

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE PERIODONCIA

**LA ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO
POSIBLE FACTOR DE RIESGO DE NEUMONÍAS Y DE
ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS CRÓNICA**

Trabajo especial presentado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela por la
Odontóloga Ninoska Enríquez para
optar al título de Especialista en Periodoncia

Caracas, Abril de 2003

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE PERIODONCIA

**LA ENFERMEDAD PERIODONTAL COMO
POSIBLE FACTOR DE RIESGO DE NEUMONÍAS Y DE
ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS CRÓNICAS**

Autor: Ninoska Enríquez Yépez
Tutores: Prof. María Eugenia Díaz
Prof. Gur Levy

Caracas, Abril de 2003

Aprobado en nombre de la
Universidad Central de Venezuela
por el siguiente jurado examinador

(Coordinador) Nombre y Apellido

Firma

Nombre y Apellido

Firma

Nombre y Apellido

Firma

Observaciones: _____

Caracas, Abril 2003

DEDICATORIA

A mi esposo y mis padres
por el apoyo incondicional

AGRADECIMIENTOS

En el desarrollo de mi trabajo monográfico, hubo una participación plural, la cual fue necesaria para una culminación con éxito. Quisiera agradecer especialmente, a mis tutores, Prof. María Eugenia Díaz, Prof. del Postgrado de Periodoncia, al Dr. Gur Levy, profesor de Neumonología de la Escuela de Medicina, ambos profesores de la Universidad Central de Venezuela, por su dedicación y constancia durante la evolución del trabajo.

Prof. Olga González Blanco, MSc en Odontología Restauradora y Oclusión, por su colaboración y asesoría en el área metodológica.

A mis compañeras, Od. Hugisbel Guerra, Od. Gredy Lugo, Od. Mónica Rodrigo, Od. Silvana Guruceta y a Od. María Elena Rivas, por la ayuda y sugerencias planteadas durante las correcciones.

Al Prof. Ildemaro Rodríguez Müller, Especialista en Periondocia, ex coordinador del postgrado de periodoncia por la ayuda en la selección del tema. Prof. Mireya García, Prof. Xiomara Jiménez, Prof. María Antonieta Méndez, Prof. Victoria Criado, Prof. Liliana Lembo, Especialistas en Periodoncia y profesores pertenecientes al Postgrado de Periodoncia, al Dr. Elias Chuki, Médico Internista y Endocrinólogo, profesor de la cátedra de Medicina Interna, profesores de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, quienes participaron en la discusión del esquema de la monografía.

LISTA DE CONTENIDOS

	Página
I INTRODUCCIÓN.....	1
II.REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	4
1 ENFERMEDAD PERIODONTAL. GENERALIDADES.....	4
1.1 Definición de enfermedad periodontal.....	4
1.2. Etiopatogénesis de la enfermedad periodontal.....	4
1.2.1 Aspectos microbiológicos de la enfermedad periodontal.....	4
1.2.2 Aspectos inmunológicos de la enfermedad periodontal.....	16
1.3 La enfermedad periodontal como factor de riesgo en enfermedades sistémicas.....	22
2 LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y NEUMONÍAS.....	28
2.1 Definición de neumonía.....	28
2.2 Clasificación de las neumonías.....	28
2.3 Etiopatogénesis de las neumonías.....	29

2.4 La enfermedad periodontal como factor de riesgo en el desarrollo de las neumonías.....	39
3 LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LAS ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS CRÓNICAS.....	52
3.1 Definición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.....	52
3.2 Definición de la bronquitis crónica.....	53
3.3 Definición del enfisema pulmonar.....	54
3.4 Etiopatogénesis de la enfermedad pulmonar.obstructiva crónica.....	54
3.5 La enfermedad periodontal como factor de riesgo en la etiopatogénesis de las EOPC.....	62
III.- DISCUSIÓN.....	72
IV.- CONCLUSIONES.....	80
V.- REFERENCIAS.....	84

RESUMEN

Actualmente se estudia la relación que existe entre la enfermedad periodontal y el inicio y progreso de múltiples alteraciones de orden general. La asociación entre la enfermedad periodontal y las infecciones respiratorias se plantea, considerando que la broncoaspiración de secreciones bucofaríngeas y la alteración de los mecanismos de defensa para eliminar la contaminación de la bacteria, pudiera causar la infección pulmonar. Por otro lado estima que la placa dental puede actuar como un reservorio de patógenos respiratorios, especialmente en pacientes con enfermedad periodontal. Es necesario aclarar la relación entre las condiciones bucales y el desarrollo de la neumonía y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Lo cual podría significar la incorporación de nuevos procedimientos de prevención de dichas alteraciones a través del control periodontal.

I INTRODUCCIÓN

La neumonía es la sexta causa de muerte en EEUU, en donde la tasa anual global es de 12 episodios por 1000 habitantes (4 millones de casos), lo que origina 600.000 ingresos hospitalarios al año. Los costos anuales, incluyendo los costos directos de tratamiento y la pérdida de productividad, superaron los 20 billones de dólares en 1985. En Venezuela para el año 1999 la morbilidad fue de 90.728 casos, lo que representó una tasa de 382,7 casos por 100.000 habitantes, conformando la novena causa de muerte y la primera causa debido a enfermedades infecciosas. En el Reino Unido, la neumonía es la quinta causa de muerte. Esta enfermedad puede caracterizarse por ser una infección que amenaza la vida del paciente, especialmente aquel de edad avanzada e inmunocomprometido. Así la neumonía es la principal causa de muerte por infección en los países desarrollados, y suponen 2-21% en la neumonía adquirida en la comunidad y entorno a un 20-50% en la neumonía nosocomial.

Por otro lado la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición en la cual existe una limitación crónica del flujo de aire. Un reciente estudio de EPOC mundial, refiere

que ésta es la cuarta causa de morbilidad en los EEUA y se calcula que en el año 2020 será la quinta causa en el impacto global por enfermedades a escala mundial, según un estudio del Banco Mundial/ Organización Mundial de la Salud es la sexta causa de mortalidad. El costo del tratamiento de esta condición, está alrededor de miles de millones de dólares anualmente, solamente en los EEUU. El riesgo más alto del EPOC se encuentra en pacientes con una historia prolongada del hábito de fumar. Las tendencias durante los dos últimos decenios sugieren un aumento de 60% en la prevalencia de EPOC.

Se sugiere que la enfermedad periodontal podría ser un factor de riesgo de neumonía y la EPOC. La asociación que se establece entre ambas enfermedades, se considera debido a que por un lado, las bacterias periodontopatógenas pueden ser broncoaspiradas y causar la infección pulmonar y por otro lado, la participación del sistema inmunológico en el desarrollo de la enfermedad periodontal, produce la liberación de mediadores químicos que producen alteración de la superficie de los tejidos bucales, haciéndolos susceptibles a la colonización de patógenos respiratorios, que posteriormente serán broncoaspirados desencadenando la infección respiratoria. En la actualidad la asociación entre la enfermedad periodontal y los

trastornos respiratorios, tales como la neumonía y la EPOC, no está comprobada, por lo que se requiere mayores estudios para su comprensión.

El objetivo de este trabajo especial de grado es analizar el papel de la enfermedad periodontal en el desarrollo de neumonía y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

II REVISIÓN DE LA LITERATURA

1 LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. GENERALIDADES

1.1 Definición

La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria crónica localizada, causada por una infección bacteriana, proveniente de la placa dental, que produce como resultado destrucción de los tejidos de soporte dentario. La cual se ocasiona por la liberación de sustancias tóxicas de bacterias periodontopatógenas que se encuentran en la placa dental subgingival, así como también por la respuesta del hospedero a dicha infección.¹

1.2 Etiopatogénesis de la enfermedad periodontal

1.2.1 Aspectos microbiológicos de la enfermedad periodontal

La placa dental, también conocida como *biopelícula*, es fundamental para el desarrollo de la enfermedad periodontal, la cual se describe como un agregado de microorganismos, tales como bacterias grampositivas y gramnegativas, móviles o no móviles, en forma de bacilos, cocos o pleomórficas, células epiteliales e inflamatorias, que se adhieren con tenacidad a los dientes u otras superficies bucales, presenta una estructura

microscópica definida ordenada en columnas de microcolonias.

9,24,42

La acumulación de placa dental en la superficie dentaria adyacente a los tejidos gingivales expone a los tejidos periodontales en contacto con los productos de desecho, enzimas y componentes superficiales de las bacterias patógenas, desarrollándose de esta manera la enfermedad periodontal.^{9,16}

La etiopatogénesis de la enfermedad periodontal ha cambiado significativamente en los últimos 30 años. A comienzos de 1900 se sugirió que los microorganismos del tipo amebas, espiroquetas, fusiformes y estreptococos eran los responsables etiológicos de la enfermedad periodontal. Entre 1930 y 1940, el papel de toda la placa bacteriana en la etiología de las enfermedades periodontales fue descartado.^{9,16,24,36,42}

En 1950, con el reconocimiento de que el control de placa era esencial para el tratamiento de las enfermedades periodontales, se dio origen a la hipótesis de la placa dental *inespecífica*, por la cual se pensaba que la acumulación de cualquier especie microbiana en el margen gingival conduciría a la gingivitis y después a la periodontitis.^{9,16,24,36,42}

Para la misma época, se formuló una segunda hipótesis con infecciones anaerobias mixtas como la etiología de la periodontitis. Se consideró que cualquier combinación de especies, que colectivamente presentaran un dispositivo esencial de determinantes bioquímicos o factores de virulencia, podía conducir a las formas destructivas de periodontitis. Para ese momento, las combinaciones más estudiadas fueron las infecciones fusoespiroquetales, que incluían fusiformes, espiroquetas y otras especies, así como infecciones por miembros del grupo *Bacteroides* con *pigmentación negra*.
9,16,24,36,42

En la década de los sesenta, se comenzó nuevamente el interés por una etiología bacteriana específica. Se pensaba que la composición microbiana de la placa dental era relativamente similar en todos los pacientes y zonas de la cavidad bucal. Se reconocía una cierta variabilidad que no se consideraba importante, debido a que no se apreciaba la verdadera medida de las diferencias en la composición bacteriana de la placa dental.
9,16,24,36,42

Posteriormente, otras investigaciones buscaron las diferencias en los microorganismos de las muestras tomadas de

placa subgingival. Newman *et al.* y Slots, demostraron que la composición de la placa subgingival difería sustancialmente, al compararlas con las muestras tomadas de zonas sanas en sujetos con periodontitis juvenil localizada. A finales de la década de los setenta, Tañer *et al.* y Slots *et al.* corroboran lo anteriormente expuesto, al observar que la microflora recuperada en lesiones con periodontitis adulta era distinta, de la microflora de zonas sanas en los mismos sujetos y también con lesiones en sujetos con periodontitis juvenil localizada.^{9,16,24,36,42}

Se han presentado de forma reiterada diversos inconvenientes al realizar el análisis para determinar la etiología de la enfermedad periodontal, que han limitado la identificación de los microorganismos periodontopatógenos. Existen diferentes dificultades para definir los patógenos periodontales, Socransky *et al.* y Haffejee, han revisado algunas de las razones o motivos por los cuales, existe incertidumbre en la definición de los patógenos periodontales, estos autores indicaron las características especiales que presentaban las infecciones periodontales que se diferenciaban de otras enfermedades infecciosas.^{9,16,24,36,42}

Entre las características analizadas se concluyó que más de cuatrocientas especies han sido cultivadas de los sacos periodontales de diferentes individuos; de un solo sitio se pueden obtener entre treinta y cien especies, cualquiera de las cuales pudiera ser patógena. Muchas de las especies de los sacos periodontales son difíciles de cultivar y de identificar. Las restricciones físicas del saco periodontal hacen complicada la obtención representativa de la muestra.^{9,16,24,36,42}

Se sabe que la enfermedad periodontal es una enfermedad con períodos de exacerbación y remisión, por lo que en algunas oportunidades se toman muestras de individuos en los que la enfermedad no está progresando de forma activa, lo que dificulta el análisis de los cultivos.^{9,16,24,36,42}

Por otro lado, puede ocurrir que especies oportunistas se desarrollen como resultado de la enfermedad en vez de ser su causa. Es probable que algunas de las infecciones de los sacos periodontales sean mixtas, es decir la combinación de microorganismos de especies distintas que al combinarse, favorecen el desarrollo de la enfermedad. A menudo hay patógenos en bajas cantidades en pacientes que se presentan

sin enfermedad periodontal destructiva, lo que hace más difícil evaluar el papel de éstos en la enfermedad.^{9,16,24,36,42}

Las cepas de los patógenos periodontales pueden diferir en su virulencia. Se pueden detectar tipos clonales avirulentos en sujetos periodontalmente sanos, mientras que pueden existir tipos clonales virulentos en sujetos con enfermedad periodontal.^{9,16,24,36,42}

A pesar de las dificultades anteriormente mencionadas, se han conseguido progresos considerables en la identificación de los patógenos periodontales mediante la aplicación de criterios múltiples que incluyen la respuesta del hospedero. Como resultado de las intensas investigaciones en microbiología e inmunología de la enfermedad periodontal, varias bacterias patógenas específicas surgen como posibles agentes causales de la enfermedad periodontal.^{9,16,24,36,42}

Una variedad de microorganismos predominantemente gramnegativos participa en la etiología de la enfermedad periodontal, entre ellos *A. Actinomycetencomitans*, *P. Gingivalis*, *Bacteroides frosythus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*,

Peptostreptococcus micros, especies de Selenomonas, Eubacterium, Streptococcus *intermedius*, espiroquetas e infecciones mixtas.^{9,16,24,36,42}

Los microorganismos producen una gran variedad de enzimas solubles que disuelven las proteínas extracelulares liberadas por el hospedero. También liberan numerosos productos metabólicos, como amoníaco, indol, anhídrico sulfúrico y ácido butírico. Entre los productos de origen bacteriano, existen proteasas capaces de lisar colágeno, elastina, fibronectina, fibrina y otros componentes de la matriz intercelular de los tejidos epitelial y conectivo.^{9,16,24,36,42}

Una de las asociaciones más fuertes entre patógeno sospechado y la enfermedad periodontal destructiva es la presencia del Actinobacillus *actinomycetemcomitans*. Este es un bacilo pequeño, no móvil, gramnegativo, sacarolítico y que forma pequeñas colonias en forma de estrella, fue reconocido como patógeno periodontal por su mayor frecuencia de detección y sus mayores cantidades en las lesiones de periodontitis agresiva, entidad que anteriormente se denominaba periodontitis juvenil, también se había encontrado este patógeno en periodontitis de aparición temprana.^{9,16,24,36,42}

Esta especie produce una cantidad de metabolitos potencialmente perjudiciales, incluida una leucotoxina, la cual es liberada en exceso y es aparentemente más virulenta que las producidas por otras especies debido a que tiene una gran capacidad de lisar leucocitos. Los lipopolisacáridos, originados por los microorganismos pigmentados de negro, son capaces de provocar tanto la respuesta inflamatoria e inmunitaria como de interactuar con las células del hospedero.^{9,16,24,36,42}

El segundo patógeno periodontal potencial más intensamente estudiado es la *Porphyromona gingivalis*. Los cultivos de esta especie demuestran que es un microorganismo gramnegativo, anaerobio, no móvil, asacarolítico que suele presentarse en forma de bacilos cortos o cocos. Este microorganismo pertenece al grupo de bacteroides pigmentados de negro, asociados hace varias décadas a las enfermedades periodontales.^{9,16,24,36,42}

La *Porphyromona gingivalis* induce respuestas inmunitarias elevadas generales y locales en sujetos con diversas formas de periodontitis, de hecho se ha encontrado que pacientes que presentan enfermedad periodontal avanzada poseen anticuerpos contra la *Porphyromona gingivalis*.^{9,16,24,36,42}

El *Bacteroides forsythus* fue descrito en un inicio como bacteroide fusiforme, es un bacilo gramnegativo, anaerobio, fusiforme, muy pleomórfico. Se demostró que el desarrollo de este microorganismo puede mejorar con el cultivo conjunto con el *Fusobacterium nucleatum* y, de hecho, es común que se presenten ambas especies en sitios subgingivales. Se encontró esta especie, en mayores cantidades, en zonas con enfermedad periodontal destructiva, que en zonas con gingivitis o sanas.^{9,16,24,36,42}

La *Prevotella intermedia* es el segundo bacteroide pigmentado de negro que se asocia con la enfermedad periodontal, es un bacilo, corto, gramnegativo, y se encuentra en altas proporciones en pacientes que presentan enfermedades necrotizantes y en diversas formas de periodontitis. Esta especie parece tener diversas propiedades virulentas similares a las mostradas por *Porphyromona gingivalis*.^{9,16,24,36,42}

Otras especies pueden ser consideradas como posibles patógenos, tales como *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros* y ciertas especies *Selenomonas* y *Eubacterium*. El *Fusobacterium nucleatum* es un bacilo fusiforme gramnegativo, anaerobio que ha sido considerado parte de la flora subgingival, a pesar de que

se han detectado mayores cantidades en lesiones periodontales activas, esta diferencia pudiera deberse a la presencia de otras subespecies que se encuentran en la enfermedad periodontal.^{9,16,24,36,42}

El *Campylobacter rectus* es un vibrión móvil corto, gramnegativo y anaerobio, se ha demostrado que este microorganismo se presenta en mayores cantidades en zonas enfermas y activas, comparadas con zonas sanas. El *Eikenella corrodens* es un pequeño bacilo, regular, gramnegativo, capnofílico, asacarolítico, que se reconoció como patógeno en otras formas de enfermedad, en particular en osteomielitis, infecciones del sistema nervioso central e infecciones de los conductos radiculares, se ha encontrado esta especie en mayores cantidades, en zonas de destrucción periodontal en comparación con zonas sanas.^{9,16,24,36,42}

Se sugirió que ciertas especies de *Eubacterium* podrían ser patógenos periodontales, debido a sus niveles incrementados en zonas de enfermedad periodontal, particularmente en las formas más graves de la enfermedad, sin embargo, esta especie presenta grandes dificultades para su cultivo, por lo que la contribución de esta especie en el desarrollo de la enfermedad periodontal no está confirmada.^{9,16,24,36,42}

Las espiroquetas son microorganismos con motilidad, de forma helicoidal, anaerobios y gramnegativos, que se observan frecuentemente en los sacos periodontales. Una espiroqueta fue implicada claramente como agente etiológico de las enfermedades ulceronecrotizantes, sin embargo su papel en otras formas de enfermedad periodontal es menos claro.^{9,16,24,36,42}

En la actualidad, obviamente no se han identificado todos los microorganismos peridontopatógenos. Ha crecido el interés por grupos de especies no halladas comúnmente en la placa subgingival, como iniciadoras o como posibles contribuyentes a la patogenia de la enfermedad periodontal, particularmente en aquellos pacientes en los que el resultado del tratamiento es insatisfactorio. En dichos sujetos pueden encontrarse especies que no se esperaba hallar en la placa subgingival en sujetos que no fueron tratados periodontalmente.^{9,16,24,36,42}

Se ha hecho hincapié en microorganismos entéricos y especies estafilocócicas, así como en otros habitantes inusuales de la boca. La presencia de especies inusuales en las lesiones periodontales sugiere la posibilidad de que desempeñen

un papel en la etiología de las enfermedades periodontales.^{9,16,24,36,42}

Ciertas combinaciones de especies se han considerado en las enfermedades periodontales en humanos mediante muestras de cultivo. Las combinaciones más comunes son *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides forsythus* y *Campylobacter rectus*; *Staphylococcus intermedius*, *Porphyromonas gingivalis* y *Peptoestreptococcus micros*; *Staphylococcus intermedius* y *Fusobacterium nucleatum* con *Porphyromonas gingivalis* o sin éste, también se ha encontrado la combinación entre el *Actinobacillus actinomycetencomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* y *Treponema denticola*. Se requieren nuevas pruebas para corroborar el papel patogénico de estas combinaciones en las enfermedades periodontales en humanos.⁴²

La placa dental humana demostró su potencial patógeno cuando fue implantada en sitios extrabucal, como fue el caso en zonas subcutáneas en seres humanos o en animales de experimentación. En la placa dental también se observaron numerosos productos tóxicos, incluidos endotoxinas, mucopéptidos de la pared celular bacteriana, ácidos orgánicos y grasos, indol, aminas y leucotoxinas; además, se demostró que

la placa entera o algunos microorganismos de la placa pueden producir enzimas, las cuales hidrolizan una amplia variedad de componentes tisulares, las masas bacterianas que se acumulan dentro o fuera del surco gingival poseen un dispositivo de antígenos y posiblemente activadores policlonales capaces de desencadenar secuencias de acontecimientos mediados por el hospedero, que han sido postulados como mecanismos de destrucción de los tejidos.^{9,16,24,36,42}

1.2.1 Aspectos inmunológicos de la enfermedad periodontal

Las reacciones inflamatoria e inmunitaria que se producen en el organismo frente a la placa dental, constituyen los rasgos predominantes de la gingivitis y la periodontitis. Los procesos inflamatorios e inmunológicos actúan en los tejidos gingivales para protegerlos contra los ataques de los productos microbianos y evitan que los microorganismos proliferen, es decir que se extiendan o que invadan los tejidos, y de esta forma se evita el origen de la infección.¹⁶

Una especie bacteriana debe superar varios obstáculos del hospedero para colonizar un sitio subgingival. Estos son el flujo salival, el fluido crevicular y el desplazamiento mecánico por la masticación y la fonación. Las sustancias de la saliva y del surco

gingival pueden ayudar en la prevención de la colonización mediante el bloqueo de la unión de las células bacterianas a las superficies. La descamación de las células epiteliales presenta otro mecanismo de despeje, que es superado por la capacidad de ciertos microorganismos para unirse a las células epiteliales subyacentes.⁹

Después de la acumulación de placa dental, los neutrófilos y leucocitos polimorfonucleares están listos para migrar a esa zona y comienza a formarse el infiltrado en el tejido conectivo. En esta etapa los linfocitos, macrófagos, plasmocitos se adhieren a la matriz colágena y permanecen mientras los neutrófilos prosiguen y migran hacia el surco gingival.¹⁶

Las hipótesis actuales plantean que los linfocitos que se unen a antígenos periodontales quedarán retenidos en los tejidos periodontales, estimulando la proliferación de polimorfonucleares neutrófilos, para eliminar a estos linfocitos retenidos en los tejidos. Con el aumento del número de leucocitos, se produce una reacción acentuada en la cantidad de colágeno, fibroblastos y en el volumen de tejido residual, es decir, de la matriz intercelular, colágeno degradado, material

exudado, células degeneradas y aumentando así en cantidad la neoformación de pequeños vasos sanguíneos.¹⁶

Las sustancias microbianas estimulan a las células epiteliales para que produzcan citocinas proinflamatorias y otros mediadores químicos de la inflamación. Estos mediadores inician en el seno de los tejidos una respuesta inflamatoria que corresponde a la respuesta inflamatoria clásica.¹⁶

En las primeras etapas, los neutrófilos predominan debido a la movilidad y flexibilidad de estas células y a los efectos de las moléculas de adhesión sobre los vasos sanguíneos a los que preferentemente se unen los polimorfonucleares en las etapas iniciales de la inflamación. Además, se genera un gradiente quimiotáctico desde el surco hacia el tejido conectivo y, de esa forma, los polimorfonucleares son atraídos hacia el surco gingival. Los factores quimiotácticos son proteínas y péptidos como el metionil leucil fenilamina y factores quimiotácticos del hospedero, como las quimiocinas, particularmente la interleucina 8, moléculas producidas por neutrófilos, como leucotrina B4 y moléculas derivadas del desencadenamiento del sistema de complemento (C5a). De esta manera, los polimorfonucleares neutrófilos son atraídos al área del surco gingival, en donde

liberan sus mediadores químicos y estimulan la atracción de otras células leucocitarias, tales como monocitos, macrófagos y linfocitos, a que se dirijan a esa zona.¹⁶

Las respuestas inmunitarias a los microorganismos están dirigidas principalmente contra las proteínas y polisacáridos de la membrana externa y contra las enzimas y toxinas liberadas extracelularmente. Estas reacciones inmunitarias tienen como resultado una mayor liberación de citocinas y mediadores químicos proinflamatorios que, a su vez, aumentan la inflamación por lo que son más nocivos para el hospedero.¹⁶

Los polimorfonucleares son los leucocitos predominantes en el surco gingival, tanto en salud como en enfermedad. Los polimorfonucleares de la circulación son atraídos al área por la vía de los estímulos quimiotácticos evocados desde la placa dental. El número de polimorfonucleares aumenta en el surco gingival con el desarrollo de gingivitis y se encuentran en un número aún mayor en los sitios con periodontitis. Estos leucocitos constituyen la primera línea de defensa contra los patógenos periodontales. La elastasa, enzima liberada por los polimorfonucleares neutrófilos, corresponde al granular primario de los polimorfonucleares, esta enzima produce una acción sobre

los tejidos, que corresponde a la degradación tisular y está presente con mayor actividad en los sitios de inflamación gingival.¹⁶

Las citocinas son proteínas solubles, segregadas por las células que actúan como moléculas que emiten señales a otras células, tienen numerosas acciones como la iniciación y el mantenimiento de las respuestas inmunitarias e inflamatorias y la regulación del desarrollo y la diferenciación de las células. Estas moléculas son liberadas en pequeñas cantidades y tienen diferentes acciones sobre las células que presentan un receptor específico para cada citocina. Las citocinas son numerosas, muchas tienen funciones que se superponen y están ligadas entre sí formando una red activa que controla la respuesta del hospedero. El control de la liberación y acción de la citocina es complejo y depende de inhibidores y receptores.¹⁶

Las citocinas interleucina 1, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral estimulan la reabsorción ósea. La interleucina 8 tiene poderosas funciones quimiotácticas para los leucocitos, particularmente para los neutrófilos, pero también para macrófagos y linfocitos.¹⁶

Las prostaglandinas, derivadas del ácido araquidónico, son mediadores importantes de la inflamación. Las citocinas proinflamatorias son capaces de estimular los macrófagos y otras células para producir cantidades copiosas de prostaglandinas, en particular, la prostaglandina E, que es vasodilatadora (potentes e inductores de la producción de citosina por diversas células). Esta prostaglandina actúa sobre los fibroblastos y osteoclastos y junto con las citocinas, puede inducir la producción de metaloproteinasa de la matriz, lo cual es relevante para el recambio tisular y para el proceso destructivo periodontal. ¹⁶

Durante una respuesta inflamatoria local, la lesión en una zona produce la liberación de mediadores químicos de la inflamación que cambian las proteínas vasculares y las células hemáticas se acumulan en el sitio de la lesión. Se produce adhesión localizada de los leucocitos hemáticos periféricos al recubrimiento celular endotelial. ¹⁶

El reclutamiento de linfocitos hacia las áreas de lesión o infección es esencial para una defensa eficaz del hospedero. La migración constante de linfocitos T y otros leucocitos a sitios de todo el organismo permite que el sistema inmunitario íntegro

proteja a los tejidos de diversos desafíos antigénicos. La migración de leucocitos hacia los tejidos es muy notable durante las respuestas inflamatorias y es el resultado de la expresión inducida por citocinas de moléculas de adhesión en la superficie de células endoteliales vasculares.¹⁶

En la actualidad quedan muchas interrogantes acerca de la patogenia de la enfermedad periodontal, pero se sabe la importancia que representa la participación del sistema inmunológico en el desarrollo de esta enfermedad, que involucra la susceptibilidad innata del hospedero, que está regida por alteraciones en las respuestas inflamatorias, inmunitaria o reparadora remodeladora. Lo que está suficientemente claro es que la placa dental es fundamental para el desarrollo y progreso de la enfermedad periodontal, la respuesta del hospedero varía individualmente, la respuesta inmunitaria es la fuente más probable de variación del hospedero y es un factor primordial en la etiopatogenia de la enfermedad periodontal.¹⁶

1.3 La enfermedad periodontal como factor de riesgo en enfermedades sistémicas

En la última década han surgido evidencias que sugieren que la infección periodontal puede aumentar significativamente el

riesgo de ciertas enfermedades sistémicas o alterar el curso natural de condiciones de orden general. Se ha documentado la influencia que tiene la infección periodontal sobre diversas condiciones sistémicas, entre ellas la enfermedad coronaria y sus eventos relacionados, tales como la angina e infarto, aterosclerosis, diabetes mellitus, partos prematuros, nacimiento de niños con bajo peso y condiciones respiratorias tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.^{1,24, 26}

En 1900 William Hunter, un médico británico, desarrolló la idea de que los microorganismos bucales eran responsables de condiciones de orden general, además de lesiones como caries dental, abscesos periapicales; Hunter también identificó a la gingivitis y a la periodontitis como un foco infeccioso, y determinó que al eliminar esa fuente de infección se eliminaba la causa de sepsis; él creyó que los dientes eran responsables de infecciones sépticas, primeramente debido a su estructura y su relación con el hueso alveolar. Hunter estableció que el grado de efecto sistémico producido por la infección bucal dependía de la virulencia de la infección bucal y del grado de resistencia del individuo, que los organismos bucales tenían acciones específicas sobre diferentes tejidos y que estos organismos actuaban liberando toxinas en bajas cantidades, lo que producía

subinfecciones, las cuales a largo plazo tenían un efecto sistémico. Finalmente, Hunter creía que la conexión que existía entre la sepsis bucal y su efecto de orden general hacia los sistemas del organismo, podría ser demostrada al remover la causa, eliminando el diente y la mejoría de la condición sistémica.²⁴

En la actualidad existe un campo excelente de evidencias basadas en la medicina y la odontología, en el cual se examinan las posibles relaciones entre la infección bucal y los trastornos sistémicos. La evidencia bacteriana que tiene la infección periodontal, la naturaleza crónica, la respuesta inmunológica local y sistémica, son características que se producen en esta enfermedad, por las que se plantea la hipótesis en la que la enfermedad periodontal tiene un efecto sobre la condición general del paciente que la padece. La periodontitis es una infección producida por bacterias gramnegativas que produce una severa inflamación, con un potencial de diseminación de microorganismos y sus productos a lo largo del cuerpo.^{1,13,18,24,26}

El infarto al miocardio se ha asociado con la infección bacteriana y viral, en algunas ocasiones es precedido por síntomas similares a los de la influenza. En modelos animales

las bacterias gramnegativas causan infiltración de células inflamatorias dentro de las paredes arteriales, proliferan hacia el músculo liso del vaso y producen coagulación intravascular. Estos cambios son idénticos a la formación de ateromas. En la enfermedad periodontal existe una exposición crónica de productos bacterianos al organismo, una bacteremia de bajo nivel puede iniciar la respuesta del hospedero y alterar la coagulación, la integridad endotelial y de los vasos y la función plaquetaria, produciendo unos cambios aterogénicos y posibles eventos trombóticos.¹⁹ Incluso se realizó un estudio en una población que recibió transplante cardíaco, en este estudio se observó que el 73% de estos pacientes sufrían de periodontitis crónica previo al transplante, lo que sugiere la asociación entre la enfermedad periodontal y la alteración de la función cardíaca.¹⁹

Se ha demostrado que existe un incremento de la resistencia a la insulina y un control alterado de glicemia, en pacientes que presentan infecciones bacterianas o virales agudas. Las infecciones sistémicas incrementan la resistencia de los tejidos a la insulina, elevando los valores de glucosa en sangre, y produciendo un aumento de los requerimientos de insulina por el páncreas. En los individuos que padecen de diabetes tipo 2, se

presenta un pobre control de la glicemia; en los diabéticos tipo 1, las dosis de insulina que emplean normalmente suele ser insuficientes para el control metabólico. Es posible que la infección periodontal producida por bacterias gramnegativas pueda incrementar la resistencia de la insulina y alterar el control de la glicemia.^{13,18,24}

La infección materna puede comenzar por la presencia de productos amoníacos de las bacterias, tales como los lipopolisacáridos de los microorganismos gramnegativos, los cuales estimulan la producción de citocinas liberadas por el hospedero, estas incluyen la interleucina 1, el factor de necrosis tumoral alfa, y la interleucina 6, que estimulan la producción de prostaglandinas, que estimulan el parto pretérmino.²⁴

En pacientes que van a recibir transplante de órganos se ha estudiado el papel de la enfermedad periodontal ya que se ha demostrado que al iniciar la inmunosupresión, las infecciones odontológicas pueden provocar infecciones sistémicas, que pudieran comprometer el estado general del paciente incluso comprometer la vida. Es así como se realizó un estudio en el cual se tomó una población que iba a ser sometida a transplante de médula ósea, y el objetivo fue determinar si la periodontitis

crónica que presentaban estos pacientes previamente al trasplante de médula podría influir sobre la septicemia y mortalidad de estos pacientes, durante un período de cien días posteriores al trasplante. En este estudio no se pudo determinar la influencia de la enfermedad periodontal sobre la septicemia que presentaban estos pacientes, sin embargo es necesario la realización de estudios de este tipo para identificar dicha relación.²

Diversos paralelos se han dibujado comparando las similitudes entre la etiopatogénesis de la artritis y la enfermedad periodontal. Ambas enfermedades tienen una etiología inflamatoria que producen reabsorción ósea localizada. Ambas enfermedades pueden ser inducidas por productos bacterianos que estimulan la secreción de citocinas por parte de monocitos, lo cual puede inducir a la liberación de macrófagos, osteoclastos y colagenasas. Sin embargo, a pesar de la similitud en la patogenia de estas enfermedades se ha sugerido que la asociación entre ambas es equivocada.^{1,24,26}

Es posible la asociación entre la infección periodontal y las condiciones sistémicas tales como el nacimiento de niños con bajo peso, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares,

cerebrovasculares y enfermedades respiratorias, sin embargo esta asociación debería ser sustentada. El uso de estudios longitudinales es necesario para poder fomentar la relación de estas enfermedades con la enfermedad periodontal.^{1,13,18,24,26}

2 LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y NEUMONÍAS

2.1. Definición de neumonía

La neumonía es una infección aguda del parénquima pulmonar, puede ser causada por diversas especies bacterianas, virus, hongos y parásitos. La neumonía se define como la inflamación y consolidación del tejido pulmonar por un agente infeccioso. La neumonía bacteriana es una enfermedad infecciosa que se caracteriza por la presencia de síntomas clínicos tales como fiebre, tos seca o productiva, disnea y dolor torácico. Debe haber evidencia de imagen radiológica patológica nueva. Otros síntomas clínicos no respiratorios, tales como dolor de cabeza, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, mialgia y artralgia pueden estar presentes en pacientes con neumonía.^{20,23}

2.2. Clasificación de las neumonías

La neumonía puede ser ampliamente clasificada en dos tipos: la adquirida en la comunidad y la adquirida en hospital o nosocomial. En la primera el patógeno causal se adquirió en la

comunidad, usualmente, está asociada con infecciones por *Streptococcus penumioniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia penumoniae* y *Legionella pneumophila*.^{4,7,11,12,15,21,23,25,27,30,31,37,39}

La neumonía nosocomial se refiere a la infección en el parénquima pulmonar, la cual se adquiere en el hospital y se desarrolla en 72 horas o más después de haber ingresado al hospital e incluso hasta 5 días de su egreso.^{4,7,11,12,15,21,23,25,30,37,39}

El espectro de microorganismos responsables de ésta es muy diferente, y dependerá de los patógenos mas prevalentes de cada hospital, no obstante se considera que los más frecuentes son los gramnegativos, *pseudomona aeruginosa*, *enterobacter*, *acinetobacter* y bacilos entéricos; entre los cocos gram positivos más frecuentes se encuentra el *Staphylococcus aureus*, y anaerobios.^{4,7,11,12,15,21,23,25,30,37,39}

2.3. Etiopatogénesis de las neumonías

La patogénesis de la neumonía bacteriana involucra la aspiración de la bacteria que coloniza la región bucofaríngea y la dirige hacia el tracto respiratorio inferior y conjuntamente con la

alteración del mecanismo de defensa del hospedero para eliminar la contaminación bacteriana, ésta se multiplica y produce la infección. Los patógenos respiratorios comunes son *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumonia* y *Haemophilus influenzae*, los cuales pueden colonizar la mucosa bucofaríngea y ser broncoaspirados ^{1,11,20}

El pulmón es una compleja estructura compuesta por agregados de unidades formadas por la ramificación progresiva de los bronquios. El 80% de las células que tapizan las vías respiratorias centrales son células epiteliales cilíndricas, ciliadas y pseudoestratificadas. Las paredes alveolares están constituidas, por el endotelio capilar que reviste la trama de capilares anastomóticos, la membrana basal capilar, el tejido intersticial, la membrana basal alveolar, las células epiteliales de revestimiento alveolar y el líquido de revestimiento epitelial. Éste último tiene una sustancia tensoactiva, fibronectina e inmunoglobulinas, que pueden opsonizar, en presencia de complemento, los patógenos microbianos que se depositen sobre la superficie alveolar. La vía respiratoria inferior normal es estéril, a pesar de su gran proximidad con grandes cantidades de microorganismos de la bucofaringe y de estar expuesta a los microorganismos ambientales del aire inhalado. La esterilidad de

la vía respiratoria inferior es el resultado de los eficaces mecanismos de filtración y eliminación.^{5,11,17,20,27,34}

Las partículas infecciosas depositadas sobre el epitelio escamoso de las superficies nasales distales normalmente son eliminadas por el estornudo, mientras que las depositadas en las superficies ciliadas más proximales son arrastradas posteriormente dentro del revestimiento de moco hacia la nasofaringe, donde son aglutinadas o expectoradas. Las partículas depositadas en la superficie traqueobronquial son arrastradas por el movimiento ciliar hacia la bucofaringe. Las partículas infecciosas superan las defensas de las vías respiratorias y se depositan sobre la superficie alveolar y son eliminadas por las células fagocitarias y por factores humorales.^{5,11,17,31,20,27,34}

Los principales fagocitos de la vía respiratoria inferior son los macrófagos alveolares. Algunos microorganismos fagocitados son destruidos por los sistemas dependientes de oxígeno de los fagocitos, las enzimas lisosómicas y las proteínas catiónicas. Otros microorganismos consiguen eludir los mecanismos microbicidas y persistir en el interior del macrófago.^{5,11,17,31,20,27,34}

Los macrófagos alveolares elaboran y presentan los antígenos microbianos a los linfocitos y también secretan citocinas que regulan el proceso inmunitario en los linfocitos T y B, las citocinas facilitan la creación de una respuesta inflamatoria, activa los macrófagos alveolares y reclutan fagocitos adicionales y otros factores inmunitarios del plasma.^{5,11,17,20,27,34}

El exudado inflamatorio es el responsable de muchos de los signos locales de condensación pulmonar y de las manifestaciones sistémicas de neumonía tales como fiebre, escalofríos, mialgias y malestar.^{5,11,17,20,27,34}

En el desarrollo de las neumonías, los patógenos respiratorios pueden penetrar en el pulmón por diferentes vías. La mayor parte de los patógenos pulmonares tienen su origen en la flora bucofaríngea. La aspiración de estos patógenos es el mecanismo más común de producción de neumonía.^{11,20}

Los individuos sanos portan transitoriamente en la nasofaringe, varias veces al año, patógenos pulmonares comunes, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y

Moraxella catarrhalis. Las fuentes de los patógenos pulmonares anaerobios, tales como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, especies de *Actinomyces*, espiroquetas y estreptococos anaerobios, son los surcos gingivales y la placa dental, que contienen mas de 10^{11} unidades formadoras de colonias de microorganismos (UFC) por gramo.^{11,20}

La frecuencia de colonización de la mucosa bucofaríngea por bacilos anaerobios gramnegativos es rara en pacientes sanos, aumenta con la hospitalización, en pacientes con alteración del sistema inmunológico, pacientes que presentan una grave enfermedad subyacente, o por alcoholismo, diabetes y edad avanzada.^{11,20}

Comúnmente ocurren diversos factores que en pacientes hospitalizados que son asociados con un incremento en la frecuencia o volumen de la aspiración. Estos factores son la alteración de la conciencia, deglución anormal, reflejo gaseoso disminuido y disminución de la motilidad gástrica. La colonización bucofaríngea con bacilos gramnegativos está favorecida por alteración del estado de la conciencia, hipotensión, acidosis, azoemia, alcoholismo, diabetes mellitus,

leucopenia, enfermedades cardiopulmonares coexistentes, uso de sondas nasogástricas o tubos endotraqueales y el uso y abuso de antibióticos previos. Además aquellos pacientes hospitalizados, especialmente los que se encuentran en cuidados intensivos tienen un incremento en la frecuencia de la colonización bucofaríngea en especial por bacilos gramnegativos y están frecuentemente con un alto riesgo de aspirar estos patógenos respiratorios.³⁹

La importancia de la colonización bucofaríngea en la neumonía nosocomial fue ampliamente demostrada por Johanson *et al.*, quienes demostraron que la neumonía ocurría en un 23 por ciento de pacientes colonizados con bacilos gramnegativos.³⁹

Se ha demostrado que existen diversos factores de riesgo en el desarrollo de la neumonía nosocomial. En general, estos factores pueden ser divididos en intrínsecos, que se refieren a la edad del paciente, condición general, es decir trastornos respiratorios y estado nutricional; factores hospitalarios, cuando el paciente requiera una cirugía de tórax o abdominal, uso y abuso de antibióticos, inmunosupresión, y tratamiento en unidades de cuidado intensivo; otro factor asociado al riesgo de neumonía nosocomial es si el paciente requiere de ventilación

mecánica, por lo que supone la intubación endotraqueal, así como, factores asociados al aumento de aspiración de patógenos como es el caso de la pérdida de la conciencia, aspiración gástrica, nutrición enteral, aumento del pH gástrico (por el uso de alcalinizantes, bloqueantes H_2 y de bomba H).³⁹

La ventilación mecánica, es el factor de riesgo individual más importante para el desarrollo de la neumonía nosocomial. Los fluidos contenidos en los dispositivos respiratorios están asociados al mayor medio de reservorio de los patógenos de la neumonía nosocomial, por lo que los pacientes sometidos a estos equipos presentan un alto riesgo de sufrir de esta infección respiratoria. La colonización de las vías aéreas inferiores por microorganismos gramnegativos y anaerobios, puede ser como consecuencia del aumento de la actividad proteolítica de la saliva que destruye la fibronectina, que es una glicoproteína que recubre la mucosa. La fibronectina es el receptor de la flora grampositiva normal de la bucofaringe. La falta de fibronectina expone a los receptores de la superficie celular epitelial a los bacilos aerobios gramnegativos.^{11,20}

Una fuente estudiada de estos bacilos puede ser el estómago del paciente, que logra ser colonizado por estos

microorganismos debido al incremento del pH gástrico, por una gastritis atrófica, al uso de antiácidos o bloqueantes de receptores de H_2 . Las sondas nasogástricas pueden facilitar la transferencia de bacterias gástricas hacia la faringe. Normalmente, el estómago se mantiene estéril por presentar ácido clorhídrico, sin embargo, la elevación del pH gástrico de los niveles normales a niveles por encima de 4 permite la multiplicación de los microorganismos.^{4,11,20,39}

Se ha empleado una técnica denominada descontaminación selectiva del tracto digestivo, para disminuir el riesgo de la colonización del tracto respiratorio inferior y prevenir infecciones a ese nivel. Se trata de aplicar agentes antimicrobianos tópicamente, en la mucosa bucal y dirigida hacia el estómago. La aplicación clínica ha demostrado que el uso de esta técnica es limitado y se ha observado que al aplicarla aumenta la colonización por enterococos, como es el caso de *Staphylococcus aureus*; debido a estas observaciones, se ha complicado la selección del agente antimicrobiano a emplear.¹⁵

Otra de las vías por la que los patógenos pueden penetrar al pulmón es por la inhalación de aerosoles infecciosos. El depósito de partículas inhaladas dentro de las vías respiratorias está

determinado principalmente por el tamaño de las partículas. Las mayores de 10 μm se depositan sobre todo en la nariz y las vías respiratorias superiores. Las partículas menores a 3 o 5 μm de diámetro, denominadas también núcleos de gotitas aerotransportadoras, que contienen uno o quizás dos microorganismos, no obedecen a la gravedad y permanecen suspendidas en el aire en la atmósfera durante largos períodos, a menos que sean eliminadas por la ventilación o por filtración en los pulmones de un individuo que respire el aire contaminado. Según van reduciendo el tamaño de la partícula por debajo de 5 μm , se depositan más partículas en los pequeños bronquiólos y los alvéolos, una partícula inhalada de tamaño apropiado puede ser suficiente para alcanzar el alvéolo e iniciar la infección. Ejemplos de neumonía adquirida por inhalación de aerosoles infecciosos son: tuberculosis, gripe, legionelosis, histoplasmosis, fiebre Q.^{11,20}

La diseminación hematógena a partir de un foco infeccioso extrapulmonar, es otra de las vías en las que el patógeno respiratorio llega al pulmón y produce la neumonía. Se produce diseminación hematógena al pulmón por lo general por *Staphylococcus aureus*, en aquellos pacientes que padecen de

una endocarditis bacteriana del lado derecho o izquierdo del corazón o en pacientes con infección de catéteres intravenosos.^{11,20}

Otras dos vías de transmisión bacteriana a los pulmones, son la inoculación directa a consecuencia de la intubación traqueal, o a heridas incisas de tórax y la diseminación por contigüidad a partir de una infección adyacente.^{11,20}

La colonización del tracto respiratorio representa un balance dinámico entre los microorganismos y la defensa del hospedero. En pacientes saludables las defensas del organismo determinan la composición y extensión de la microflora; en presencia de alguna enfermedad aguda o crónica, las defensas se encuentran alteradas, por lo que ocurre la colonización por nuevos microorganismos y en áreas estériles, permitiendo la multiplicación de los mismos, siendo éstos los primeros eventos de la infección pulmonar.¹⁵

2.4. La enfermedad periodontal como posible factor de riesgo en las neumonías.

En la actualidad se contempla la asociación entre la enfermedad periodontal y las infecciones respiratorias. Se

considera que la aspiración de secreciones bucofaríngeas, dirigidas a las vías respiratorias inferiores y la alteración de los mecanismos de defensa, pudieran causar la infección respiratoria. Se sugiere que la placa dental puede actuar como un reservorio de patógenos respiratorios, especialmente en pacientes con enfermedad periodontal.^{11,14,33}

La neumonía bacteriana se clasifica en dos entidades dependiendo del lugar en donde se adquieren los agentes etiológicos, las cuales son, la adquirida en la comunidad y la nosocomial; ambas formas de neumonía presentan etiologías, evolución clínica y pronósticos distintos, por lo que es importante su diferenciación.^{11,21}

La neumonía nosocomial, tiene un alto índice de mortalidad y morbilidad. Existe una mortalidad de éstos pacientes entre un 20% a un 50% aproximadamente. La incidencia de la neumonía nosocomial es elevada en pacientes severamente enfermos, tales como aquellos recluidos en unidades de cuidado intensivo o con ventilación asistida.²⁸

La mayoría de los casos de neumonía nosocomial son iniciados por infecciones en la bucofaringe. En 1976, Johanson

et al. indicaron que en pacientes en condiciones de gravedad, se incrementa significativamente la colonización de los patógenos respiratorios, en la bucofaringe, y por tanto aumenta el riesgo de desarrollar una infección respiratoria. Se plantean diversas hipótesis para explicar la colonización de patógenos respiratorios en la bucofaringe.²⁴

Se han encontrado patógenos respiratorios típicos en la placa dental de pacientes recluidos en terapia intensiva y casas de cuidado. La placa dental subgingival en pacientes con periodontitis pudiera ser un refugio para los patógenos respiratorios, especialmente en pacientes hospitalizados. Estos patógenos, una vez establecidos en la boca, pueden ser aspirados y causar infección.^{11,31}

La neumonía nosocomial frecuentemente está causada por la aspiración de contenidos bucofaríngeos. La colonización bucofaríngea con patógenos respiratorios se incrementa durante la hospitalización. Se han encontrado microorganismos en vías gástricas que pueden ser transportadas a la bucofaringe donde pueden colonizar, originando posteriormente el desarrollo de la neumonía. Más de la mitad de los pacientes con ventilación mecánica por varios días pueden desarrollar neumonía, como se

mencionó anteriormente. A pesar de que la neumonía nosocomial es causada frecuentemente por microorganismos gramnegativos, en otros casos esta enfermedad infecciosa se desarrolla como resultado de la infección por bacterias anaerobias, incluyendo aquellos que comúnmente se encuentran en la flora subgingival, especialmente en aquellos pacientes que presentan enfermedad periodontal, en los cuales se observa este tipo de microorganismos en la cavidad bucal.²⁹

Scannapieco y Mylotte³¹ realizaron dos estudios comparativos, para medir el papel de la higiene bucal en la colonización de patógenos respiratorios en la cavidad bucal. Se estudiaron pacientes admitidos en la Unidad Médica de Cuidados Intensivos, en el Centro Médico de Veteranos de Buffalo (VB). Se midieron los niveles de higiene bucal y la prevalencia, de un patógeno respiratorio específico: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, o enterobacterias como, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherchia coli*, entre otras.

La colonización de dichos patógenos se midió en la placa dental y la mucosa bucal, de los pacientes recluidos en la respectiva unidad de cuidados intensivos, y comparados con datos similares, obtenidos en pacientes de la Clínica de

Odontología Preventiva de Buffalo, en la Universidad del Estado de Nueva York (COP).³¹

Se observó que la colonización de la placa dental y mucosa bucal por potenciales patógenos respiratorios en VB se presentó en 22 de 34 pacientes, mientras que en COP fue de 4 de 25 pacientes. En el grupo de VB la colonización de los patógenos respiratorios estuvo estadísticamente asociada con el uso concomitante de terapia con antibióticos.³¹

Es de destacar que en este estudio, los patógenos respiratorios colonizaron en mayor proporción a pacientes dentados o portadores de dentaduras en 73%, mientras que a los pacientes edéntulos o que no portaban prótesis solo un 37,5%. Esta observación podría apoyar la idea de que la colonización de los patógenos respiratorios está favorecida por la presencia de elementos que modifiquen la placa dental.³¹

En un segundo estudio realizado por Scannapieco y Mylotte³¹ sin publicar se evaluaron la higiene bucal y los patógenos respiratorios colonizados en la bucofaringe y placa dental de pacientes ingresados en la Unidad Médica de Cuidados Intensivos del Hospital General de Buffalo (HGB).

De un total de 19 pacientes (12 del sexo masculino y 7 del femenino) fueron examinados al momento de su admisión para medir la higiene bucal (control de placa dental) y prevalencia de patógenos respiratorios, en muestras de placa dental y mucosa bucal. La medición de la hiegiene bucal, es decir de placa dental y cultivos de placa dental y de la mucosa bucal, fueron repetidos cada tres días hasta que el paciente fue dado de alta de la unidad de cuidados intensivos.³¹

Al igual que los pacientes de la VB, los pacientes de HGB, fueron colonizados por una variedad de patógenos respiratorios, incluyendo *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *K. pneumoniae*, *Serratia marcescens* y *E. coli*. Fueron comparados dos subgrupos, aquellos con cultivos positivos para el momento de la admisión, y otro subgrupo en el que los cultivos iniciales resultaron negativos. Se destacó que de los ocho pacientes que no fueron positivos en los cultivos iniciales, uno fue colonizado por un patógeno respiratorio de la especie *Serratia*, tanto en placa dental como en mucosa bucal, a los siete días de estar en la unidad y al noveno día por una enterobacteria. Esta observación sugiere que mientras la colonización pudiera iniciarse en la hospitalización, en la mayoría de los casos, en

este estudio, los pacientes eran colonizados por patógenos antes de recluirse en la unidad de cuidados intensivos.³¹

A pesar de que las asociaciones que se encontraron en este estudio no fueron estadísticamente significativas, se observó la colonización de los patógenos respiratorios en placa dental y mucosa bucal, tanto de los pacientes recluidos en el centro de veteranos, como en el Hospital General de Buffalo. Lo que sugiere que la colonización de patógenos respiratorios, en la placa dental y la mucosa bucal, se presenta en pacientes hospitalizados. A pesar de estos resultados, se requiere realizar estudios que permitan evaluar el comportamiento de colonización en pacientes ambulatorios comparados con pacientes hospitalizados.³¹

En 1980, se empleó una estrategia para disminuir la incidencia de neumonía nosocomial en pacientes hospitalizados, con terapias antibióticas profilácticas sistémicas tales como cefotaxime, en combinación con aplicaciones no absorbibles de un aminoglicósido, polimixina B y anfotericina B, esto se conoce como *descontaminación selectiva del tracto digestivo SDD*. Algunas pruebas clínicas obtuvieron efectos positivos en el uso tópico del antimicrobiano al compararlo con el uso sistémico. Sin

embargo, las colonizaciones de bacterias grampositivas y la resistencia a antibióticos, se observaron con frecuencia, en pacientes con descontaminación selectiva del tracto digestivo, por lo que se planteó que en la neumonía existe una acción cruzada bacteriana.³²

En ese sentido, se ha experimentado con el enjuagatorio bucal gluconato de clorexidina al 0.12%, ya que éste disminuye el crecimiento bacteriano de la placa dental y reduce significativamente la gingivitis. A pesar de que la susceptibilidad de las bacterias gramnegativas, es baja a la clorexidina, un estudio clínico empleó este enjuagatorio para la prevención de neumonía nosocomial en pacientes gravemente enfermos. Los resultados de este estudio fueron alentadores.³²

Se tomó una población de 353 pacientes, que se dividieron en dos grupos, uno de control y otro al que se le aplicó enjuagues de clorexidina al 0.12%. Los investigadores reportaron un 65% de reducción de neumonía nosocomial en el grupo experimental, incluyendo una reducción significativa de infecciones respiratorias causadas por bacterias gramnegativas y una reducción de la mortalidad de este grupo. Una ventaja importante del empleo de la clorexidina como agente

profiláctico de las neumonías nosocomiales es la de los pocos efectos adversos que produce, por lo que se pudiera emplear como agente descontaminante de la mucosa bucofaríngea.³²

La disminución en la respuesta del hospedero en pacientes de edad avanzada recluídos en casas de cuidado, juega un papel importante en la susceptibilidad del desarrollo de enfermedades adquiridas en dichas instituciones.³²

La inmunidad mediada por células y la inmunidad humoral disminuye con la edad. La capacidad del pulmón de eliminar las bacterias aspiradas está disminuida en pacientes de edad avanzada recluidos en casa de cuidado. Los factores que probablemente predisponen a infección respiratoria en casas de cuidado son microorganismos de la cavidad bucal, disminución del reflejo de la tos, disfagia, trastornos de deglución y conciencia deprimida por accidentes cerebrovasculares, encefalopatía metabólica o sedación farmacológica.³²

Diversos estudios han descrito como el cuidado bucal de aquellos pacientes hospitalizados es deficiente, al compararlos con pacientes no hospitalizados. Por lo que pudiesen tener una

alta prevalencia a la colonización de patógenos respiratorios de origen bucal.^{11,12,31}

La higiene bucal en pacientes que están hospitalizados y en las casas de cuidado es escasa, especialmente con aquellos con enfermedades graves. Berkey *et al.*, indicaron que del 50% al 70% de pacientes recluidos en casas de cuidado son totalmente edéntulos, y que en los pacientes dentados la higiene bucal desmejoraba con la edad. De igual forma Kiyak, examinó 1063 pacientes en 31 casas de cuidado y encontró que el 72% de ellos necesitaba mejorar su higiene bucal.²¹

Los patógenos respiratorios se han encontrado con mayor frecuencia en la placa dental supragingival y mucosa bucal de paciente de cuidados intensivos, que en pacientes no hospitalizados. Los organismos anaerobios de los sacos periodontales pueden funcionar como la inoculación primaria en las enfermedades respiratorias supurativas tales como el absceso pulmonar el cual tiene una importante morbilidad y mortalidad.³¹

Se han observado recientemente múltiples casos de pacientes que presentan neumonías por aspiración, abscesos

pulmonares y neumonías necrotizantes causados por microorganismos anaeróbicos bucales. Algunas especies de microorganismos bucales implicados son, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides gracilis*, *Bacteroides oralis*, *Bacteroides buccae*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Actinobacillus actinomycetencomitans*, *Actinomyces israeli*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia* y *Streptococcus constellatus*.²⁸

Las bacterias que se encuentran en la placa dental y los leucocitos polimorfonucleares que se presentan en la saliva y tejidos de sacos periodontales inflamados son fuentes causales de enzimas que producen alteraciones a nivel de los tejidos y moléculas de la saliva.²⁸

Algunos estudios han sugerido que una alteración en la mucosa promueve la mejor adherencia de bacterias patógenas respiratorias. Estos estudios indican que la fibronectina es modificada por exposición de enzimas hidrolíticas que se encuentran en la saliva, enmascarando la superficie de la mucosa de receptores para patógenos respiratorios, adhesinas. Se conoce ampliamente que, en individuos con enfermedad

periodontal, las concentraciones de actividad de enzimas hidrolíticas de la saliva están aumentadas.^{28,31}

En pacientes con una práctica meticulosa de la higiene bucal, estudiantes de higienistas dentales, se observan niveles bajos de enzimas de degradación de fibronectina en su saliva. En contraste con lo anteriormente expuesto, en muestras de saliva recolectadas de laboratorio en pacientes con una higiene bucal deficiente, éstos presentan unos niveles elevados de enzimas que degradan fibronectina. Por lo que se concluye que en pacientes con una higiene bucal deficiente existen mayores cantidades de enzimas hidrolíticas en saliva. Estas enzimas también pueden destruir las moléculas protectoras de la saliva, tales como la mucina salival, la cual sirve como cobertor de la bacteria patogénica y promueve su limpieza de la cavidad bucal. El aumento de las enzimas hidrolíticas en la saliva, en pacientes con una salud bucal deficiente, altera las moléculas salivales, reduce la habilidad protectora de la mucina y facilita adhesión de los patógenos respiratorios.²⁸

Se ha demostrado recientemente que los patógenos bucales estimulan continuamente a diversas células del periodonto, tales como células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos,

macrófagos y demás células blancas, las cuales liberan una gran variedad de citocinas y otros mediadores químicos que son moléculas biológicamente activas.²⁸

Estas moléculas son las citocinas que producidas por células del tejido epitelial y conectivo se liberan en respuesta a las bacterias. Las más comúnmente liberadas son: interleucina 1α , interleucina 1β , interleucina 6, interleucina 8 y el factor de necrosis tumoral γ .²⁸

Las células epiteliales pueden reconocer la alteración de expresiones de diversas células de adhesión en su superficie en respuesta a la estimulación por citocinas. La variación en la expresión de las células de adhesión puede alterar la interacción de los patógenos respiratorios con la superficie de las mucosas. Por consiguiente, las bacterias de las secreciones bucales pueden estimular a las células epiteliales respiratorias a producir citocinas, con la formación de un infiltrado inflamatorio.²⁸

Estas células inflamatorias pueden estimular la liberación de enzimas hidrolíticas y otras moléculas produciendo injurias al

epitelio siendo éste entonces más susceptible a la colonización de patógenos respiratorios.²⁸

Un número de hipótesis se han planteado para ayudar a explicar como la bacteria bucal puede participar en la patogénesis de la infección respiratoria. Por un lado, las bacterias residentes de la cavidad bucal pueden ser aspiradas y conducidas al tracto respiratorio, pudiendo afectar la adhesión de los patógenos respiratorios al epitelio respiratorio.^{7,8,14,21,28,29-33,37}

Un estudio preliminar realizado en laboratorio por Scannapieco, Wang y Shiau³³ sugiere que la bacteria bucal puede modular la adhesión de los patógenos respiratorios a las células epiteliales; adicionalmente, los productos liberados por las bacterias bucales o las citocinas liberadas en la cavidad bucal, pueden estimular la producción de citocinas por las células epiteliales respiratorias, produciendo el aumento del número de células inflamatorias, el resultado de este epitelio inflamado lo hace más susceptible a la infección respiratoria. Los autores observaron que la bacteria bucal podía producir muerte celular en el tejido epitelial, desafortunadamente, en esta investigación preliminar no se pudo determinar cual era el

mecanismo por el cual la bacteria inducía la muerte celular, si era por el efecto de los productos bacterianos sobre la permeabilidad de la membrana celular, o por la inducción de apoptosis de la célula epitelial.

En otro sentido, es interesante destacar que no se ha encontrado asociación entre la neumonía adquirida en la comunidad y cualquier condición bucal, incluyendo enfermedad periodontal, nivel de higiene bucal o caries.³²

A pesar de que se han considerado evidencias que sugieren que los patógenos periodontales pueden desarrollar neumonía nosocomial, actualmente no existen estudios que demuestren específicamente un incremento en el riesgo de tal infección en pacientes con enfermedad periodontal. Igualmente no existen investigaciones que evalúen los efectos del tratamiento periodontal en la incidencia de la neumonía bacteriana.^{28,31}

3 LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LAS ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS CRÓNICAS

3.1. Definición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La Sociedad Americana del Tórax define a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como un estado

caracterizado por la presencia de una obstrucción crónica del flujo aéreo debida a bronquitis crónica, enfisema pulmonar o ambos. La obstrucción generalmente es progresiva, puede estar acompañada por una hiperreactividad en las vías aéreas y es posible que sea parcialmente reversible. Esta definición excluye otras causas de obstrucción crónica del flujo de aire, tales como bronquiolitis obliterante, fibrosis quística, asma.^{6,12,35}

La EPOC es un proceso patológico que se caracteriza por una limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible. La limitación del flujo aéreo es, por lo general, progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o gases nocivos. (GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease).³⁸

3.2. Definición de bronquitis crónica

La bronquitis crónica es un diagnóstico clínico basado en síntomas de una tos crónica y producción de esputo. La Sociedad Americana del Tórax define la bronquitis crónica como una tos persistente de predominio diario, por un período mayor a tres meses, durante dos años consecutivos, siempre que se hayan descartado otras causas como fibrosis quística o bronquiectasias.^{10,12,35}

3.3. Definición de enfisema pulmonar

Esta entidad está definida basándose en criterios anatomopatológicos, se caracteriza por el agrandamiento anormal y permanente de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, acompañado por destrucción de las paredes alveolares, sin fibrosis evidente. La consecuencia fisiológica de esta anormalidad anatómica es la disminución de la elasticidad de los pulmones y del intercambio gaseoso.^{6,12,35}

3.4. Etiopatogénesis de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas

La inflamación juega un papel importante en la patogénesis de la EPOC, los pacientes con EPOC severa presentan un incremento en el número de neutrófilos, los cuales junto con los macrófagos migran hacia el espacio bronquioalveolar y se encuentran en números elevados en fluidos y esputo.³³

El fluido bronquioalveolar y el esputo contienen niveles elevados de mediadores inflamatorios tales como, leucotrienos B₄, factor de necrosis tumoral α e Interleucina 8. La liberación de estos mediadores se produce como resultado del incremento de

fagocitos y de la liberación de enzimas proteolíticas tales como la elastasa y la matriz metaloproteinasa.³³

En pacientes fumadores no se producen suficientes niveles de antiproteinasa para contrarrestar los efectos de estas enzimas proteolíticas. Estas enzimas pueden romper la elastina y el colágeno del parénquima del pulmón produciendo así el enfisema pulmonar. Las citocinas y enzimas inflamatorias pueden también estimular la secreción de las células mucosas liberando mucina. La citotoxicidad de las células T podría inducir apoptosis y otros efectos citotóxicos en las células epiteliales alveolares.³³

Se han descrito múltiples factores como agentes causales de la EPOC, entre los cuales encontramos el tabaquismo, contaminación del aire, infecciones, factores genéticos. El tabaquismo es el factor que más se ha correlacionado con la bronquitis crónica y con el enfisema pulmonar. Se ha demostrado que el consumo prolongado de cigarrillo altera la movilidad ciliar, inhibe la función de los macrófagos alveolares y produce hipertrofia e hiperplasia de las glándulas mucosecretoras. Además de estos efectos crónicos, es probable que el humo inhiba las antiproteasas y favorezca la liberación aguda de enzimas proteolíticas por los leucocitos polimorfonucleares.¹²

La incidencia y tasa de mortalidad de la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar son más altas en las áreas urbanas muy industrializadas. Las exacerbaciones de la bronquitis están en clara relación con los períodos de gran contaminación. Aunque el hábito tabáquico es uno de los factores de riesgo más importante en el desarrollo de EPOC, también se ha encontrado relación con el desarrollo de la enfermedad, en individuos que mantienen contacto laboral, con sustancias tóxicas, tales como polvos orgánicos, inorgánicos o gases nocivos.¹²

Los pacientes con EPOC, tienen un pronóstico desfavorable al padecer infecciones respiratorias. La alteración del tejido pulmonar, que se presenta en estos pacientes, los hace más susceptibles a la colonización microbiana, por lo que es importante controlar aquellos factores que desencadenan las infecciones pulmonares, para evitar que se produzcan las mismas.¹²

El inhibidor de la proteasa alfa₁-antitripsina es un reactante de la fase aguda y normalmente los niveles séricos se elevan en asociación con muchas reacciones inflamatorias y con la administración de estrógenos. En algunos pacientes con

enfisema de comienzo precoz se encuentran niveles séricos bajos o nulos.¹²

En 1963, Laurell y Erikson describieron una asociación entre la obstrucción crónica del flujo de aire y el enfisema con la deficiencia de alfa₁-antitripsina en el suero; un año después Gross *et al.*, describen el primer modelo reproducible de enfisema en animales experimentales, inyectando en los pulmones una planta con proteasa.³⁵

Estos estudios fueron los precursores de la hipótesis proteinasa-antiproteinasa, como etiopatogénesis del enfisema pulmonar. Estas dos observaciones indicaron que el enfisema pulmonar podría ser inducido por injurias proteolíticas de la matriz extracelular del pulmón.³⁵

El enfisema pulmonar resulta de un aumento de liberación de proteinasa en el pulmón, una reducción en la defensa de antiproteinasa o una combinación de ambas proteinasas incrementadas, lo cual carga y disminuye la capacidad inhibitoria de las proteinasas. El papel de las enzimas proteolíticas en la inducción del enfisema no se limita a los pacientes con déficit de alfa₁-antitripsina. Existen cada vez más datos que las enzimas

proteolíticas derivadas de leucocitos polimorfonucleares y de los macrófagos alveolares puedan producir el enfisema pulmonar incluso en individuos que presentan concentraciones séricas normales de antiproteasas.¹²

Es posible que las concentraciones locales de enzimas proteolíticas puedan superar la capacidad inhibitoria de las antiproteasas, que algunas proteasas no sean susceptibles a las antiproteasas o que algunas enzimas proteolíticas sean inaccesibles a la actividad de las antiproteasas. La utilidad clínica fundamental de la explicación que se refiere a los inhibidores de proteasa exógenos, actualmente se encuentra en desarrollo, y dependerá de los mecanismos distintos planteados en las interacciones proteasa-antiproteasa predomine en la patogenia del enfisema pulmonar, es decir de la producción, desarrollo y progresión del mismo.¹²

En las observaciones acerca de la deficiencia de alfa₁-antitripsina, y la producción de enfisema pulmonar en animales con las enzimas elastolíticas, que avalan la hipótesis proteinasa-antiproteinasa en la patogénesis del enfisema, también se sostiene que la destrucción de la elastina en el parénquima pulmonar es el proceso más importante que se produce en el

desarrollo del enfisema pulmonar. La elastina es el componente principal de fibras elásticas, las cuales son prominentes en la matriz extracelular del tejido pulmonar.³⁵

La destrucción de la elastina pulmonar parece ser necesaria para el desarrollo del enfisema causado por el hábito tabáquico. El proceso exacto de cómo se produce la ruptura de la elastina, que produce la deformación que se presenta en el enfisema, es desconocido. En algunos pacientes, principalmente en fumadores, se presentan elevados los niveles de péptidos de elastina, en sangre y orina, se presume que se deriven de la ruptura de la elastina en el tejido pulmonar.³⁵

A pesar que la destrucción de la elastina ocupa una posición principal en las hipótesis que se plantean como patogénesis del enfisema, en décadas pasadas se ha sugerido que la destrucción del colágeno alveolar y una reparación alterada del colágeno también contribuyen con la patogénesis. A esta posible patogénesis se le conoce como hipótesis de reparación inflamatoria. No se conoce nada acerca del recambio celular de los componentes de la matriz extracelular del tejido pulmonar con EPOC, sin embargo este recambio pudiera ser el evento causal de las áreas focales de fibrosis.³⁵

Se han identificados diferentes subtipos de enfisema pulmonar, éstos subtipos tienen diferentes etiologías y distintas presentaciones clínicas. El enfisema *centrilobular*, es la forma clásica asociada al hábito de fumar, se presenta una marcada hiperinflación y se observa la obstrucción del flujo del aire. Frecuentemente, afecta las áreas apicales y periféricas del pulmón. El enfisema *panacinar*, con frecuencia afecta las zonas bajas del pulmón, se asocia con un patrón de deficiencia de alfa₁-antitripsina. El enfisema *paraseptal*, enfisema distal, afecta la periferia de los acinos, la obstrucción del flujo del aire podría no ser prominente.¹¹

La degradación de la elastina pudiera ser la principal causa en el desarrollo del enfisema. La biología del enfisema es claramente compleja siendo poco entendida, ésta incluye la proliferación de células inflamatorias, el balance de proteinasa-antiproteinasa y el balance de oxidación y antioxidación, también como la respuesta de las células de las estructuras pulmonares en pacientes fumadores. La degradación de la matriz extracelular, particularmente el colágeno, podría ser una característica. Estos elementos combinados con factores individuales, como es el caso de las variaciones genéticas, hacen compleja la comprensión de la patogénesis de las EPOC.³⁵

Una de las mayores complicaciones de la EPOC es la presencia de exacerbaciones, La mayor parte de las cuales es de origen infeccioso, y hasta un 75 a un 80% de ellas es de etiología bacteriana. El diagnóstico se basa en la presencia de una serie de síntomas, que son la presencia o incremento de la disnea, el aumento de la producción de esputo, la purulencia de éste.^{3,29}

Un importante componente de la EPOC que parece contribuir con la progresión de la enfermedad es el fenómeno de la exacerbación periódica, con el empeoramiento de los síntomas tales como la tos, el incremento de la producción de esputo y la disnea. La frecuencia de las exacerbaciones varía entre los individuos, produciendo un aumento del deterioro en el tejido pulmonar, empeoramiento de la obstrucción crónica al flujo aéreo, de la calidad de vida e incluso puede sobrevenir la muerte en algunos pacientes. Los gérmenes mas frecuentemente implicados en las exacerbaciones de EPOC son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, y *Moraxella catarrhalis*.³³

Las exacerbaciones están asociadas a elevación de los niveles de quimiocinas promotoras de monocitos y macrófagos,

factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6 e interleucina 8 en el esputo.³³

El aumento de neutrófilos y macrófagos en la periferia de las vías aéreas en el parénquima pulmonar libera subsecuentemente enzimas proteolíticas y radicales tóxicos de oxígeno que producen ruptura en los tejidos, ocurriendo así el enfisema y estimulando la secreción de la mucosa.³³

En adición a la liberación de interleucina 6 e interleucina 8 de los macrófagos y monocitos, estas citocinas también pueden ser liberadas por las células epiteliales respiratorias, por la presencia de patógenos o sus productos. Tales interacciones pueden iniciar el proceso inflamatorio en el tejido pulmonar.³³

3.5. La enfermedad periodontal como posible factor de riesgo en la etiopatogénesis de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas

Algunas enfermedades respiratorias incluyendo la neumonía bacteriana y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se han asociado con la enfermedad periodontal. Existen estudios que sugieren una posible relación entre la higiene bucal deficiente, la

pérdida de inserción periodontal o destrucción periodontal y el desarrollo de EPOC.^{7,14,28-30,32,33,37}

Diversos mecanismos pueden ser propuestos para explicar como las bacterias bucales pueden participar en la patogénesis de la infección respiratoria. Uno de ellos establece la aspiración de los patógenos bucales y que dirigidos hacia el pulmón.²⁸

Por otro lado, la enfermedad periodontal está asociada a unas enzimas, como es el caso de la liberación de citocinas, que originadas en el tejido periodontal pueden alterar el epitelio respiratorio promoviendo la infección respiratoria, es decir, que modifican la superficie de la mucosa bucal promoviendo la colonización de patógenos respiratorios; dichas enzimas pueden, a su vez, destruir películas salivales que funcionan como elementos de protección para las células epiteliales, haciéndolas susceptibles a la colonización bacteriana.²⁸

Recientes evidencias sugieren que el patógeno respiratorio *H. Influenzae* se une a la mucina contenida en secreciones mucosas. Esta unión puede involucrar residuos de ácido siálico. Con respecto a la asociación con la EPOC, es posible que

sujetos con una higiene bucal deficiente puedan tener niveles elevados de enzima hidrolíticas en su saliva.^{7,14,28-30,32,33,35}

Estas enzimas pueden procesar la mucina, la cual reduce su habilidad de fijar y limpiar los patógenos tales como el *H. Influenzae*. Así mismo podrían procesar el epitelio respiratorio para modular la adhesión de patógenos en la superficie de la mucosa; de hecho, en varios estudios se sugiere que las bacterias bucales pueden producir una alteración en los componentes de la saliva.^{7,14,28-30,32,33,35}

El incremento de placa dental que se presenta en sujetos con una higiene bucal deficiente, podría producir niveles elevados de enzimas salivales hidrolíticas, las cuales destruyen los elementos protectores, disminuyendo así la respuesta del hospedero no específica contra los patógenos respiratorios.²⁸

Un mecanismo propuesto en el engrosamiento del epitelio alterado que se observa en la EPOC, involucra la liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 8, del epitelio respiratorio, dando lugar a un incremento del infiltrado de neutrófilos, los cuales subsecuentemente liberan, enzimas proteolíticas y radicales tóxicos de oxígeno. La liberación de las

citocinas del epitelio respiratorio puede ser el resultado de la unión de los patógenos respiratorios o de sus productos.²⁸

Este mecanismo se ha demostrado en patógenos como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, los cuales son conocidos, que se unen a los receptores de mucosa y estimulan la producción de citocinas. Se puede sugerir que las bacterias bucales estén en contacto con el epitelio respiratorio, pudiendo adherirse a la superficie de la mucosa, desencadenando la respuesta celular en el epitelio respiratorio, que estimula la liberación de mediadores químicos y enzimas hidrolíticas, que se producen en el epitelio respiratorio, haciéndolo más susceptible a la colonización de patógenos respiratorios.²⁸

Se reconoce ampliamente que algunos pacientes que presentan EPOC sufren de períodos de exacerbaciones agudas, las cuales pueden deberse en parte a infecciones bacterianas tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* o rinovirus. Se presume que las exacerbaciones frecuentes aceleran la progresión de la enfermedad. Las bacterias bucales pueden facilitar las exacerbaciones de la EPOC.³²

Travis *et al.*, en 1944, realizaron un estudio en el que indicaron que la EPOC resulta de la liberación de enzimas hidrolíticas y oxidativas, que son liberadas por fagocitos en el tejido conectivo dañado. Es posible biológicamente que exista una asociación entre la enfermedad periodontal y el riesgo de EPOC. En cada enfermedad los procesos están caracterizados por el papel que cumplen los neutrófilos y la proteólisis de los componentes del tejido conectivo en el proceso inflamatorio.¹⁴

Estos autores encontraron características en común entre ambas enfermedades, la enfermedad periodontal y la EPOC, específicamente, el enfisema pulmonar. Por un lado, ambas enfermedades están caracterizadas por acumulación de neutrófilos en los tejidos, por otro lado, también se discute el significado de la *fagocitosis frustrada* o de la inhabilidad de los fagocitos de ingerir grandes materiales inertes, tal es el caso de los componentes del cigarrillo o la inhabilidad de destruir cuerpos extraños, como bacterias resistentes, como la *Porphyromonas gingivalis*.¹⁴

En ambas situaciones, el resultado es una liberación descontrolada de enzimas hidrolíticas y oxidativas, que en las dos enfermedades produce la destrucción del tejido. Por cuanto

se aprecian las similitudes en la fisiopatología de ambas entidades, entonces se pudiera esperar que las personas que presentan alteración del tejido periodontal, podrían tener un factor de riesgo para la destrucción del tejido pulmonar que se presenta en la EPOC.¹⁴

Se realizó un estudio longitudinal para determinar el riesgo de EPOC en una observación de largo plazo, en una población de 1118 individuos, que al inicio del estudio se encontraban médicamente sanos; posteriormente el riesgo al desarrollo de EPOC se fue incrementando entre los individuos que presentaban enfermedad periodontal, la cual fue medida con radiografías dentales por la disminución de la altura de la cresta alveolar.¹⁴

Se encontró que por cada 20% de pérdida promedio total de cresta ósea, el individuo tenía un riesgo de 60% del desarrollo de EPOC. Para aquellos sujetos que presentaban la mayor pérdida de cresta alveolar, el riesgo de desarrollo de EPOC fue de 80%. Esta evaluación de factor de riesgo fue independiente a otros factores reconocidos de EPOC. De los resultados obtenidos en este estudio, se indica que el nivel periodontal está asociado con un incremento en el riesgo del desarrollo de EPOC.¹⁴

Scannapieco ³², en 1998, realizó una investigación, para medir la asociación potencial que existe entre las enfermedades respiratorias y la salud bucal, para ello tomó la población de Examen Nacional de salud y nutrición I (NHANES I National Health and Nutrition Examination Survey I). Esta base de datos contenía la información de salud general de 23.808 individuos, de los cuales, 386 individuos presentaron sospechas de alguna condición respiratoria, la cual posteriormente fue evaluada por un médico. Estos sujetos fueron clasificados en 3 grupos: EPOC confirmada, enfermedad respiratoria aguda (influenza, neumonía o bronquitis aguda) y sujetos sin enfermedad respiratoria.

Hubo diferencias entre los sujetos que tenían EPOC confirmada y aquellos sujetos que no presentaban ninguna enfermedad respiratoria. Los individuos que presentaban EPOC confirmada tenían un alto valor en el índice de higiene bucal, al compararlos con los sujetos que no presentaban ninguna enfermedad respiratoria. ²⁸

No se encontró ninguna asociación entre el grupo que presentaba enfermedades respiratorias agudas con alguna condición bucal. Tampoco se encontró asociación entre el índice periodontal y alguna enfermedad tanto aguda como crónica. ²⁸

En un estudio realizado con la base de datos de Examen Nacional de Salud y Nutrición III (National Health and Nutrition Examination Survey III NHANES III), el cual contó con información de salud general y nutricional de 13.792 sujetos desde 1988 a 1994, se analizó la asociación entre la higiene bucal deficiente y la enfermedad crónica del pulmón.³⁰

Los hallazgos de este estudio, conjuntamente con el resultado de otros estudios, soportan una asociación entre la higiene bucal deficiente y la EPOC. También hubo correlación entre la pérdida severa de la inserción periodontal y la función pulmonar. Este análisis indicó que los sujetos que presentaban mayor pérdida de inserción periodontal tenían una alta prevalencia de la disminución de la función pulmonar. Esto sugiere que posiblemente la actividad de la enfermedad periodontal puede contribuir con la EPOC. La higiene bucal juega cierta relevancia cuando se asocia a factores desencadenantes de EPOC como el consumo de cigarrillos, exposición a partículas nocivas y contaminación ambiental, infecciones virales, predisposición genética, entre otros.³⁰

Basado en el resultado de este estudio, es posible suponer que los factores responsables de una salud bucal deficiente

podrían jugar también un papel importante en el proceso de la infección de pacientes que presentan EPOC. Es necesaria la realización de estudios prospectivos que confirmen lo anteriormente expuesto.³⁰

La higiene bucal deficiente produce una gran acumulación de *biopelícula* dental la cual puede promover la colonización de los patógenos respiratorios. A su vez, la salud bucal deficiente, puede influenciar la calidad del epitelio respiratorio haciéndolo más susceptible a la infección respiratoria. Las secreciones bucales pueden contener enzimas hidrolíticas o citocinas que alteran la superficie epitelial favoreciendo la adhesión de patógenos respiratorios. Por lo tanto, una higiene bucal deficiente incrementa el riesgo de infecciones respiratorias, incluyendo la exacerbación o progresión de EPOC.²⁸

En el estudio preliminar de Scananpienco, Wan y Shiau³³ *in vitro* se analizó si las bacterias bucales podrían modular la adhesión de patógenos respiratorios al epitelio respiratorio, y si su interacción estimulaba la producción de citocinas en igual grado que en presencia de patógenos respiratorios. Los resultados preliminares de la investigación antes mencionada indican que la microflora bucal puede influir en el curso de la

infección del pulmón por varios procesos. El más directo involucra la aspiración de flora indígena de la cavidad bucal.³³

Por otro lado, las bacterias bucales pueden eliminar las células epiteliales del tejido respiratorio. De hecho, el *Streptococcus* ha sido el patógeno más citotóxico. La muerte de las células epiteliales por estas bacterias puede deberse al efecto de productos bacterianos en la permeabilidad de la membrana. Alternativamente, las bacterias bucales pueden inducir la apoptosis de las células epiteliales.³³

Un número de mecanismos causales hipotéticos se han propuesto para relacionar la enfermedad periodontal y la EPOC. Estos incluyen modelos de mecanismos basados en que la cavidad bucal es una fuente de infecciones que pueden producir exacerbaciones. En la infección periodontal existe un incremento de la liberación de mediadores inflamatorios, siendo la respuesta inmunológica una de las vías propuestas que presenta mayor relación entre ambas enfermedades, por lo que es necesario dirigir los próximos estudios hacia la comprobación de dicha relación^{7,14,28-30,32,33,35}

DISCUSIÓN

La evidencia bacteriana que tiene la infección periodontal, la naturaleza crónica de la misma, así como la respuesta inmunológica local y sistémica, son características que se producen en esta enfermedad, por las que se plantea la hipótesis de que la enfermedad periodontal tiene un efecto importante sobre la condición general del paciente.^{1,24,26}

Se contempla que la enfermedad periodontal pudiera tener algún efecto sobre el sistema respiratorio. Se ha considerado que la broncoaspiración de secreciones bucofaríngeas y la alteración de los mecanismos de defensa, pudieran causar la infección respiratoria. Por otro lado, se piensa que la placa dental puede actuar como un reservorio de patógenos respiratorios, especialmente en pacientes con periodontitis, siendo ésta una de las vías por la que se pudiera pensar que la enfermedad periodontal puede ser un posible factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades respiratorias tales como la neumonía y la EPOC.^{11,14,33}

Existen diversas limitaciones que se presentan al tratar de comprender dicha asociación; fundamentalmente, la presencia de

una patogenia multifactorial en ambas enfermedades hace que controlar todos los factores sea sumamente complicado, una de las razones, entre otras, es porque existen aspectos desconocidos en la etiología y desarrollo tanto de la enfermedad periodontal como de la infección pulmonar y EPOC. Al analizar la asociación entre la enfermedad periodontal y las enfermedades respiratorias, un elemento importante a considerar es determinar si la enfermedad periodontal se desarrolló primero que la enfermedad respiratoria, lo cual es determinante para establecer una relación causal entre estas entidades, ésta es una de las limitaciones que presentan las investigaciones que se refieren a este tema.

La asociación entre la enfermedad periodontal y neumonía o EPOC se establece en diversos estudios, en los cuales se relacionan tanto los microorganismos patógenos de estas enfermedades como también la participación del sistema inmunológico.

La neumonía bacteriana en adultos se produce por la aspiración de flora bucofaríngea, que, en pacientes con compromisos inmunológicos que impida eliminar al agente causal, provocan su proliferación y la producción de la infección

pulmonar. Se han realizado diferentes estudios en los que se sugiere que la placa dental puede ser un reservorio de estos patógenos respiratorios, por lo que, entre otros mecanismos, éste es uno que trata de explicar la relación entre las condiciones periodontales y el desarrollo de neumonía nosocomial.

Los estudios que realizaron Scannapieco y Mylotte³¹, para medir la influencia de la higiene bucal en la colonización de patógenos respiratorios en la cavidad bucal, determinaron que existe una colonización de éstos patógenos, específicamente de *S. aureus*, *Pseudomonas*, o *Enterobacteriaceae* en pacientes recluidos en unidades de cuidado intensivo, al compararlos con un grupo de pacientes ambulatorios de la Clínica de Odontología Preventiva de Buffalo, en la que se observó diferencias: la colonización de la mucosa bucal por estos patógenos fue mucho menor en el último grupo. Es necesario destacar, que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, debido a que el tener como grupo de control una población de pacientes ambulatorios y como grupo experimental una población hospitalizada, hace que no se puedan controlar diversos factores y variables importantes para aseverar, si efectivamente, la cavidad bucal es un reservorio de patógenos respiratorios.

En un estudio, realizado en una población que iba a ser sometida a una cirugía cardíaca, se evidenció la relación entre los microorganismos de la placa dental y el desarrollo de la neumonía nosocomial; hubo una reducción de dicha infección de 65% en el grupo experimental, al que se controló la placa dental, con el agente químico clorhexidina al 0,12 %.²¹

En ambientes hospitalarios el uso de la clorhexidina, como elemento preventivo de la neumonía hospitalaria, ofrece una ventaja importante, por los pocos efectos adversos que produce, dada su acción localizada, por lo que se pudiera considerar como agente descontaminante de la mucosa bucofaríngea.²¹ Es necesario indicar que esta relación debe ser corroborada con estudios en los que se controlen variables, tales como enfermedad subyacente y condiciones inmunológicas, entre otras.

El estudio preliminar realizado en laboratorio por Scannapieco, Wang y Shiau³³, sugiere que la bacteria bucal puede modular la adhesión de los patógenos respiratorios a las células epiteliales; adicionalmente, los productos generados por las bacterias bucales o las citocinas liberadas en la cavidad bucal pueden estimular la producción de citocinas por las células

epiteliales que lo hace más susceptible a la infección respiratoria. Este estudio no se ha realizado clínicamente, por lo que se requieren nuevas investigaciones para determinar la importancia de los patógenos periodontales como moduladores de los tejidos, predisponiendo la colonización de los microorganismos responsables de la infección pulmonar.

Por otra parte, también se establece que la enfermedad periodontal pudiera ser un posible factor de riesgo en la EPOC, por lo que se han realizado diversos estudios para comprobar dicha relación. En la infección periodontal existe un incremento de la liberación de mediadores inflamatorios, siendo la respuesta inmunológica, una de las vías propuestas que presenta mayor relación entre ambas enfermedades.^{7,14,28-30,32,33,35}

Las pruebas clínicas que se han realizado para documentar la asociación entre la enfermedad periodontal y la EPOC pueden ser confusas debido a que ambas enfermedades comparten factores de riesgo, especialmente el hábito tabáquico. Éste es el factor de riesgo más importante y el que se ha encontrado con una relación más frecuente en los pacientes que padecen de la EPOC. Con respecto al cigarrillo y la enfermedad periodontal, se sabe que modifica la flora bucal y produce vasoconstricción en

los capilares periféricos de los tejidos periodontales, lo que hace al paciente más propenso al desarrollo y progresión de forma severa de la enfermedad. Por otro lado, se sabe que el cigarrillo suprime la producción de la inmunoglobulina G2, la cual es un anticuerpo protector. El hecho de que el hábito tabáquico sea dominante en ambas enfermedades puede enmascarar a otros factores importantes. Por esto, es necesario controlar este factor como criterio de exclusión para la realización de pruebas clínicas que corroboren la asociación entre la enfermedad periodontal y la EPOC.

Hubo una relación entre la pérdida de la altura de la cresta alveolar y el riesgo al desarrollo de la EPOC, , comprobada por el estudio realizado por Hayes *et al.*¹¹. En el que se tomó una población en la que se ajustaron variables tales como el hábito de fumar, el alcoholismo y que, al comenzar el estudio, se encontraran médicamente sanos; posteriormente, en los individuos que presentaban enfermedad periodontal, se incrementó el riesgo al desarrollo de la EPOC, la cual fue medida por medio de espirometría en la que se observó la disminución de la función pulmonar en un periodo de tiempo en estos pacientes. Sin embargo, en este estudio la enfermedad periodontal fue medida con radiografías; se reconoce que el uso

de radiografías, como método de diagnóstico para la periodontitis, no determina si la enfermedad está activa o no, por otro lado, esta pérdida de la altura de la cresta alveolar pudo haberse ocasionado por otra causa no periodontal, por lo que se necesitan otros elementos diagnósticos, como las mediciones clínicas, para determinar la presencia y actividad de la enfermedad periodontal.¹⁴

En el estudio que realizaron Scannapieco *et al*³² en 1998, se midió la asociación potencial entre las enfermedades respiratorias y la salud bucal; se observó que los individuos que presentaban EPOC confirmada tenían un alto valor en el índice de higiene bucal, al compararlos con los sujetos que no presentaban ninguna enfermedad respiratoria, ésta fue una investigación significativa, debido a que se tomó una población importante, sin embargo, en la actualidad no existen estudios de este tipo que apoyen esta relación.

Una asociación causal entre la enfermedad periodontal y el riesgo de desarrollo de enfermedades respiratorias es biológicamente posible; sin embargo, en la actualidad no existe suficiente evidencia que establezca esta relación de forma definitiva, por lo que es necesario dirigir los próximos estudios

prospectivos para la comprobación de dicha relación. Es importante que estas investigaciones sean longitudinales, con poblaciones representativas, en las que se controlen las múltiples variables, tanto de la infección bucal, como de la pulmonar, hábito tabáquico, para confirmar si la enfermedad periodontal es un posible factor de riesgo de neumonía y EPOC.^{6,9,10,12,15,34,35,41,42}

Es importante fomentar el trabajo multidisciplinario, en el que todas las especialidades del campo de la salud se integren, para así brindar un tratamiento óptimo a los pacientes. En el caso de los médicos al momento de realizar el examen físico a los pacientes, el cual incluye la cavidad bucal, es necesario no solo describir los hallazgos clínicos, sino referirlos al odontólogo para su tratamiento.

Los odontólogos, en especial los especialistas en el área de periodoncia, pueden jugar un papel importante en la prevención de enfermedades respiratorias, mientras realizan esfuerzos simultáneos para prevenir la enfermedad periodontal y detener la progresión de la misma. Es importante destacar que el objetivo del odontólogo no es sólo la preservación de los dientes y proveer una salud bucal a lo largo de la vida, es también prevenir

y reducir los factores de riesgo de enfermedades sistémicas y de esta forma, aumentar la expectativa de vida de los pacientes.

CONCLUSIONES

1.- La placa dental es indispensable para el desarrollo de la enfermedad periodontal, la cual se describe como un agregado de bacterias, células epiteliales e inflamatorias que se adhieren con tenacidad a los dientes u otras superficies bucales, presenta una estructura bacteriana, microscópica definida ordenada en columnas de microcolonias. Se ha comprobado el papel fundamental que tiene la respuesta del hospedero, frente a esta placa dental, en el desarrollo y progresión de la enfermedad periodontal, por lo que el control efectivo de la misma, mediante métodos de higiene bucal influye directamente en la salud periodontal.

2.- En la última década han surgido evidencias que sugieren que la infección periodontal puede aumentar significativamente el riesgo de ciertas enfermedades sistémicas o alterar el curso natural de condiciones de orden general.

3.- En el desarrollo de la neumonía, los patógenos respiratorios pueden penetrar en el pulmón por diferentes vías; el mecanismo más común involucra la broncoaspiración de la bacteria que coloniza la región bucofaríngea y conjuntamente

con la alteración del mecanismo de defensa del hospedero para eliminarla, al multiplicarse produce la infección.

4.- La frecuencia de colonización de la mucosa bucofaríngea, por bacilos anaerobios gramnegativos, es rara en pacientes sanos, aumentando con la hospitalización, en pacientes con alteración del sistema inmunológico, o en alcohólicos, diabéticos o con edad avanzada.

5.- En la actualidad, se contempla la asociación entre la enfermedad periodontal y las infecciones respiratorias. Se sugiere que la placa dental puede actuar como un reservorio de patógenos respiratorios, especialmente en pacientes con periodontitis y que los agentes periodontopatógenos pueden producir infecciones pulmonares.

6.- Algunos estudios han sugerido que una alteración en la mucosa promueve la mejor adherencia de bacterias patógenas respiratorias. Estos estudios indican que la fibronectina es modificada por exposición de enzimas hidrolíticas que se encuentran en la saliva; se conoce ampliamente que, en individuos con enfermedad periodontal, las concentraciones de actividad de enzimas hidrolíticas de la saliva están aumentadas,

por lo que se concluye que en pacientes con una higiene bucal deficiente existen mayores cantidades de enzimas hidrolíticas en saliva, que pueden destruir las moléculas protectoras de la saliva y facilitar la adhesión de los patógenos respiratorios.

7.- El tabaquismo es el factor que más se ha correlacionado con la EPOC. Se ha demostrado que el consumo prolongado del cigarrillo altera la movilidad ciliar, inhibe la función de los macrófagos alveolares y produce hipertrofia e hiperplasia de las glándulas mucosecretoras. Además de estos efectos crónicos, es probable que el humo inhiba las antiproteasas y favorezca la liberación aguda de enzimas proteolíticas por los leucocitos polimorfonucleares.

8.- Un importante componente de la EPOC que parece contribuir con la progresión de la enfermedad es el fenómeno de las exacerbaciones infecciosas. La frecuencia de las exacerbaciones varía entre los individuos, produciendo deterioro del tejido pulmonar, mayor obstrucción crónica al flujo aéreo, deterioro de la calidad de vida e incluso sobrevenir en la muerte en algunos pacientes. En algunos casos, las exacerbaciones están relacionadas con infecciones bacterianas en las que

pudieran estar involucradas las bacterias colonizadas periodontopatógenas.³⁷

9.- Existen estudios que sugieren una posible relación entre la higiene bucal deficiente, la pérdida de inserción periodontal o destrucción del hueso alveolar y el desarrollo de la EPOC. Esta relación se establece con base en una asociación bacteriana y en la participación de la respuesta inmunológica del hospedero, en la enfermedad periodontal y su influencia en el sistema respiratorio, sin embargo, lo anteriormente expuesto todavía no está comprobado, por lo que se requieren numerosos estudios que corroboren esta relación.

10.- No existe evidencia suficiente que soporte que la higiene bucal deficiente se relacione con las infecciones respiratorias agudas. No obstante, en pacientes con déficit en el índice de higiene bucal, junto a otras variables como el hábito de fumar, existe una asociación con las enfermedades respiratorias crónicas.

V REFERENCIAS

- 1 AAP position paper: periodontal disease as potencial risk factor for systemic diseases. J. Periodontol 1998;69:841-850.
- 2 Akintoye S, Brennan M, Graber C, McKinney B, Rams T, Barrett A, Atkinson J. A retrospective investigation of advanced periodontal disease as a risk factor for septicemia in hematopoietic stem cell and bone marrow transplant recipients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002 Nov;94(5):581-8
- 3 Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, Hersfield E, Harding G, Nelson N. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106: 196-204.
- 4 Barlett J. Aspiration Disease and anaerobic infection. En: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Tomo II Capítulo 129; pág 2011 – 2019. Editorial McGraw-Gill Interamericana; New York, 1998.
- 5 Berman J, David M. Center. Lymphocyte and Macrophage mediated inflammation in the lung. En: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Tomo I. Capítulo 21 pág 275 -287. Editorial McGraw-Gill Interamericana;. New York 1998.
- 6 Fishman A. Chronic Obstructive lung disease: Overview. En: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Tomo I Capítulo 42; pág 650 - 657 Editorial McGraw-Gill Interamericana;.New York 1998.
- 7 García R, Nunn M, Vokonas P. Epidemiologic associations between periodontal disease and Chronic Pulmonary Diseases. Ann. Periodontol, 2001; 6:71-77. 34
- 8 Garibaldi R. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: incidence, etiology and impact. Am J Med 1985; 78: 32-7
- 9 Genco R. Patogénesis y respuesta del huésped en la enfermedad periodontal. En: Periodoncia; Capítulo 14; pág

193 - 203. Editorial Interamericana Mc. Graw- Hill; México 1993. 23

- 10 George R, San Pedro G. Chronic Obstructive lung disease: Clinical course and management. En: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Tomo I Capítulo 44; pág 682 - 697 Editorial McGraw-Gill Interamericana; New York, 1998.
- 11 Gill; Kojjo; Mandell; Ockner; Smith. Cecil Tratado de Medicina Interna. Editorial Mc Graw Hill Interamericana; México 1996; Volumen I: 1650-1655.
- 12 Gong E, Ingram R. Bronquitis crónica, enfisema y obstrucción de las vías respiratorias. En: Principios de Medicina interna. Fauci, Braunwald, Isselbacher, Wilson, Martín, Kasper, Huser; Editorial McGraw-Gill Interamericana; 14ª Edición. Madrid España 1998; Tomo II: 1651-1661. 13
- 13 Grossi S. Treatment of Periodontal Disease and control of Diabetes:an assessment of Evidence and Need for Future research. Ann Periodontol 2001; 6: 138 – 145.
- 14 Hayes C, Sparrow D, Cohen M, Vokonas P, García R; The association between alveolar bone loss and pulmonary Function: The VA dental longitudinal study; Ann Periodontol 1998;3:257-261.
- 15 Johanson W, Dever L. Microbial flora and colonization of the respiratory tract. En: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Tomo II. Capítulo 119; pág 1883 – 1889. Editorial McGraw-Gill Interamericana; New York, 1998.
- 16 Kiname D, Lindhe J. Patogenia de la Periodontitis; en Periodontología clínica e implantología odontológica. Capítulo 5. pág 192 – 225. Editorial Médica Panamericana. Madrid España 2000.

- 17 Kundel S, Strieter R. Cytokines and chemokines in lung inflammation and injury. En: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Tomo I. Capítulo 24 pág 315-324. Editorial McGraw-Gill Interamericana; Nueva York 1998.
- 18 Lamster I, Laila E. Peridontal disease and diabetes mellitus;discussion, Conclusions, and recommendations. Ann Periodontol 2001; 6: 146 – 149.
- 19 Lessem J, Drisko C, Greenwell H, Persson R, Newman H, Smart G, Hopkins L, Parameshwar J, Fishbein D, Partridge C, Bhat G, Goldsmith J. Are cardiac transplant patients more likely to have periodontitis? A case record study. J Int Acad Periodontol 2002 Jul;4(3):95-100.
- 20 Levison M. Neumonía. En: Principios de Medicina interna. Fauci, Braunwald, Isselbacher, Wilson, Martín, Kasper, Huser;. Editorial McGraw-Gill Interamericana; 14^a Edición. Madrid España 1998; Tomo II: 1635-1645.
- 21 Limeback H. Implications of oral infections on systemic diseases in the institutionalized elderly with a special focus on pneumonia. Ann Periodontol. 1998;3:262-275.
- 22 Macfarlane J. Community-acquired pneumonia. Br J Dis Chest 1987; 81: 116-27
- 23 Marrie T. Acute bronchitis and community acquired pneumonia. En: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Tomo II Capítulo 127; pág 1985 – 1996. Editorial McGraw-Gill Interamericana; New York, 1998.
- 24 Mealey B, Klokkevold P. Periodontal Medicine; en Carranza's Clinical Periodontology; Capítulo 13; pág 229 – 244.Editorial Interamericana Mc. Graw- Hill; Novena edición. E.E:U.U, 2001.
- 25 Page R. Periodontitis and Respiratory Diseases; Discusión, Conclusions, Recomendentions. Ann. Periodontol, 2001; 6:87-90.

- 26 Parameter on systemic conditions affected by periodontal diseases. J. Periodontol 2000;71:880-883.
- 27 Reynolds H, Elias J. Pulmonary Defense Mechanisms against infections. En: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Tomo I. Capítulo 20 pág 266-274. Editorial McGraw-Gill Interamericana; New York 1998.
- 28 Scannapieco F. Role of oral bacteria in respiratory infection. J. Periodontol 1999;70:793-802.
- 29 Scannapieco F, Genco R. Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases. J. Periodontol 1999;34:340-345.
- 30 Scannapieco F, Ho A. Potential Associations Between Chronic Respiratory Disease And Periodontal Disease: Analysis Of National Health And Nutrition Examination Survey III. J. Periodontol 2001;72:50-56.
- 31 Scannapieco F, Mylotte J. Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. J. Periodontol 1996;67:1114-1122.
- 32 Scannapieco F, Papandonatos G, Dunford R. Associations between oral conditions and respiratory disease in a National sample survey population. Ann Periodontol 1998;34:340-345.
- 33 Scannapieco F, Wang B, Shiau H. Oral bacteria and respiratory infection: Effects on Respiratory Pathogen adhesion y epithelial cell proinflammatory cytokines production. Ann. Periodontol 2001;6:78-86.
- 34 Schulman E, Raible D. Mast cells and eosinophils: En: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Tomo I. Capítulo 22 pág 288-301. Editorial McGraw-Gill Interamericana; New York 1998.
- 35 Senior R, Shapiro S. Chronic Obstructive lung disease: Epidemiology, pathophysiology and pathogenesis: En: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Tomo I Capítulo 43; pág 659 – 681. Editorial McGraw-Gill Interamericana; New York, 1998.

- 36 Socransky S y Haffejee A. Microbiología de la enfermedad periodontal; en Periodontología clínica e implantología odontológica; Capítulo 4; pág 138 – 190. Editorial Médica Panamericana. Madrid España 2000.
- 37 Terpenning M. The relationship between infections and Chronic Respiratory Diseases: an overview. Ann. Periodontol, 2001; 6:66-70.
- 38 U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institute of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 2701. March 2001.
- 39 Weber D, Rutala W, Mayhall G. Nosocomial respiratory tract infections and gram negative pneumonia. En: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Tomo II Capítulo 143; pág 2215 – 2233. Editorial McGraw-Gill Interamericana; New York, 1998.
- 40 Weissman D, Landreth K, Wilson N. Antibody mediated lung defenses and humoral immunodeficiency. En: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Tomo I. Capítulo 23 pág 302-314. Editorial McGraw-Gill Interamericana; New York 1998.
- 41 Worthen G, Nick J. Leukocyte accumulation in the lung. En: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Tomo I. Capítulo 25 pág 325-335. Editorial McGraw-Gill Interamericana; New York 1998.
- 42 Zambon J. Microbiología de la enfermedad periodontal; en Periodoncia Capítulo 11; pág 155 – 168. Editorial Interamericana Mc. Graw- Hill; México 1993.