? *J Intern Med.* 2007 May; 261(5):488-99.
61. Vijayalakshmi R, Geetha A, Ramakrishnan T, Emmadi P. Genetic polymorphisms in periodontal diseases: an overview. *Indian J Dent Res.* 2010 Oct-Dec; 21(4):568-74.
62. Sofaer JA. Genetic approaches in the study of periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1990 Aug;17(7 Pt 1):401-8.
63. Laine ML, Loos BG, Crielaard W. Gene polymorphisms in chronic periodontitis. *Int J Dent.*; 2010:324719.
64. Nibali L, Donos N, Brett PM, Parkar M, Ellinas T, Llorente M, et al. A familial analysis of aggressive periodontitis - clinical and genetic findings. *J Periodontal Res.* 2008 Dec; 43(6):627-34.
65. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000 Nov; 71(11):1699-707.

66. World Health Organization. [Internet]. Geneva: WHO; 2010 [cited 2010 Oct 18]. Available from: <http://www.who.int/fctc/press.pdf>.
67. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2002; 29(1):177-206.
68. Burt B, Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol*. 2005 Aug; 76(8):1406-19.
69. Luzzi LI, Greggi SL, Passanezi E, Sant'ana AC, Lauris JR, Cestari TM. Evaluation of clinical periodontal conditions in smokers and non-smokers. *J Appl Oral Sci*. 2007 Dec; 15(6):512-7
70. Oppermann RV. An overview of the epidemiology of periodontal diseases in Latin America. *Braz Oral Res*. 2007 Apr;21(Spec Iss 1):8-15.
71. Bergstrom J, Eliasson S. Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. *J Periodontol Res*. 1987 Nov;22(6):513-7.
72. Bergstrom, J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1989 Oct; 17(5):245-7.
73. Goultschin J, Cohen HD, Donchin M, Brayer L, Soskolne WA. Association of smoking with periodontal treatment needs. *J Periodontol*. 1990 Jun; 61(6):364-7.
74. Norderyd O, Hugoson A, Grusovin G. Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. A longitudinal study. *J Clin Periodontol*. 1999 Sep; 26(9):608-15.
75. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable Periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2000 May; 71(5):743-51.
76. Chambrone L, Chambrone D, Lima LA. Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systematic review of observational studies. *J Clin Periodontol*. 2010 Jul; 37(7):675-84.
77. Gelskey SC, Young TK, Singer DL. Factors associated with adult periodontitis in a dental teaching clinic population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1998 Aug; 26(4):226-32.
78. Bergström J, Eliasson S, Dock J. A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol*. 2000 Aug; 71(8):1338-47.
79. Calsina G, Ramón JM, Echeverría JJ. Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol*. 2002 Aug; 29(8):771-6.
80. Tanner AC, Kent R Jr, Van Dyke T, Sonis ST, Murray LA. Clinical and other risk indicators for early periodontitis in adults. *J Periodontol*. 2005 Apr; 76(4):573-81.
81. Heitz-Mayfield LJ. Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:196-209.
82. Linden GJ, Mullally BH. Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults. *J Periodontol*. 1994 Jul; 65(7):718-23. 83. Susin C, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Periodontal attachment loss attributable to cigarette smoking in an urban Brazilian population. *J Clin Periodontol*. 2004 Nov; 31(11):951-8.

83. Susin C, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Periodontal attachment loss attributable to cigarette smoking in an urban Brazilian population. *J Clin Periodontol*. 2004 Nov; 31(11):951-8.
84. Lima FR, Cesar-Neto JB, Lima DR, Kerbauy WD, Nogueira-Filho GR. Smoking enhances bone loss in anterior teeth in a Brazilian population: a retrospective cross-sectional study. *Braz Oral Res*. 2008 Oct-Dec; 22(4):328-33.
85. Brook I. The impact of smoking on oral and nasopharyngeal bacterial flora. *J Dent Res*. 2011 Jun; 90(6):704-10.
86. Erdemir EO, Sönmez IS, Oba AA, Bergstrom J, Caglayan O. Periodontal health in children exposed to passive smoking. *J Clin Periodontol*. 2010 Feb; 37(2):160-4.
87. Nishida N, Yamamoto Y, Tanaka M, Kataoka K, Kuboniwa M, Nakayama K, et al. Association between involuntary smoking and salivary markers related to periodontitis: a 2-year longitudinal study. *J Periodontol*. 2008 Dec; 79(12):2233-40.
88. Preber H, Bergstrom J. Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. *Acta Odontol Scand*. 1985 Oct; 43(5):315-20.
89. Zambon JJ, Grossi SG, Matchtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol*. 1996 Oct; 67(10 Suppl):1050-4.
90. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005 Sep; 32(9):973-83.
91. Salvi GE, Ramseier CA, Kandylaki M, Sigrist L, Awedowa E, Lang NP. Experimental gingivitis in cigarette smokers: a clinical and microbiological study. *J Clin Periodontol*. 2005 May; 32(5):441-7.
92. Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Microbial comparison of smoker and non-smoker adult and early-onset periodontitis patients by polymerase chain reaction. *J Clin Periodontol*. 2000 Jun; 27(6):417-24.
93. Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Herzberg MC, Apclli DM, Wolff LF, et al. Association between cigarette smoking, bacterial pathogens and periodontal status. *J Periodontol*. 1993 Dec; 64(12):1225-30.
94. Gomes SC, Piccinin FB, Oppermann RV, Susin C, Nonnenmacher CI, Mutters R, et al. Periodontal status in smokers and never-smokers: clinical findings and real-time polymerase chain reaction quantification of putative periodontal pathogens. *J Periodontol*. 2006 Sep; 77(9):1483-90.
95. Teixeira SRL, Mattarazo F, Feres M, Figueiredo LC, de Faveri M, Simionato MR, et al. Quantification of *Porphyromonas gingivalis* and *fimA* genotypes in smoker chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2009 Jun; 36(6):482-7.
96. Bergstrom J, Preber H. The influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis. *J Periodontol Res*. 1986 Nov; 21(6):668-76.
97. Bergstrom J, Persson L, Preber H. Influence of cigarette smoking on vascular reaction during experimental gingivitis. *Scand J Dent Res*. 1988 Feb; 96(1):34-9.

98. Rezavandi K, Palmer RM, Odell EW, Scott DA, Wilson RF. Expression of ICAM-1 and E-selectin in gingival tissues of smokers and non-smokers with periodontitis. *J Oral Pathol Med.* 2002 Jan; 31(1):59-64.
99. Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Clin Periodontol.* 1999 Jan; 26(1):49-55.
100. Giannopoulou C, Cappuyns I, Mombelli A. Effect of smoking on gingival crevicular fluid cytokine profile during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2003 Nov; 30(11):996-1002.
101. Giannopoulou C, Roehrich N, Mombelli A. Effect of nicotine-treated epithelial cells on the proliferation and collagen production of gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol.* 2001 Aug; 28(8):769-75.
102. Wendell KJ, Stein SH. Regulation of cytokine production in human gingival fibroblasts following treatment with nicotine and lipopolysaccharide. *J Periodontol* 2001;72(8):1038-1044.
103. Nociti FH Jr, Nogueira-Filho GR, Primo MT, Machado MA, Tramontina VA, Barros SP, et al. The influence of nicotine on the bone loss rate in ligature-induced periodontitis. A histometric study in rats. *J Periodontol.* 2000 Sep;71(9):1460-4.
104. Nociti FH Jr, Nogueira-Filho GR, Tramontina VA, Machado MA, Barros SP, Sallum EA, et al. Histometric evaluation of the effect of nicotine administration on periodontal breakdown: an in vivo study. *J Periodontol Res.* 2001 Dec;36(6):361-6.
105. César Neto JB, de Souza AP, Barbieri D, Moreno H Jr, Sallum EA, Nociti FH Jr. Matrix metalloproteinase-2 may be involved with increased bone loss associated with experimental periodontitis and smoking: a study in rats. *J Periodontol.* 2004 Jul;75(7):995-1000.
106. Ryder MI, Hyun W, Loomer P, Haqq C. Alteration of gene expression profiles of peripheral mononuclear blood cells by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19(1):39-49.
107. Morozumi T, Kubota T, Sugita N, Itagaki M, Yoshie H. Alterations of gene expression in human neutrophils induced by smoking cessation. *J Clin Periodontol* 2004; 31(12):1110-1116.
108. César-Neto JB, Duarte PM, de Oliveira MC, Tambeli CH, Sallum EA, Nociti FH Jr. Smoking modulates IL-6: IL-10 and RANKL: OPG ratios in the periodontal tissues. *J Periodontol Res.* 2007 Apr; 42(2):184-91.
109. César-Neto JB, Duarte PM, de Oliveira MC, Casati MZ, Tambeli CH, Parada CA, Sallum EA, Nociti FH Jr. Smoking modulates INF- γ expression in the gingival tissues of patients with chronic periodontitis. *Eur J Oral Sci* 2006 Oct; 114(5):403-8.
110. Magnusson I, Walker CB. Refractory periodontitis or recurrence of disease. *J Clin Periodontol.* 1996 Mar;23(3 Pt 2):289-92.
111. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol* 2004; 75(2):196-209.
112. Heasman L, Stacey F, Preshaw PM, McCracken GI, Hpcburn S, Heasman PA. The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *J Clin Periodontol.* 2006 Apr; 33(4):241-53.

113. Dannewitz B, Krieger JK, Hüsing J, Eickholz P. Loss of molars in periodontally treated patients: a retrospective analysis five years or more after active periodontal treatment. *J Clin Periodontol*. 2006 Jan; 33(1):53-61.
114. Bowers GM, Schallhorn RG, McClain PK, Morrison GM, Morgan R, Reynolds MA. Factors influencing the outcome of regenerative therapy in mandibular Class II furcations: Part I. *J Periodontol*. 2003 Spc; 74(9):1255-68.
115. Preshaw PM, Hefti AF, Bradshaw MH. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005 Jun; 32(6):610-6.
116. Machtei EE, Oettinger-Barak O, Peled M. Guided tissue regeneration in smokers: effect of aggressive anti-infective therapy in Class II furcation defects. *J Periodontol*. 2003 May; 74(5):579-84.
117. Machion L, Andia DC, Benatti BB, Carvalho MD, Nogueira-Filho GR, Casati MZ, et al. locally delivered doxycycline as an adjunctive therapy to scaling and root planning in the treatment of smokers: a clinical study. *J Periodontol*. 2004 Mar; 75(3):464-9.
118. Machion L, Andia DC, Lecio G, Nociti FH Jr, Casati MZ, Sallum AW, et al. Locally delivered doxycycline as an adjunctive therapy to scaling and root planning in the treatment of smokers: a 2-year follow-up. *J Periodontol*. 2006 Apr; 77(4):606-13.
119. Machion L, Andia DC, Saito D, Klein MI, Gonçalves RB, Casati MZ, et al. Microbiological changes with the use of locally delivered doxycycline in the periodontal treatment of smokers. *J Periodontol*. 2004 Dec; 75(12):1600-4.
120. César-Neto JB, Benatti BB, Neto FH, Sallum AW, Sallum EA, Nociti FH. Smoking cessation may present a positive impact on mandibular bone quality and periodontitis-related bone loss: a study in rats. *J Periodontol*. 2005 Apr; 76(4):520-5.
121. César-Neto JB, Benatti BB, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH Jr. The influence of cigarette smoke inhalation and its cessation on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *J Periodontol Res*. 2006 Apr; 41(2):118-23.
122. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Dec; 59 Suppl 6:19-34.
123. Bouloukaki I, Tsoumakidou M, Vardavas CI, Mitrouska I, Koutala E, Siafakas NM, et al. Maintained smoking cessation for 6 months equilibrates the percentage of sputum CD8+ lymphocyte cells with that of nonsmokers. *Mediators of Inflamm*. 2009; 2009:812102.
124. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*. 2004 Apr; 31(4):267-72.
125. Fullmer SC, Preshaw PM, Heasman PA, Kumar PS. Smoking cessation alters subgingival microbial recolonization. *J Dent Res*. 2009 Jun; 88(6):524-8.
126. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol 2000*. 2009 Jun; 50(1):52-64.
127. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist AS, Calverley P, et al. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176:532-555.

128. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1256-76.
129. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000; 343:269-80.
130. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53:920–926.
131. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266–281.
132. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol.* 2008; 181:7090–7099.
133. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, Vestbo J, Knobil K, Yates JC, Calverley PMA. Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the TORCH Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178:332–338?
134. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009; 41:631-8.
135. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004; 350:2645-53.
136. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:822-6.
137. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Scirba FC, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:469-473.
138. Agusti A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax.* 2003; 58:832-4.
139. Cosio BG, Agustí A. Autoinmunidad en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41:10-4.
140. Lim S, Roche N, Oliver BG, Mattos W, Barnes PJ, Fan CK. Balance of matrix metalloprotease-9 and tissue inhibitor of metalloprotease-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1355-60.
141. Soler P, Moreau A, Basset F, Hance AJ. Cigarette smoking-induced changes in the number and differentiated state of pulmonary dendritic cells/Langerhans cells. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139: 1112-7.
142. De Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo deGarcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J.* 2006; 27:902-7.

143. Casanova C, De Torres JP, Montes de Oca M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: aspectos sistémicos y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43:25-34.
144. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:1286-93.
145. Bolton CE, Stone MD, Edwards PH, Duckers JM, Evans WD, Shale DJ. Circulating matrix metalloproteinase-9 and osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *ChronRespirDis*. 2009; 6:81-7.
146. Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Locantore NW, Miller BE, Horstman DH, Tal-Singer R. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *EurRespir J*. 2009; 34:95-102.
147. Sims MW, Tal-Singer RM, Kierstein S, Musani AI, Beers MF, Panettieri RA, Haczku A. Chronic obstructive pulmonary disease and inhaled steroids alter surfactant protein D (SP-D) levels: a cross-sectional study. *Respir Res*. 2008; 9:13.
148. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:1770-8.
149. Shapiro SD. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Soc Trans*. 2002; 30:98-102.
150. Celedon JC, Lange C, Raby BA, Litonjua AA, Palmer LJ, DeMeo DL, et al. The transforming growth factor-beta1 (TGFB1) gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Hum Mol Genet*. 2004; 13:1649-56.
151. Taraseviciene-Stewart L, Scerbavicius R, Choe KH, Moore M, Sullivan A, Nicolls MR, et al. An animal model of autoimmune emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:734-42.
152. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:1967-76.
153. Gooptu B, Lomas DA. Polymers and inflammation: disease mechanisms of the serpinopathies. *J Exp Med*. 2008; 205:1529-34.
154. Cookson WO. State of the art. Genetics and genomics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3:473-5.
155. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94:3195-9.
156. Gingo MR, Silveira LJ, Miller YE, Friedlander AL, Cosgrove GP, Chan ED, et al. Tumour necrosis factor gene polymorphisms are associated with COPD. *Eur Respir J*. 2008; 31:1005-12.
157. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *Is J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:618-31?

158. Tanaka G, Sandford AJ, Burkett K, Connett JE, Anthonisen NR, Paré PD, et al. Tumour necrosis factor and lymphotoxin a polymorphisms and lung function in smokers. *Eur Respir J*. 2007; 29:34-41.
159. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J ClinInvest*. 1998; 102:1369-76.
160. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Elevated CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006; 61:17-22.
161. Cordoba-Lanus E, De Torres JP, Lopez-Aguilar, Rodriguez-Perez M-C, Maca-Meyer N, Montejo-de-Garcini A, et al. Association of IL-6 gene polymorphism and COPD in a Spanish population. *Resp Med*. 2008;102:1805-11.
162. He JQ, Foreman MG, Shumansky K, Zhang X, Akhabir L, Sin DD, et al. Associations of IL6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax*. 2009; 64:698-704.
163. Yanbaeva DG, Dentener MA, Spruit MA, Houwing-Duistermaat JJ, Kotz D, Passos VL, et al. IL6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2009; 10:23.
164. Van Durme YM, Verhamme KM, Aarnoudse AJ, Van Pottelberge GR, Hofman A, Witteman JC, et al. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:375-82.
165. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax*. 2000; 55:1023-7.
166. Arinir U, Klein W, Rodhe G, Stemmler S, Pöplen J, Schulte-Werninghaus G. Polymorphisms in the interleukin-8 gene in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Electrophoresis*. 2005; 26:2888-91.
167. Matheson M, Ellis J, Raven J, Walters E, Abramson M. Association of IL-8, CXCR2 and TNF- α polymorphisms and airway disease. *J Hum Genet*. 2006; 51:196-203.
168. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J*. 2005; 25:552-63.
169. Ning W, Li CJ, Kaminski N, Feghali-Bostwick CA, Alber SM, Di YP, et al. Comprehensive gene expression profiles reveal pathways related to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101:14895-900.
170. Bourbeau J, Ford G, Zackon H, Pinsky N, Lee J, Ruberto G. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007;30:907–913.
171. Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS. The costs of treating COPD in the United States. *Chest* 2001; 119:344–352.

172. Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prutz C, Ronmark E, Lundback B. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002; 96:700–708.
173. Druss BG, Marcus SC, Olfson M, Pincus HA. The most expensive medical conditions in America. *HealthAff (Millwood)* 2002;21:105–111.
174. Miller JD, Foster T, Boulanger L, Chace M, Russell MW, Marton JP, Menzin J. Direct costs of COPD in the US: an analysis of Medical Expenditure Panel Survey (MPCS) data. *COPD* 2005; 2:311–318.
175. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57:847–852.
176. Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR. et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*. 2006 ;129:317–324.
177. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, Vestbo J, Knobil K, Yates JC, Calverley PMA. Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the TORCH Study. *Am J RespirCrit Care Med*. 2008; 178:332–338.
178. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 57:137–141.
179. McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 132:1748–1755.
180. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mólken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *EurRespir J* 2011; 37:508–515.
181. Leow L, Simpson T, Cursons R, Karalus N, Hancox RJ. Vitamin D, innate immunity and outcomes in community acquired pneumonia. *Respirology*. 2011; 16(4):611–616.
182. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE. Vitamin D Levels and Risk of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Prospective Cohort Study. *Am J RespirCrit Care Med*. 2011.
183. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial. *Ann Intern Med*.2012;156:105–114.
184. Seemungal TAR, Harper-Owen R, Bhowmik A. et al. Respiratory viruses, symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J RespirCrit Care Med*. 2001; 164:1618–1623.
185. Amano Y, Komiyama K, Makishima M *J Oral Sci*. Vitamin D and periodontal disease. 2009 Mar; 51(1):11-20
186. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem*. 2003 Spc 26; 278(39):38084-93.

187. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunol.* 2008; 8:685–698.
188. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buysse I, Coolen J, Mathieu C, Decramer M, Lambrechts D. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010; 65:215–220.
189. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266–281.
190. Penna G, Adorini L. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol.* 2000; 164:2405–2411.
191. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol.* 1985; 134:3032–3035.
192. Cosio BG, Agusti A. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2009. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181:655–660.
193. Waterhouse JC, Perez TH, Albert PJ. Reversing bacteria-induced 25-hydroxyvitamin D receptor dysfunction is key to autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1173:757–765.
194. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, et al. Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004; 173:2909–2912.
195. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, Economos CD, McKeown NM, Booth SL, Jacques PF. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jun; 91(6):1627-33.
196. Braff MH, Hawkins MA, Di Nardo A, Lopez-Garcia B, Howell MD, Wong C, Lin K, Streib JE, Dorschner R, Leung DY, Gallo RL. Structure-function relationships among human cathelicidin peptides: dissociation of antimicrobial properties from host immunostimulatory activities. *J Immunol.* 2005 Apr 1; 174(7):4271-8.
197. Lee SE, Kim JM, Jeong SK, Jeon JE, Yoon HJ, Jeong MK, Lee SH. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to *Propionibacterium acnes*. *Arch Dermatol Res.* 2010 Dec; 302(10):745-56.
198. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J* 2005; 19:1067–1077.
199. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CAJ. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009; 169:384–390.
200. Sabetta JR, Dpcetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE* 2010; 5:e11088.
201. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA., Jr Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Curr Allergy Asthma Rpt* 2009; 9:81–87.

202. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006; 134:1129–1140.
203. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, Laskey D, Sylvia JS, Hollis BW, Weiss ST, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:765–771.
204. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST, Litonjua AA., Childhood Asthma Management Program Research Group. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:52–8e5.
205. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:853–859.
206. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1255–1260.
207. Dobak J, Grzybowski J, Liu FT, Landon B, Dobke M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases collagen production in dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 1994; 8:18–24.
208. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM.* 2002; 95:787–796.
209. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2000 Sep; 71(9):1492-8.
210. Dietrich T, Hoffmann K. A comprehensive index for the modeling of smoking history in periodontal research. *J Dent Res.* 2004 Nov; 83(11):859-63.
211. Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. *J Periodontol.* 2005 Nov; 76(11 Suppl):2125-32.
212. Krall EA. The periodontal-systemic connection: implications for treatment of patients with osteoporosis and periodontal disease. *Ann Periodontol.* 2001 Dec; 6(1):209-13.
213. Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr.* 2005 Sep; 82(3):575-80.
214. Forli L, Halse J, Haug E, Bjortuft O, Vatn M, et al. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. *J Intern Med.* 2004; 256:56–62.
215. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE. COPD Clinical Research Network, Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Feb 1; 185(3):286–290.

216. Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA, Krumpe P, Pipcer K, Kesten S. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007; 131:20–28.
217. Persson LJ P, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke Sand, Lind Eagan TM Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Associated with Low Levels of Vitamin D. 2012 June 21.
218. Eccles R, Hope-Simpson RE. The role of season in the epidemiology of influenza. *J Hyg (London)* 1981; 86(1):35–47.
219. Quint JK, Donaldson GC, Wassef N, Hurst JR, Thomas M, Wedzicha JA 25-hydroxyvitamin D deficiency, exacerbation frequency and human rhinovirus exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2012; 12: 28.
220. Schellenberg D, Pare PD, Weir TD, Spinelli JJ, Walker BAM, Sandford AJ. 25-hydroxyvitamin D Binding Protein Variants and the Risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:957–961.
221. Lauridsen AL, Vestergaard P. et al. Plasma concentrations of 25-Hydroxy-25-hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxy-25-hydroxyvitamin D are Related to the Phenotype of Gc (25-hydroxyvitamin D-Binding Protein): A Cross-sectional Study on 595 Early Postmenopausal Women. *Calcified Tissue International, Springer New York.* 2005; 77(1):15–22.
222. Taes YEC, Goemaere S, Huang G, Van Pottelbergh I, De Bacquer D, Verhasselt B, Van den Broeke C, Delanghe JR, Kaufman JM. 25-hydroxyvitamin D binding protein, bone status and body composition in community-dwelling elderly men. *Bone.* 2006; 38(5):701–707.
223. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of 25-hydroxyvitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004; 338(2):143–156.
224. Bartlett JG, O'Keefe P, Tally FP, Louie TJ, Gorbach SL. Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1986; 146(5):868-71.
225. Bartlett JG, Finegold SM. Anaerobic infections of the lung and pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110(1):56-77.
226. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978; 64(4):564-8.
227. Mojon P Oral health and respiratory infection. *J Can Dent Assoc.* 2002. 68: 340–345.
228. Scannapieco FA, Papandonatos GD, Dunford RG (1998) Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Ann Periodontol* 3: 251–256.
229. Theilade E, Budtz-Jørgensen E. Predominant cultivable microflora of plaque on removable dentures in patients with denture-induced stomatitis. *Oral Microbiol Immunol* 1988; 3(1):8-13.

230. Slots J, Feik D, Rams TE. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae and Acinetobacter in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 1990; 5(3):149-54.
231. Nelson S, Laughon BE, Summer WR, Eckhaus MA, Bartlett JG, Jakab GJ. Characterization of the pulmonary inflammatory response to an anaerobic bacterial challenge. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(2):212-7.
232. Scheld WM, Mandell GL. Nosocomial pneumonia: pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy. *Rev Infect Dis* 1991; 13 Suppl 9: S743-51.
233. Lindemann RA, Newman MG, Kaufman AK, Le TV. Oral colonization and susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* oral isolates from cystic fibrosis patients. *J Dent Res* 1985; 64(1):54-7.
234. Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20(6):740-5.
235. Fourrier F, Duvivier B, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Chopin C. Colonization of dental plaque: a source of nosocomial infections in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998; 26(2):301-8.
236. Russell SL, Boylan RJ, Kaslick RS, Scannapieco FA, Katz RV. Respiratory pathogen colonization of the dental plaque of institutionalized elders. *Spec Care Dentist.* 1999; 19: 128–134
237. Danser MM, van Winkelhoff AJ, de Graaf J, Loos BG, van der Velden U. Short-term effect of full-mouth extraction on periodontal pathogens colonizing the oral mucous membranes. *J Clin Periodontol* 1994; 21(7):484-9.
238. Blair Y, Bagg J, MacFarlane TW, Chestnutt I. Microbiological assessment of denture hygiene among patients in longstay and daycare community places. *Community Dent Oral Epidemiol* 1995; 23(2):100-3.
239. Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med* 1995; 21(4):365-83.
240. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6(4):428-42.
241. Terpenning M, Bretz W, Lopatin D, Langmore S, Dominguez B, Loesche W. Bacterial colonization of saliva and plaque in the elderly. *Clin Infect Dis* 1993; 16 Suppl 4:S314-6.
242. Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kerr CK, Dominguez BL, et al. Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49: 557–563.
243. Mojon P, Budtz-Jørgensen E, Michel JP, Limeback H. Oral health and history of respiratory tract infection in frail institutionalized elders. *Gerodontology* 1997; 14(1):9-16.
244. Woods DE. Role of fibronectin in the pathogenesis of gram-negative bacillary pneumonia. *Rev Infect Dis* 1987; 9 Suppl 4:S386-90.

245. Gibbons RJ, Etherden I. Fibronectin-degrading enzymes in saliva and their relation to oral cleanliness. *J Periodontol Res* 1986; 21(4): 386-95.
246. Liu Z, Zhang W, Zhang J, Zhou X, Zhang L, et al. Oral hygiene, periodontal health and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Clin Periodontol*. 2012; 39: 45–52.
247. Travis J, Pike R, Imamura T, Potempa J. The role of proteolytic enzymes in the development of pulmonary emphysema and periodontal disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(6 Pt 2):S143-6.
248. Scannapieco FA, Mylotte JM. Relationship between periodontal disease and bacterial pneumonia. *J Periodontol* 1996; 67(10 Suppl):1114-22.
249. Harkness GA, Bentley DW, Roghmann KJ. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1990; 89(4):457-63.
250. Mattsson U, Heyden G, Landahl S. Comparison of oral and general health development among institutionalized elderly people. *Community Dent Oral Epidemiol* 1990; 18(4):219-22.
251. Mojon P, Budtz-Jorgensen E, Rapin CH. Relationship between oral health and nutrition in very old people. *Age Ageing* 1999; 28(5):463-8.
252. Albert R, Spiro S, Jett J. *Comprehensive respiratory medicine*. London: Mosby Inc.; 1999.
253. Corbridge S, Wilken L, Kapella MC, Gronkiewicz C (2012) An evidence-based approach to COPD: part 1. *Am J Nurs* 112: 46–57
254. Matkovic Z, Miravitlles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med*. 2013; 107:10–22.
255. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007; 370:765–773.
256. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, Davey Smith G, Upton M, Hawthorne V, Sin DD, Man SF, Van Eeden S, Mapel DW, Vestbo J. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006; 27:627–643.
257. Bolin A, Eklund G, Frithiof L, Lavstedt S. The effect of changed smoking habits on marginal alveolar bone loss. A longitudinal study. *Swed Dent J*. 1993; 17:211–216.
258. Burt BA, Ismail AI, Morrison EC, Beltran ED. Risk factors for tooth loss over a 28-year period. *J Dent Res*. 1990; 69:1126–1130.
259. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*. 1994; 65:260–267.
260. Mannino DM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an elderly population. *Thorax*. 2006; 61:472–477
261. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A,

Nizankowska-Mogilnicka E. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370:741–750.

262. Pihlstrom BL. Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontol 2000*. 2001; 25:37–58.

263. Scannapieco FA, Ho AW Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. 2001. *J Periodontol* 72: 50–56.

264. Hayes C, Sparrow D, Cohen M, Vokonas PS, Garcia RI. The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA Dental Longitudinal Study. 1998. *Ann Periodontol* 3: 257–261.

265. Deo V, Bhongade ML, Ansari S, Chavan RS. Periodontitis as a potential risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Indian J Dent Res*. 2009; 20:466–470.

266. Prasanna SJ. Causal relationship between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. 2011. *J Indian Soc Periodontol* 15: 359–365.

267. Si Y, Fan H, Song Y, Zhou X, Zhang J, Wang Z. Association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a Chinese population. *J Periodontol*. 2012; 83:1288–1296.

268. Leuckfeld I, Obregon-Whittle MV, Lund MB, Geiran O, Bjortuft O, et al. Severe chronic obstructive pulmonary disease: Association with marginal bone loss in periodontitis. *Respiratory Medicine*. 2008. 102: 488–494.

269. Wang Z, Zhou X, Zhang J, Zhang L, Song Y, Hu FB, Wang C. Periodontal health, oral health behaviours, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol*. 2009; 36:750–755.

270. Xian-Tao Zeng, Ming-Li Tu, Dong-Yan Liu, Dong Zheng, Jing Zhang, and WeiDong Leng Periodontal Disease and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Plos One*, 2012, 7(10): e46508.

271. Shen TC, Chang PY, Lin CL, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, Shih CM, Hsu WH, Sung FC, Kao CH. Risk of Periodontal Diseases in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, 2015 Nov; 94(46): e2047.

272. Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H. Oral care and pneumonia. Oral Care Working Group. *Lancet* 1999; 354(9177):515.

273. Abe S, Ishihara K, Okuda K. Prevalence of potential respiratory pathogens in the mouths of elderly patients and effects of professional oral care. *Arch Gerontol Geriat*. 2001; 32(1):45-55.

274. M Bansal, M Khatri, and V Taneja. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases-a review. *J Med Life*. 2013 Spc 15; 6(3): 244–248.

275. Michel JP, Lesourd B, Conne P, Richard D, Rapin CH. Prevalence of infections and their risk factors in geriatric institutions: a one-day multicentre survey. *Bull World Health Organ* 1991; 69(1): 35-41.

276. Limeback H. The relationship between oral health and systemic infections among elderly residents of chronic care facilities: a review. *Gerodontology* 1988; 7(4):131-7.
277. Silvana P. Barros, Robert Suruki,² Zvi G. Loewy, James D. Beck, and Steven Offenbacher, A. Cohort Study of the Impact of Tooth Loss and Periodontal Disease on Respiratory Events among COPD Subjects: Modulatory Role of Systemic Biomarkers of Inflammation. *PLoS One*. 2013; 8(8): e68592.
278. Glass RT, Conrad RS, Bullard JW, Goodson LB, Mehta N, et al. Evaluation of microbial flora found in previously worn prostheses from the Northeast and Southwest regions of the United States. *J Prosthet Dent*. 2010; 103: 384–389
279. Peter KP, Mute BR, Doiphode SS, Bardapurkar SJ, Borkar MS, Raje DV. Association between Periodontal Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease - A Reality or Just a Dogma. *J Periodontol*. 2013 Jan 23.
280. Ledić K, Marinković S, Puhar I, Spalj S, Popović-Grle S, Ivić-Kardum M, Samaržija M, Plancak D. Periodontal disease increases risk for chronic obstructive pulmonary disease. *Coll Antropol*. 2013 Spc; 37(3):937-42.
281. Chrysanthakopoulos NA, Chrysanthakopoulos PA: Association between indices of clinically-defined periodontitis and self-reported history of systemic medical conditions. *J Investig Clin Dent*. 2016 Feb; 7(1):27-36.
282. Öztekin G¹, Baser U, Kucukcoskun M, Tanrikulu-Kucuk S, Ademoglu E, Isik G, Ozkan G, Yalcin F, Kiyani E. The association between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. *COPD*. 2014 Aug; 11(4):424-30.
283. Neeta Vijay Bhavsar, Bela Dilip Dave,¹ Nilam Ashokkumar Brahmhatt, and Rishikesh Parekh. Periodontal status and oral health behavior in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Nat Sci Biol Med*. 2015 Aug; 6 (Suppl 1): S93–S97.
284. Brooke E. Agado; Brian Crawford; Jacob DeLaRosa; Denise M. Bowen; Teri Peterson; Karen Neill, SANE–A; Carlene Paarmann. *Journal of Dental Hygiene*. 2012. 86, 3:204-214.
285. Devlin J. Patients with chronic obstructive pulmonary disease: management considerations for the dental team. *Br Dent J*. 2014; 217 (5): 235-7.
286. Zhou X, Han J, Song Y, Zhang J, Wang Z. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, oral health, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 350–356.
287. Janoff A, Sloan B, Weinbaum G, Damiano V, Sandhaus RA, Elias J, Kimbel P. Experimental emphysema induced with purified human neutrophil elastase: tissue localization of the instilled protease. *Am Rev Respir Dis*. 1977; 115:461–478.
288. Fujita J, Nelson NL, Daughton DM, Dobry CA, Spurzem JR, Irino S, Rennard SI. Evaluation of elastase and antielastase balance in patients with chronic bronchitis and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142:57–62.
289. Donnelly LE, Barnes PJ. Defective phagocytosis in airways disease. *Chest*. 2012; 141:1055–1062.

290. Owen CA. Roles for proteinases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3:253–268.
291. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2006; 7:130.
292. Ohlsson K, Olsson I, Tynelius-Bratthall G. Neutrophil leukocyte collagenase, elastase and serum protease inhibitors in human gingival crevices. *Acta Odontol Scand*. 1974; 32:51–59.
293. Peterson RJ, Marsh CL. The relationship of alpha1-antitrypsin to inflammatory periodontal disease. *J Periodontol*. 1979; 50:31–35.
294. Ingman T, Sorsa T, Kangaspunta P, Konttinen YT. Elastase and alpha-1-proteinase inhibitor in gingival crevicular fluid and gingival tissue in adult and juvenile periodontitis. *J Periodontol*. 1994; 65:702–709.
295. Fokkema SJ, Timmerman MF, van der Weijden FA, Wolffe GN, Renggli HH. A possible association of alpha1-antitrypsin deficiency with the periodontal condition in adults. *J Clin Periodontol*. 1998; 25:617–623.
296. Wallin-Bengtsson V, Piitulainen E, Hamberg K, Lindh C, Bratthall G. Alpha-1-antitrypsin deficiency and periodontitis, a pilot study. *Swed Dent J*. 2011; 35:33–40.
297. Figueredo CM, Gustafsson A. Activity and inhibition of elastase in GCF. *J Clin Periodontol*. 1998; 25:531–535.
298. Petropoulou P, Zhang Z, Curtis MA, Johnson NW, Hughes FJ, Winyard PG. Measurement of both native and inactivated forms of alpha1 proteinase inhibitor in human inflammatory extracellular fluids. *J Clin Periodontol*. 2003; 30:795–801.
299. Cox SW, Rodriguez-Gonzalez EM, Booth V, Eley BM. Secretory leukocyte protease inhibitor and its potential interactions with elastase and cathpsin B in gingival crevicular fluid and saliva from patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res*. 2006; 41:477–485.
300. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res* 1993;28:500–510.
301. Ryan ME, Ramamurthy NS, Golub LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol* 1996; 3:85–86.
302. Sorsa T, Tjaderhane L, Konttinen YT, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med* 2006; 38:306–321.
303. Kuula H, Salo T, Pirilä E, et al. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis* induced periodontitis. *Infect Immun* 2009;77:850–859.
304. Demkow U, van Overveld FJ. Role of elastases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: implications for treatment. *Eur J Med Res* 2010; 15 (suppl 2):27–35.
305. Vernooij JH, Lindeman JH, Jacobs JA, et al. Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. *Chest* 2004; 126:1082–1010.

306. Usher AK, Stockley RA. The link between chronic periodontitis and COPD: a common role for the neutrophil?. *BMC Med.* 2013 Nov 13; 11:241
307. Scott DA, Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. *Front Oral Biol.* 2012; 15:56–83.
308. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol.* 2012 30:459–489.
309. Burnett D, Chamba A, Hill SL, Stockley RA. Neutrophils from subjects with chronic obstructive lung disease show enhanced chemotaxis and extracellular proteolysis. *Lancet.* 1987; 2: 1043–1046.
310. Woolhouse IS, Bayley DL, Lalor P, Adams DH, Stockley RA. Endothelial interactions of neutrophils under flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2005; 25:612–617.
311. Sapey E, Stockley JA, Greenwood H, Ahmad A, Bayley D, Lord JM, Insall RH, Stockley RA. Behavioral and structural differences in migrating peripheral neutrophils from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183:1176–1186.
312. Di SA, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM, Donner CF, Saetta M. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158:1277–1285.
313. Confalonieri M, Mainardi E, Della PR, Bernorio S, Gandola L, Beghe B, Spanevello A. Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1998; 53:583–585.
314. Nussbaum G, Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol.* 2011; 38:49–59.
315. Ryder MI. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontol 2000.* 2010; 53:124–137.
316. Vignola AM, Riccobono L, Mirabella A, et al. Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1945–1950.
317. Culpitt SV, Rogers DF, Traves SL, Barnes PJ, Donnelly LE. Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med* 2005; 99:703–710.
318. Russell E, Culpitt SV, De Matos C, et al. Release and activity of MMP-9 and TIMP-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:602–609.
319. Belvisi MG, Bottomley KM. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a therapeutic role for inhibitors of MMPs? *Inflamm Res* 2003; 52:95–100.
320. Higashimoto Y, Iwata T, Okada M, Satoh H, Fukuda K, Tohda Y. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009; 103:1231–1238.

321. de Torres JP, Casanova C, Pinto-Plata V, et al. Gender differences in plasma biomarker levels in a cohort of COPD patients: a pilot study. *PLoS ONE* 2011; 6(1):e16021.
322. Yildirim E, Kormi I, Bas,og̃lu Õ K, Gũrgũn A, Kaval B, Sorsa T, Buduneli N. Periodontal health and serum, saliva matrix metalloproteinases in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *J Periodont Res* 2012;
323. Turino GM. Proteases in COPD: a critical pathway to injury. *Chest* 2007; 132:1724–1725.
324. Loukides S, Bakakos P, Kostikas K. Oxidative stress in patients with COPD. *Curr Drug Targets*. 2011; 12:469–477.
325. Neofytou E, Tzortzaki EG, Chatziantoniou A, Siafakas NM. DNA damage due to oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *Int J Mol Sci*. 2012; 13: 16853–16864.
326. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med*. 1989; 320:365–376.
327. Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1992; 200:248–254.
328. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91:10771–10778.
329. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000. 2007;43:160–232.
330. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, Bast A. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:813–816.
331. Tzortzaki EG, Dimakou K, Neofytou E, Tsikritsaki K, Samara K, Avgousti M, Amargianitakis, Gousiou A, Menikou S, Siafakas NM. Oxidative DNA damage and somatic mutations: a link to the molecular pathogenesis of chronic inflammatory airway diseases. *Chest*. 2012; 141:1243–1250.
332. Montuschi P, Collins JV, Ciabattoni G, Lazzeri N, Corradi M, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:1175–117.
333. Dahl M, Bowler RP, Juul K, Crapo JD, Levy S, Nordestgaard BG. Superoxide dismutase 3 polymorphism associated with reduced lung function in two large populations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:906–912.
334. Noguera A, Batle S, Miralles C, Iglesias J, Busquets X, MacNee W, Agusti AG. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001; 56:432–437.
335. Gronert K, Kantarci A, Levy BD, Clish CB, Odparlik S, Hasturk H, Badwey JA, Colgan SP, Van Dyke TE, Serhan CN. A molecular defect in intracellular lipid signaling in human neutrophils in localized aggressive periodontal tissue damage. *J Immunol*. 2004; 172:1856–1861.

336. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Cooper PR, Chapple IL. Hyperactivity and reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis. *Clin Exp Immunol*. 2007; 147:255–264.

337. Grant MM, Brock GR, Matthews JB, Chapple IL. Crevicular fluid glutathione levels in periodontitis and the effect of non-surgical therapy. *J Clin Periodontol*. 2010; 37:17–23.

338. Terashima T, Chubachi S, Matsuzaki T, Nakajima T, Satoh M, Iwami E, Yoshida K, Katakura A, Betsuyaku T. The association between dental health and nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. 2016. *Chron Respir Dis*. 2016; Apr 6. pii: 1479972316643076. [Epub ahead of print].

339. Henke C, Budweiser S, Jörres RA. Lung function and associations with multiple dimensions of dental health: a prospective observational cross-sectional study. 2016; May 17;9: 274.

340. Zhou X, Han J, Liu Z, Canción Y, Z Wang, Z. Sun. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: a 2-year pilot randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2014 Jun; 41(6):564-72.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1

Hoja de recogida de datos

“La periodontitis crónica (PC) como factor de riesgo de la gravedad de la EPOC: Asociación con la tasa de exacerbaciones y reingresos”

NHC

Teléfonos de contacto:

Número de identificación			
Sexo			
Edad			
FEV1			
2 o más exacerbaciones en el último año	Si	No	
CAT			
Grupo de la GOLD			
Tabaquismo activo	Si	No	
Exfumador	Si	No	
Nivel educativo			
Escala de Barthel			
Número de dientes presentes (perdidos)			
Pérdida de inserción (PI)			
Profundidad de sondaje (PS)			
Índice de hemorragia (BI)			
Pérdida osea	Leve	Moderada	Grave
Periodontitis crónica (PC)	No ó Leve		Mod. ó Grave
Extensión PC	Localizada		Generalizada

Reingresos durante los 180 días de seguimiento:

Anexo 2

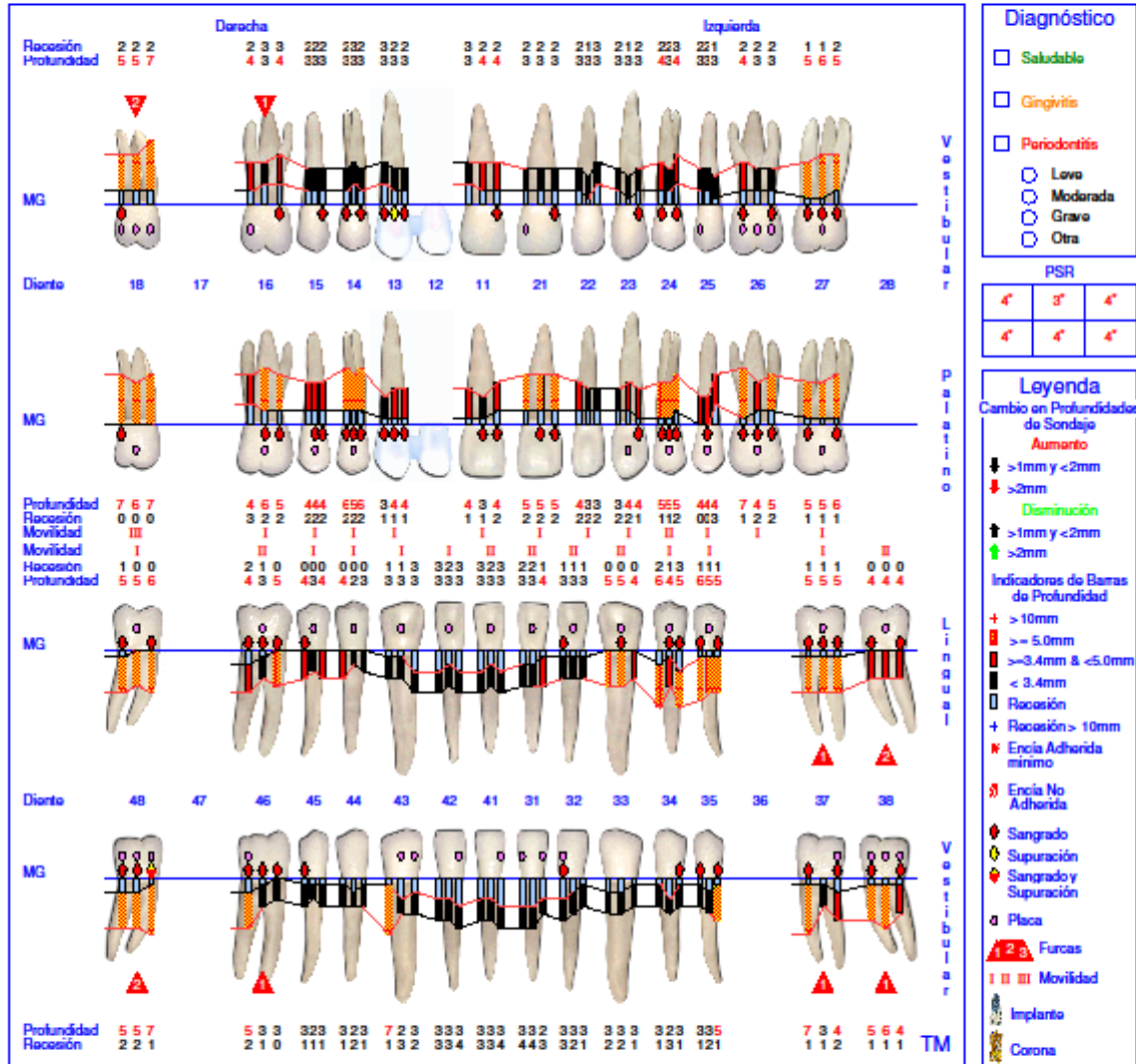


Anexo 3

Periodontograma



Ficha:
 Nombre: EPOC 016
 Examinador:
 Fecha: December 09, 2015, 08:14



Informe

EPOC 016 tiene 27 dientes, 82 de 162 localizaciones ó 50% de las profundidades de bolsa son mayores de 3.4 mm

Sangrado: 74 sitio(s) (45%) sangraron
 Supuración: 2 sitio(s) (1%) supuraron
 Recesión: 27 dientes(s) presentaban recesión, de los que 13 tenían una recesión igual o mayor de 3.0 mm
 Se localizaron 8 furcas(s)
 Movilidad: 27 dientes(s) presentaban algún grado de movilidad
 Placa: 48 (44%) sitio(s) presentaban placa/cálculo, 19 (36%) en Interproximal, 23 (85%) en lingual, 6 (22%) en vestibular y 34 (75%) en los molares

Localizaciones con Placa

The style and appearance of this chart is a trademark of the Florida Probe Corporation-Copyright © 1996-2009, All Rights Reserved - Gainesville, Florida, USA
 Printed on 09/12/2015 08:34:48 from CLINICA1

Anexo 4

AUTONOMÍA PARA LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA – BARTHEL

Nombre

Fecha

Unidad/Centro

Nº Historia

Población diana: Población general. Se trata de un cuestionario **heteroadministrado** con 10 ítems tipo likert. El rango de posibles valores del Índice de Barthel está entre 0 y 100, con intervalos de 5 puntos. A menor puntuación, más dependencia; y a mayor puntuación, más independencia. Además, el Índice Barthel puede usarse asignando puntuaciones con intervalos de 1 punto entre las categorías – las posibles puntuaciones para las actividades son 0, 1, 2, ó 3 puntos – resultando un rango global entre 0 y 20. Los puntos de corte sugeridos por algunos autores para facilitar la interpretación son:

- 0-20 dependencia total
- 21-60 dependencia severa
- 61-90 dependencia moderada
- 91-99 dependencia escasa
- 100 independencia

Comer

10	independiente	Capaz de utilizar cualquier instrumento necesario, capaz de desmenuzar la comida, extender la mantequilla, usar condimentos, etc, por sí solo. Come en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona
5	Necesita ayuda	Para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc, pero es capaz de comer solo
0	Dependiente	Necesita ser alimentado por otra persona

Lavarse – bañarse –

5	Independiente	Capaz de lavarse entero, puede ser usando la ducha, la bañera o permaneciendo de pie y aplicando la esponja sobre todo el cuerpo. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente
0	Dependiente	Necesita alguna ayuda o supervisión

Vestirse

10	Independiente	Capaz de poner y quitarse la ropa, atarse los zapatos, abrocharse los botones y colocarse otros complementos que precisa (por ejemplo braguero, corsé, etc) sin ayuda)
5	Necesita ayuda	Pero realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable
0	Dependiente	

Arreglarse

5	Independiente	Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Incluye lavarse cara y manos, peinarse, maquillarse, afeitarse y lavarse los dientes. Los complementos necesarios para ello pueden ser provistos por otra persona
0	Dependiente	Necesita alguna ayuda

Deposición

10	Continente	Ningún episodio de incontinencia. Si necesita enema o supositorios es capaz de administrárselos por sí solo
5	Accidente ocasional	Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas o supositorios
0	Incontinente	Incluye administración de enemas o supositorios por otro

Micción - valorar la situación en la semana previa –

10	Continente	Ningún episodio de incontinencia (seco día y noche). Capaz de usar cualquier dispositivo. En paciente sondado, incluye poder cambiar la bolsa solo
5	Accidente ocasional	Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas o supositorios
0	Incontinente	Incluye pacientes con sonda incapaces de manejarse

Ir al retrete

10	Entra y sale solo	Capaz de quitarse y ponerse la ropa, limpiarse, prevenir el manchado de la ropa y tirar de la cadena. Capaz de sentarse y levantarse de la taza sin ayuda (puede utilizar barras para soportarse). Si usa bacinilla (orinal, botella, etc) es capaz de utilizarla y vaciarla completamente sin ayuda y sin manchar
5	Necesita ayuda	Capaz de manejarse con pequeña ayuda en el equilibrio, quitarse y ponerse la ropa, pero puede limpiarse solo. Aún es capaz de utilizar el retrete.
0	Dependiente	Incapaz de manejarse sin asistencia mayor

Trasladarse sillón / cama

15	Independiente	Sin ayuda en todas las fases. Si utiliza silla de ruedas se aproxima a la cama, frena, desplaza el apoya pies, cierra la silla, se coloca en posición de sentado en un lado de la cama, se mete y tumba, y puede volver a la silla sin ayuda
10	Mínima ayuda	Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física, tal como la ofrecida por una persona no muy fuerte o sin entrenamiento
5	Gran ayuda	Capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia (persona fuerte o entrenada) para salir / entrar de la cama o desplazarse
0	Dependiente	Necesita grúa o completo alzamiento por dos persona. Incapaz de permanecer sentado

Deambulaci3n

15	Independiente	Puede caminar al menos 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda o supervisi3n. La velocidad no es importante. Puede usar cualquier ayuda (bastones, muletas, etc...) excepto andador. Si utiliza prótesis es capaz de ponérselo y quitársela sólo
10	Mínima ayuda	supervisi3n o pequeña ayuda física (persona no muy fuerte) para andar 50 metros. Incluye instrumentos o ayudas para permanecer de pie (andador)
5	Independiente en silla de ruedas En 50metros	Debe ser capaz de desplazarse, atravesar puertas y doblar esquinas solo
0	Dependiente	Si utiliza silla de ruedas, precisa ser empujado por otro

Subir y bajar escaleras

10	Independiente	Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión. Puede utilizar el apoyo que precisa para andar (bastón, muletas, etc) y el pasamanos
5	Necesita ayuda	Supervisión física o verbal.
0	Dependiente	Incapaz de salvar escalones. Necesita alzamiento (ascensor)

Fecha						
Puntuación total						

Anexo 5

Su nombre:

Fecha actual:



¿Cómo es la EPOC que padece? Realización del COPD Assessment Test™ (CAT)

Este cuestionario le ayudará a usted y al profesional del cuidado de la salud a medir el impacto que la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) está teniendo en su bienestar y su vida diaria. Sus respuestas y la puntuación de la prueba pueden ser utilizadas por usted y por el profesional del cuidado de la salud para ayudar a mejorar el manejo de la EPOC y obtener el máximo beneficio del tratamiento.

En cada uno de los siguientes enunciados, ponga una X en la casilla que mejor describa su estado actual. Asegúrese de seleccionar sólo una respuesta para cada pregunta.

Ejemplo: Estoy muy contento 0 1 2 3 4 5 Estoy muy triste

		PUNTUACIÓN
Nunca toso	0 1 2 3 4 5 Siempre estoy tosiendo	
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	0 1 2 3 4 5 Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	0 1 2 3 4 5 Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	0 1 2 3 4 5 Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0 1 2 3 4 5 Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la enfermedad pulmonar que padezco	0 1 2 3 4 5 No me siento nada seguro al salir de casa debido a la enfermedad pulmonar que padezco	
Duermo sin problemas	0 1 2 3 4 5 Tengo problemas para dormir debido a la enfermedad pulmonar que padezco	
Tengo mucha energía	0 1 2 3 4 5 No tengo ninguna energía	
		PUNTUACIÓN TOTAL

COPD Assessment Test con el logotipo CAT es una marca comercial del grupo de empresas GlaxoSmithKline.
© 2009 GlaxoSmithKline group of companies. Todos los derechos reservados.
Last Updated: February 26, 2012