

Algunas implicaciones de la enfermedad periodontal en las enfermedades crónicas no trasmisibles

Some implications of periodontal disease in chronic non-communicable diseases

Sonia Alejandra Molina López de Nava, Silverio Frausto Esparza, María del Carmen Aceves Medina, Luis Alejandro Aguilera Galaviz

Unidad Académica de Odontología, Maestría en Ciencias Biomédicas y Especialidad en Odontopatología de la UAZ

Correo electrónico: luisgalaviz@hotmail.com

Resumen

Una buena salud bucal puede mejorar los signos, síntomas y complicaciones de enfermedades crónicas no transmisibles como las cerebrovasculares, el cáncer, la diabetes mellitus e infartos. El estilo de vida, la higiene, el sedentarismo, cambios en los hábitos de alimentación, uso de tabaco y alcohol, estrés de la vida cotidiana, tienen repercusiones muy notables en la salud bucal. Debido a esto es importante entender la relación entre las enfermedades bucodentales, el estilo de vida, las enfermedades no transmisibles y la percepción de nuestra salud; son componentes que requieren de una mayor atención. Sin lugar a dudas la caries dental y la enfermedad periodontal siguen siendo enfermedades con una alta prevalencia y distribución; los patrones de aparición de padecimientos como la enfermedad periodontal en las poblaciones, en la actualidad han sufrido una transformación, ya que se presenta a edades más tempranas y mayor severidad.

Palabras clave: enfermedad periodontal, caries dental, factores de riesgo.

Overview

General health affects oral health, and good oral health can improve the signs, symptoms and complications of chronic non-communicable diseases as cerebrovascular diseases, cancer, diabetes mellitus and heart attacks. The style of life, hygiene, sedentariness, changes in eating habits, tobacco and alcohol use, everyday life stress, have a considerable impact on oral health. Because of this it is important to understand the relationship between oral diseases, lifestyles, non-communicable diseases and the perception of our health are components that require greater attention. Without a doubt the Dental Caries and Periodontal Disease are still diseases with a high prevalence and distribution; patterns of emergence of diseases like periodontal disease in populations, have currently undergone a transformation, since it is present at earlier ages and greater severity.

Key words: periodontal disease, dental caries risk factors.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la salud como el estado de completo de bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. La salud no puede estar asociada a un completo y permanente bienestar; entendiendo así el concepto de salud, las posibilidades de cumplir con esta definición son muy pocas. La salud de las poblaciones no es una característica estática, sino que depende de múltiples factores que actúan de manera simultánea y variable en el tiempo.^{(1), (2), (3), (4), (5).}

La salud bucodental y sus implicaciones en la salud general

La salud bucodental se define como la ausencia de dolor orofacial crónico, cáncer de boca o garganta, llagas o lesiones bucales, defectos congénitos, enfermedades periodontales, caries y pérdida de dientes, y otras enfermedades y trastornos que afectan a la boca y la cavidad bucal. La salud bucal tiene alto impacto en las funciones vitales como la alimentación, la comunicación y el afecto⁽⁶⁾. Las enfermedades bucodentales comparten factores de riesgo con Enfermedad cerebro Vascular (ECV), cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes mellitus (DM), ya que se ven favorecidas por una mala alimentación, consumo de tabaco y alcohol junto con una higiene bucal deficiente. Las enfermedades bucodentales de mayor prevalencia son la caries y las periodontopatías⁽⁷⁾.

Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal (EP) es una enfermedad infecciosa crónica inflamatoria, que culmina en la destrucción de las estructuras de soporte de los dientes tiene una etiología múltiple; sin embargo, uno de los principales detonantes es la acumulación de placa dental en la porción subgingival y la implantación de microorganismos periodontopatógenos. La EP localizada en la encía se denomina gingivitis,

y se caracteriza por cambios en el color, forma y textura. Si el proceso inflamatorio no es atendido puede desencadenar en procesos degenerativos/distróficos de esta, así como de los tejidos de sostén del diente y a la pérdida de dientes.

La organización de la película da inicio a la alteración de tejido mediante la activación de las enzimas proteolíticas y compuestos líticos de las bacterias, por otro parte la activación de la respuesta inmune, induce un proceso inflamatorio que puede hacerse crónico. Otros factores que influyen en su desarrollo son: el aumento de peso corporal, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus (DM), uso de tabaco y consumo de alcohol, drogas, fármacos, pénfigo, embarazo, desnutrición en calcio, vitaminas C y B. El modelo aceptado para el progreso de la periodontitis ha cambiado de ser un proceso continuo y lento hacia un patrón discontinuo, en donde existen episodios de progreso y remisión que se vinculan con la respuesta inmunológica; la severidad del padecimiento está en función de los niveles de anticuerpos presentes, en donde niveles altos contra microorganismos periodontopatógenos reflejan una mayor exposición a los mismos y la severidad de la enfermedad^{(8), (9), (10), (11), (12), (13).}

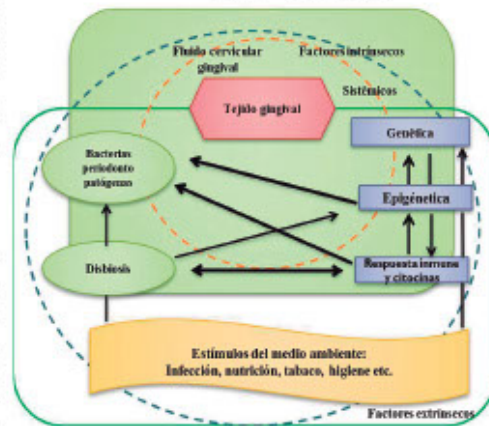


Figura 1. Interacciones de los componentes etiológicos en enfermedad periodontal.

Clasificación

La clasificación de la enfermedad periodontal, según la Convención Internacional de 1999 incluye:

- I. Enfermedades gingivales.
- II. Periodontitis Crónica.
- III. Periodontitis Agresiva.
- IV. Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas.
- V. Enfermedades periodontales necrotizantes.
- VI. Abscesos del periodonto.
- VII. Periodontitis asociada con lesiones endodónticas.
- VIII. Deformidades y condiciones del desarrollo o adquiridas. (14)

Enfermedad Periodontal y Enfermedades Sistémicas

Se han desarrollado estudios tratando de demostrar la relación entre el proceso inflamatorio y el estrés psicológico, así como una relación positiva entre enfermedad periodontal y factores psicológicos como el estrés, la angustia, la ansiedad, la depresión y la soledad, pacientes con trastornos del estado de ánimo tienen una respuesta inflamatoria exagerada en comparación con los individuos sanos (14),(15).

La EP induce cambios en la concentración de citocinas en el plasma, produciendo alteraciones del metabolismo de los lípidos a nivel local y se menciona que las personas con EP pueden tener un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y que exacerba las enfermedades cardiovasculares en aquellos que las presentan, induce al aumento de la inflamación sistémica, y los niveles séricos de diversos mar-

cadore inflamatorios que conducen al desarrollo de complicaciones sistémicas variables como las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, enfermedades respiratorias, complicaciones en el embarazo, control de glucemia alterada y enfermedad renal, (16).

Emingil y cols. (2000) sugiere que la EP puede inducir una respuesta inflamatoria sistémica que contribuyen a la inestabilidad de la placa arterioesclerótica y una relación significativa entre el estado periodontal y el infarto agudo al miocardio (17). Lockhart y cols. (2012), afirman que existe evidencia que los tratamientos periodontales reducen la inflamación sistémica y la disfunción del endotelio (18).

La insuficiencia renal en fase terminal también incrementa la expresión de gingivitis, la profundidad al sondeo, pérdida de inserción e hipoplasia del esmalte. Martins y cols. (2008) en pacientes con enfermedad renal antes y después de la diálisis encontraron diferencias significativas en los niveles de proteínas, potasio, magnesio y las concentraciones de fósforo en los pacientes sometidos a diálisis, observando una mejoría (19),(20).

Chuang y cols. (2005) encontraron que los pacientes con diabetes mellitus presentaban un mayor índice de caries, el pH salival era menor y niveles elevados de fosfato en saliva esto induce una mayor predisposición a la formación de cálculo dental (21). Gavalda y cols. (2008) observaron que los pacientes con enfermedad renal tienen índices más altos de placa dental y cálculo dental, y menor secreción salival que aquellos que no la presentan (22).

González y cols. (2002) en un estudio epidemiológico sobre el hábito fumar y su asociación con la enfermedad periodontal, encontraron que los pacientes con maloclusiones se ven más afectados y que la patología sistémica más asociada con la enfermedad periodontal fue la diabetes (23).

La asociación entre salud bucal y salud sistémica es bidireccional, las enfermedades sistémicas son especialmente metabólicas afectando la salud bucal, y parece que afectan las condiciones sistémicas (24). Recientemente, se ha sugerido que la EP aumenta el riesgo de enfermedad aterotrombótica, el mecanismo en gran parte es desconocido. Maekawa y cols. (2011) en un modelo experimental en ratones con enfermedad arteroesclerótica e infectados con patógenos periodontales descubrió que la infección periodontal en sí no causa la arterioesclerosis, sino que la acelera mediante la inducción de inflamación sistémica y las alteraciones locales del metabolismo de los lípidos, contribuyendo al desarrollo de la enfermedad coronaria. Asimismo, se observó en este modelo, la formación de placas ateromatosas y un incremento en los marcadores de inflamación sistémica (25).

Pereira y cols. (2011), en ratones con arterioesclerosis y ratones sanos, se demostró que la infección bucal por *P. gingivalis* aumentó la respuesta vascular contráctil a la fenilefrina en ratones arterioescleróticos en ratones sin enfermedad sistémica asociada por lo que *P. gingivalis* pudiera alterar la microvasculatura (13). *P. gingivalis* es un componente activo en la formación de las biopelículas induce la inflamación y es responsable de la destrucción de las estructuras de los tejidos duros y blandos de apoyo de los dientes, puede invadir y persistir en células del tejido gingival o escapar de la cavidad oral y viajar a través de la microcirculación y asociarse a placas ateroscleróticas (9).

Tabla 1. Especies bacterianas asociadas con estados clínicos de Enfermedad Periodontal

Saludable	Gingivitis	Periodontitis
<i>Streptococcus sanguis</i>	<i>Actinomyces species</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Streptococcus species</i>	<i>Bacteroides forsythus</i>
<i>Veillonella parvula</i>	<i>Veillonella species</i>	<i>Treponema denticola</i>
<i>Actinomyces naeslundii</i>	<i>Fusobacterium species</i>	
<i>Actinomyces viscosus</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	
<i>Rothia dentocariosa</i>		

Michalowicz y cols. (2011) en un estudio con 117 pares de gemelos confirmaron que el 50% de la variación en la severidad y la magnitud de los parámetros clínicos de la periodontitis puede atribuirse a factores genéticos, a diferencia de la gingivitis.

La periodontitis agresiva puede presentarse a cualquier edad, frecuentemente existe una manifestación clínica en edad temprana, lo que indica que el agente etiológico responsable es capaz de hacer que clínicamente se detecte la enfermedad dentro de un tiempo relativamente corto (26).

Se ha tratado de establecer una asociación entre las infecciones bucales crónicas y las enfermedades cardiovasculares y a su vez con la enfermedad de Parkinson, algunos de los mecanismos por los cuales las bacterias periodontales pueden contribuir a las ECV son la agregación plaquetaria, incremento de las lipoproteínas de baja densidad, acumulación de colesterol en la pared arterial e invasión directa del endotelio cardíaco y vascular, en EP la bolsa periodontal es una zona especialmente proclive para que las bacterias pasen a la circulación algunos hallazgos reportan una bacteremia transitoria después de cirugía periodontal y extracciones dentales (27).

Finalmente Michaud y cols. (2008), en tres universidades de América y Europa, a profesionales de la salud del sexo masculino, entre 40 y 75 años de edad, se encontró que los participantes con antecedentes de enfermedad periodontal presentaban una frecuencia del 14% más alta de desarrollar cáncer que los participantes sin antecedentes de EP. Los investigadores también observaron asociación significativa entre la enfermedad periodontal y cáncer de pulmón, riñón, páncreas y cánceres hematológicos, de la misma forma se observó la pérdida de dientes se asoció con un incremento en el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer (28).

Estudios de Autopercepción en Salud

La autopercepción y forma parte del conocimiento de las personas que les permite observarse a sí mismos y la realidad que los rodea, el conocimiento de la realidad por parte del ser humano, se realiza a través de un fenómeno tan básico e importante como es la "percepción", que no es otra cosa que la visión personal que tiene el individuo de sí mismo y de la realidad, y que se ha constituido con base en los procesos de tipo cognitivo, y el sentido personal de la propia experiencia, las personas se definen conforme a su sistema de autopercepción que reúne, conceptos, actitudes, deseos, expectativas y valoraciones de la persona como un todo organizado y dinámico, que si bien parte de la realidad externa, cobra autonomía en su interior (29).

La autopercepción del estado de salud (APES) es un indicador subjetivo, es una aproximación confiable del estado de salud global y un componente importante de la calidad de vida, la OMS lo ha recomendado para la conducción de estudios epidemiológicos. Se ha descrito que existe una relación directa entre la APES y la mortalidad. La autopercepción buena o excelente acerca de la salud se relaciona con una mayor sobrevivencia, mientras que la APES negativa se vincula con un riesgo mayor de mortalidad. La APES depende de las condiciones de salud, trabajo y estilo de vida, por ejemplo, la presencia de dolor, obesidad y enfermedades crónicas se acompañan de cambios negativos en la APES. Por el contrario, una mayor educación, estilos de vida saludables (como la realización de actividad física, cesación del tabaquismo y dieta sana) se vinculan con una mejor percepción del estado de salud (30).

La distribución del Índice Periodontal Comunitario (IPC) puede ser diferente en función del tipo de estudios universitarios, esto se refleja en un mejor estado de salud bucodental en las carreras relacionadas con la salud. Vélez y cols. (2010) revisaron a 189 alumnos de licenciatura

encontrando que los alumnos de Odontología tuvieron un mejor nivel de salud gingivo-periodontal con un 65.3% de tejidos periodontales sanos (31). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Calidad de Vida (2010), 37% de los mayores de 15 años reconoce que su calidad de salud dental afecta siempre, o casi siempre su calidad de vida. Gattini y cols. (2010), a través de una encuesta autoadministrada a 176 estudiantes de cuarto año de la licenciatura de Medicina y 81 de Odontología de una universidad en Chile con la que se determinaron los motivos de la consulta, métodos de higiene, frecuencia de lavado de dientes, presencia de caries diagnosticada y su tratamiento, y de otras patologías dentales y su tratamiento; se encontró que 43.8% de los estudiantes de medicina se cepillan los dientes 3 veces al día, en comparación con 69% de los estudiantes de odontología. En relación al hábito de cepillarse los dientes previo al reposo nocturno, 77.1% de los estudiantes de medicina respondieron que lo hacían regularmente; en odontología, 92.9% presenta este hábito. En cuanto al uso de métodos de higiene bucal, 22% de los estudiantes de medicina complementa el cepillado con uso de hilo dental; mientras que en odontología, 71.4% utiliza hilo dental (32). Lafuente y cols. (2002) con un instrumento similar, para evaluar los determinantes de salud oral en 1380 alumnos encontraron que 41.9% de los alumnos se cepilla los dientes tres o más veces al día, siendo más frecuente en mujeres, un 64% nunca usa hilo dental y 30% lo hace sólo a veces, 88.1% no ha utilizado colutorios para complementar la higiene oral y 81.9% de los alumnos valora su salud oral y dentaria lo mismo que la de otros órganos del cuerpo, 63.5% no sabe si se añade algún compuesto al agua como medida preventiva para las enfermedades dentarias, mientras que un 83.2% de los que creen que sí se añade no saben de qué elemento se trata. El 66.7% ha acudido hace menos de un año al dentista y un 28.2% lleva más de un año sin hacerlo (33).

Segrera y cols. (2011) determinaron, mediante una encuesta y examen clínico la prevalencia

de caries dental, factores de riesgo, enfermedad periodontal y hábitos de higiene oral, en 132 estudiantes de la Corporación Universitaria Rafael Núñez, en el periodo académico 2010, pertenecientes a los programas del área de la salud. Encontraron que la prevalencia de caries fue de 56% y se presentó con mayor frecuencia en aquellos alumnos que no tenían buenos hábitos de higiene oral, que presentaban restauraciones desadaptadas, mal posición dental, ortodoncia y dientes en erupción. Clínicamente observaron que 50% de la población no tuvo ninguna alteración a nivel periodontal, pero 28.23% presentó sangrado, 20.97% cálculo y 0.81% un sextante excluido (34).

Gómez y cols. (2012) realizaron interrogatorios y exploración bucal a 195 estudiantes de nuevo ingreso del ciclo escolar agosto 2010- febrero 2011 de la Universidad Veracruzana, 65 fueron de la Facultad de Odontología, 65 de la Facultad de Medicina y 65 de la Facultad de Enfermería. Durante la exploración clínica, en 89% no se encontró sangrado espontáneo, sin embargo, 77% de la población estudiada sí presentó sangrado al realizar la estimulación mecánica; asimismo, se pudo observar que el 11% refiere haber presentado hemorragia de las encías sin ningún motivo aparente (35). Arrieta y cols. realizaron un estudio a 221 estudiantes de odontología por medio de una exploración clínica, para determinar las necesidades de tratamiento periodontal y encontraron que los participantes necesitan: instrucción de higiene oral y motivación (29.4%), detartraje supragingival, profilaxis, higiene oral, motivación (22.6%) tratamiento complejo, profilaxis, (41.1%) higiene oral y motivación (36). Espinoza y cols. (2010) realizaron un estudio a 150 estudiantes de odontología entre 1er y 4to año de la carrera, usando un cuestionario sobre hábitos de higiene oral que incluía uso y frecuencia de cepillado, hilo dental y enjuagatorio bucal, tiempo transcurrido desde la última visita al dentista y variables sociodemográficas, y encontraron que 98% se cepillaba los dientes por lo menos dos veces al día; 37% usaba hilo dental diariamente

y 74% había acudido al dentista por lo menos una vez en el último año (37).

El consumo de tabaco es un factor de riesgo que contribuye para la presencia de EP y otros padecimientos que, como ya se ha señalado, es el punto en donde convergen varias enfermedades crónicas no transmisibles y la EP es un proceso inflamatorio crónico. La exposición al humo del tabaco se ha comprobado que induce destrucción del tejido, cambios en el pH salival, modificación en la flora microbiana y acumulación de compuestos reactivos provenientes del tabaco que producen estrés oxidativo, entre otros. Los resultados de algunas investigaciones en donde se analizaron personas con Obstrucción Pulmonar Crónica (OPC), hábito de tabaco y enfermedad periodontal, demostraron que la acumulación de placa gingival y la profundidad de la bolsa son mayores en ambos grupos de estudio (fumadores con OPC y paciente con OPC): OPC y EP comparado con los no fumadores, el número de dientes remanentes fue menor en el grupo con OCP que en los otros dos grupos, fumadores con OPC tuvieron un estatus dental inferior que los fumadores sin OPC, la placa dental fue significativamente más prevalente en los dos grupos de fumadores que en los no fumadores, mayor recesión gingival y EP, el efecto que el humo del tabaco tienen sobre la respuesta inmune es la supresión local lo que induce un incremento en el número de microorganismos colonizadores de los tejidos blandos y duros, alteraciones en el ciclo celular inducidas por el estrés celular y la muerte celular por necrosis (38).

El consumo de bebidas alcohólicas entre las poblaciones de jóvenes es cada vez más frecuente un estudio realizado en España demostró 86.65% de los adolescentes en edad de 17 y 18 años consumen bebidas alcohólicas (39). Se ha demostrado que el consumo de alcohol tiene un efecto negativo, sobre todo en aquellos cuya higiene bucal es deficiente y, cuando es crónico, incrementa el riesgo de contraer infecciones severas por alteraciones en el sistema

inmune, altera los mecanismos de la coagulación por efecto directo en hígado, afecta el estado nutricional, el metabolismo de los huesos (mineralización), promueve pérdida del hueso alveolar y alteraciones en la inflamación, estas condiciones y los hábitos deficientes en la higiene son considerados como un alto riesgo para el desarrollo de EP (40).

Enfermedad periodontal y enfermedades crónicas no transmisibles

El estudio de la salud bucal y su relación con la salud general toma relevancia a partir de estudios epidemiológicos en donde se evalúa la expresión de algunas enfermedades sistémicas en los tejidos bucodentales. Hoy en día, el proceso se invierte y se considera que un buen estado de salud bucal contribuye en la mejora de enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes, obesidad, desnutrición, enfermedades relacionadas con el metabolismo de los lípidos, coronarias etc. Por otra parte los indicadores a nivel nacional e internacional muestran que la caries dental, enfermedad periodontal y las alteraciones en la oclusión continúan siendo problemas de salud con una alta prevalencia y distribución.

Enfermedades del sistema cardiovascular como la endocarditis bacteriana, cardiopatías isquémicas, trombosis e insuficiencia coronaria entre otras, se relacionan con la presencia de microorganismos periodontopatógenos. Desvarieux reportó que el 43% de las endocarditis están asociadas a bacteremias por infecciones orales (41); otros problemas, como la arterioesclerosis, también se han asociado a la presencia de periodontopatógenos, ya que de las placas ateromatosas se han aislado este tipo de microorganismos (42).

Las evidencias científicas mencionan que un detonante de la presencia de placas ateromatosas es la liberación de lipopolisacáridos de las bacterias gram negativas y como consecuencia se desencadena un proceso inflamatorio que activa el fenómeno obstructivo en las arterias

además de las proteínas de fase aguda del proceso inflamatorio (43). De acuerdo con esta visión, es posible considerar la disminución del riesgo para la presencia de estos procesos mediante el control de placa periodontopatógena y el saneamiento bucal.

En general, la presencia de EP se relaciona con un incremento en la presencia de microinfartos en los pequeños vasos relacionados con el tejido mucoso y de sostén del diente, y en el caso de los pacientes con diabetes mellitus se incrementa la frecuencia de abscesos, bolsas periodontales, agrandamiento y pérdida ósea, además de que se observa retraso en la cicatrización y pérdida de los dientes (44).

En los resultados de la revisión sistemática realizada por Negrato y cols. (2011) sobre DM y EP se observa una asociación entre la falta de control glicémico y la presencia de enfermedad periodontal, aunque la naturaleza de los estudios en los que se encuentra la asociación es diferente.

Las evidencias muestran que la severidad de la EP y el control glicémico empeoran en forma paralela, en adición a lo anterior, el proceso inflamatorio crónico de la EP induce la liberación de mediadores como TNF α , IL-6 e IL-1, los cuales se ha demostrado que tienen efecto sobre el metabolismo de los lípidos y de la glucosa (45).

Parkar y cols. (2013) realizaron un estudio comparando dos poblaciones una que presentó infarto agudo al miocardio y otra control de sujetos sanos. Ambas poblaciones fueron evaluadas para EP, los resultados demostraron que, dependiendo de la edad y las complicaciones en la salud bucal se presentan un mayor número de eventos como el infarto agudo, la observación importante es que un alto número y un incremento en la profundidad de las bolsas periodontales aumentan el riesgo de bacteremia y el engrosamiento de la capa muscular de las venas coronarias, la presencia de ateromas y el subsecuente infarto agudo del miocardio (46).

El progreso de la enfermedad periodontal (EP) depende del balance entre la respuesta inmune y las estrategias del agente. Existen evidencias sobre la participación de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en periodontitis agresiva, ya que produce una leucotoxina que activa la respuesta celular asociada con la patogénesis de la periodontitis y la arterioesclerosis. Se postula que la exposición temprana a estos microorganismos y la presencia de anticuerpos contra la leucotoxina pueden jugar un papel protector en infartos y accidentes cerebrovasculares en mujeres; sin embargo, estos resultados están ligados a la edad del grupo de estudio, lo que si es evidente es la relación entre la presencia de una mayor incidencia de infartos al miocardio y la presencia de procesos inflamatorios crónicos incluyendo la periodontitis (47).

La presencia de componentes derivados del lipopolisacárido (LPS) es una estrategia que los microorganismos gram negativos utilizan para poder invadir el endotelio. Los pacientes tienen anticuerpos contra fosforilcolina que forma parte del componente lipídico del LPS fuertemente relacionado con la propiedad de endotoxina y también reconocen componentes como la cardioplipina, el cual es un fosfolípido componente de la membrana de las mitocondrias de muchos tejidos de mamíferos y de algunos procariotes. *Porphyromonas gingivales* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* inducen la activación de linfocitos B y la producción de anticuerpos de clase IgG contra el LPS, los cuales presentan reacción cruzada con el hexapéptido TLRVYK (Trh-Lew-Arg-Val-Tyr-Lys), que reconocen los pacientes con Síndrome Antifosfolípido; estos hallazgos están en concordancia con algunas de las hipótesis relacionadas con el origen de las enfermedades autoinmunes que refieren la presencia de mimetismo molecular con estimulación de la respuesta inmune y producción de autoanticuerpos, incrementando el riesgo de desarrollo de autoinmunidad y los eventos relacionados a la fisiopatología, sin que esto quiera decir que los periodontopatógenos sean los agentes causales de la autoinmunidad (48).

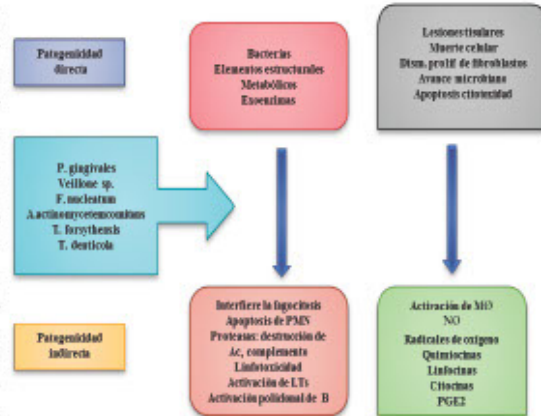


Figura 2. Factores de microbios e inmunológicos en enfermedad periodontal.

Otra evidencia de la participación de estos microorganismos en autoinmunidad consiste en la producción de la enzima peptidil arginin desaminasa que citruliniza los residuos de arginina terminales en los péptidos. Los pacientes con Artritis Reumatoide que presentan el gen para moléculas de clase II HLA-DR4 se expresan en las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas y linfocitos B), y median la presentación de antígenos a los linfocitos T estimulan la respuesta celular; muchas de las variantes de estas moléculas se asocian con que Artritis Reumatoide (AR) y también a EP y reconocen péptidos citrulinados (49), (50). En pacientes con AR es posible detectar anticuerpos contra periodontopatógenos, principalmente contra *P. Gingivalis*. Un hallazgo importante es la detección de ADN proveniente de estas bacterias en el líquido sinovial, lo que indica la transferencia de ADN bacteriano del sitio de infección a las articulaciones (51). Un hallazgo importante es la detección de ADN proveniente de estas bacterias en el líquido sinovial, lo que indica la transferencia de ADN bacteriano del sitio de infección a las articulaciones (51). Un punto de confluencia entre la AR y la EP es que las dos se presentan como que las dos se presentan como un proceso inflamatorio crónico, con erosión de las estructuras óseas y alta producción de citocinas proinflamatorias.

Por otra parte, los pacientes con EP que presentan anticuerpos contra *P. gingivalis* presentan anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado, convirtiendo a este microorganismo en un agente que dispara el desarrollo de AR; de la misma forma, se propone que uno de los blancos para tratamiento de EP y AR, dadas algunas similitudes en el proceso de estimulación inmunológica, es la peptidilarginin desaminasa; pues al bloquear el sitio activo se inhibe la estimulación de la respuesta inflamatoria (52).

Uno de los mecanismos propuestos para la destrucción del hueso alveolar en EP y de las superficies articulares en AR es que se inician por una sobreproducción de citocinas y Metaloproteinasas de Matriz extracelular (MMP).

La persistencia de las citocinas proinflamatorias IL-1 β , TNF- α y niveles bajos de citocinas que supriman la respuesta inmunoinflamatoria, como IL-10 y TGF- β , junto con niveles bajos de inhibidores de MMPs y altos niveles de MMPs y Prostaglandinas E2 (PGE2) se asocian con la actividad de estas dos enfermedades. Asimismo, el control de la infección por periodontopatógenos induce una reducción de los signos, síntomas y severidad de AR inhibiendo la actividad de TNF- α (53).

Se puede abordar el estudio de la Enfermedad Periodontal desde la perspectiva de sus interacciones con padecimientos de carácter sistémico o como un factor de riesgo para desencadenar o acentuar los signos y síntomas de estas enfermedades; de tal manera que, considerando el incremento en la prevalencia en jóvenes, y adultos jóvenes este problema de salud adquiere mayor relevancia. Como se ha señalado, la placa dental juega un importante papel en la etiología de la EP y ésta comparte factores de riesgo con varias enfermedades de carácter sistémico. El liquen plano bucal es una dermatosis, una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa bucal que a menudo se relaciona con enfermedades virales (Epstein Barr, VPH, Hepatitis C) (54), (55), (56), (57), con el consumo de

tabaco, traumatismos, estrés y malnutrición (58), (59) y algunos autores han sugerido participación de microorganismos periodontopatógenos como un factor de influencia para la expresión de este padecimiento, con base en la cantidad de microorganismos periodontopatógenos encontrados en estos pacientes y su mayor frecuencia de de EP, ya que la presencia de EP precede a la aparición de las lesiones características de este padecimiento, a diferencia de aquellos pacientes que no lo presentan; además, el efecto irritante de la placa dental y los productos del metabolismo de los periodontopatógenos impiden que las lesiones sanen (60).

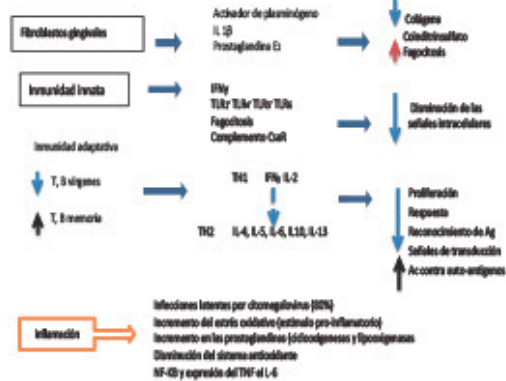


Figura 3. Mediadores solubles y efectos de los mecanismos de respuesta inmune en enfermedad periodontal.

En el caso de mujeres con preeclampsia, un número importante de estudios sugieren que la presencia de periodontitis puede estar asociada a este fenómeno, ya que se han encontrado microorganismos periodontopatógenos y la formación de placas arterioescleróticas en placenta; sin embargo, el análisis estadístico no es significativo entre la presencia de EP y preeclampsia, a pesar de que los estudios cualitativos demuestran la presencia de los microorganismos, por lo que se sugiere realizar estudios con una muestra de pacientes más amplia para determinar si la EP se encuentra relacionada con la preeclampsia o si la presencia de los microorganismos periodontopatógenos en la placenta se considera un factor de riesgo en

ausencia de enfermedad periodontal, activando la respuesta inflamatoria local y el desarrollo de placas ateromatosas ⁽⁶¹⁾.

En el área odontológica la presencia de EP es considerada como un factor que induce el fracaso en la sobrevivencia de los implantes; el desarrollo de peri implantitis es considerablemente mayor en los pacientes con un historial de EP crónica sin que exista infección cruzada entre los dientes afectados con EP y el sitio del implante, lo que sugiere una influencia del proceso inflamatorio crónico en la pérdida de hueso o como un daño irreversible cuando la pérdida del diente fue por EP por lo que se considera que los tratamientos quirúrgicos en los pacientes con EP deberán de ir acompañados de la terapia medicamentosa, la mejora en la higiene bucal y la eliminación de tratamientos restaurativos previos que retengan placa ⁽⁶²⁾.

En pacientes de edad avanzada o con supresión inmunológica se propone que la presencia de patógenos oportunistas deterioran los mecanismos de defensa del huésped. Los cambios en la condición sistémica involucran a la respuesta inmune, el reconocimiento y la activación de las células NK (asesinas naturales), a partir de extractos celulares de bacterias gram positivas, inducen la vía de activación independiente a través de CD14 para estimular a los monocitos, el reconocimiento de los ácidos teicoicos y el peptidoglicano por TLR2 (receptor Toll2), y un incremento en las poblaciones celulares CD69+NK correlacionando con el número total de estreptococos presentes en cavidad bucal; sin embargo, no correlaciona con enfermedad periodontal, aunque se ha demostrado que a menor número de CD69+NK presentes, menor número de estreptococos y mayor número de microorganismos oportunistas presentes, lo que conduce a establecer una relación inversa entre la oportunidad de desarrollar caries o enfermedad periodontal y la presencia de otras enfermedades infecciosas en boca y aparato digestivo ⁽⁶³⁾.

La remodelación ósea involucra un proceso de reabsorción seguido por la formación de hueso, las bacterias periodontopatógenas inducen la reabsorción ósea pero inhiben la neoformación ósea; al parecer, la inflamación crónica estimula a los osteoclastos pero altera el sistema de activación de los osteoblastos, limitando la formación de hueso de reparación. En modelos animales se ha demostrado que la actividad de la respuesta inmune adaptativa e innata es importante en la aparición de la lesión periodontal por lo que se inhiben los mecanismos de reparación del tejido óseo incrementando la pérdida neta ⁽⁶⁴⁾.

Con el propósito de establecer medidas profilácticas contra enfermedad periodontal, se ha utilizado una proteína de membrana externa de *Porphyromona gingivalis* de 40 KD, denominada 40K-OMP, unida a toxina colérica (40K-OMP CT), que induce la producción de IgAs e IgG en suero, y unida a oligodesoxinucleótidos sintéticos (40K-OMP CpG ODN) que proporcionan una protección efectiva al inducir una respuesta TH1 con IFN γ e IL4 y Th2 para la producción de IgG e IgA. El mecanismo de estimulación es mediante un incremento en las pDC y las mDC, disminuyendo la pérdida de hueso alveolar posterior a la infección con *P. gingivalis* y la producción de anticuerpos protectores mediante su administración por vía oral ⁽⁶⁵⁾.

Como se ha mencionado, en algunas condiciones clínicas como la diabetes u otras enfermedades infecciosas y crónicas no transmisibles, con la edad o la práctica de hábitos dañinos como el fumar, se presenta estrés oxidativo y alteraciones de la respuesta inmunológica. Una forma indirecta de medir la producción del estrés oxidativo es a través del producto final de la vía enzimática inflamatoria específica de la respuesta innata: el 8-isoprotano.

La cuantificación en suero de este metabolito y su relación con los niveles de IgG específica

contra bacterias orales presenta una relación-dosis respuesta inversa; el estrés oxidativo induce cambios en la respuesta inmunológica. La presencia de infiltrados celulares, macrófagos y neutrófilos capaces de incrementar la bolsa oxidativa en los tejidos periodontales o circundantes deberían controlar la infección ocasionada por los microorganismos bucales, sin embargo, en los pacientes con EP que tienen una profundidad de bolsa mayor de 5 mm esto no sucede, ya que el estímulo oxidativo permanente y la acumulación de los microorganismos alteran la respuesta inmune y disminuyen la concentración de anticuerpos específicos IgG en suero (66).

Como se puede apreciar, el impacto que tiene la enfermedad periodontal en la salud a nivel general y viceversa, involucra mecanismos de la respuesta inmune innata y específica que, sumado a una condición de salud sistémica deficiente agudiza los procesos y la respuesta fisiológica de los pacientes y contribuye al deterioro de la condición de salud en general; la desnutrición, alcoholismo, tabaquismo, diabetes, hipertensión, enfermedades autoinmunes y otras, disminuyen la calidad de vida de los pacientes.

Ante este panorama, es necesario implementar programas de intervención que vayan enfocadas al cuidado y prevención de enfermedades bucales y de la salud general, haciendo énfasis en la incorporación de estilos de vida saludables para reducir el riesgo de las enfermedades crónicas no transmisibles y EP.

Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2013 [cited 2013 mayo 02. Available from: <http://www.who.int/suggestions/faq/es/>.
2. Optum Health New Mexico. [Online].; 2013 [cited 2013 mayo 09. Available from: <https://www.optumhealthnewmexico.com/consumer/es/saludFisica.jsp>.

3. Organización Mundial de la Salud. [Online]. [cited 2013 mayo 02. Available from: http://who.int/mental_health/es/.

4. Medina Verastegui J, Mini Diaz E, Franco Paredes G. Salud Comunitaria Peru; 2000.

5. De la Fuente Hernandez J, Gonzalez de Cossio M, Ortega Maldonado M, Sifuentes Valenzuela MC. Caries y perdida dental en estudiantes preuniversitarios mexicanos. Salud Pública de México. 2008; 50(3): p. 235-240.

6. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2007 [cited 2013 mayo 02. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/es/>.

7. Balan H PEAG. Pathologic crossroads: cardio-vascular disease, periodontal disease and calcium antagonists. Journal of medicine and life. 2011; 4(1): p. 2-10.

8. Shelbourne CE, Shelbourne PS, Dhople VM, Sweier DG, Giannobile WV, Kinney JS, et al. Serum antibodies to Porphyromonas gingivalis chaperone HTPG predict health in periodontitis susceptible patients. Plus One. 2008; 3(4): p. 1-10.

9. Juárez López MLA, Murrieta Pruneda JF, Teodosio Procopio E. Prevalencia y factores de riesgo asociados a enfermedad periodontal en preescolares de la Ciudad de México. Gaceta médica de México. 2005; 141(3): p. 185-189.

10. Williams RC. Periodontal disease. The new england journal of medicine. 1990; 322(6): p. 373-382.

11. Bascones Martínez A, Muñoz Corcuera M, Noronha S, Mota P, Bascones Ilundain C, Campo Trapero J. Host defense mechanism against bacterial aggression in periodontal disease: basic mechanisms. Medicina oral patología oral y cirugía bucal. 2009; 14(12): p. 680-685.

12. Pereira RB, Vazquez EC, Stefanon I, Meyrelles SS. Oral *P.Gingivalis* infección alters the vascular reactivity in health and spontaneously atherosclerotic mice. *Lipids in health and disease*. 2011; 10(80): p. 1-7.
13. Ramos Polanco ME. biblioteca usac edu. [Online].; 2006 [cited 2014 enero 17. Available from: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/09/09_1931.pdf.
14. Mousajavijazi M, Naderan M, Sadeqhipoor M. Association between psychological stress and stimulation of inflammatory responses in periodontal disease. *Journal of dentistry of thehar university of medical sciences*. 2013; 10(1): p. 103-111.
15. Penumathy S, Penmetsa GS, Mannem S. Assesment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol in periodontitis patients. *Journal of dentistry of thehar univervsity of medical sciences*. 2013; 17(1): p. 30-35.
16. Ramesh A, Thomas B, Rao A. Evaluation of the association between chronic periodontitis and acute coronary syndrome: A case control study. *Journal of Dentistry ok Thehar*. 2013; 17(2): p. 210-213.
17. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *American Heart Association*. 2012; 125(20): p. 2520-2544.
18. Galili D, Kaufman E, Leviner E, Lowental U. The attitude of chronic hemodialysis patients toward dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983; 56(6): p. 602-604.
19. Martins C, Siqueira WL, De Oliveria E, Primo LS, Nicolau J. Salivary analysis of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Spec Care Dentist*. 2006; 26(5): p. 205-208.
20. Chuang SF, Sung JM, Kuo SC, Huang JJ, Lee SY. Oral and dental manifestations in diabetic and nondiabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; 99(6): p. 689-695.
21. Gavalda C, Bagan J, Scully C, Silvestre F, Milian M, Jimenez Y. Renal hemodialysis patients: oral, salivary, dental and periodontal findings in 105 adult cases. *Oral Dis*. 1999; 5(4): p. 299-302.
22. González Díaz ME, Toledo Pimental B, Nazco Ríos C. Enfermedad periodontal y factores locales y sistémicos asociados. *Revista Cubana de Estomatología*. 2002; 39(3): p. 374-395.
23. Saini R, Saini S, Sugandha R. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes. *Journal of family and community medicine*. 2011; 18(1): p. 1,2.
24. Maekawa T, Takahashi N, Tabeta K, Aoki Y, Miyashita H, Miyauchi S, et al. Chronic Oral infection whit *Porphyromonas gingivalis* acceleretas atheroma formation by shifting the lipid profile. *Plos one*. 2011; 6(5): p. 1-15.
25. Rapp GE, Pineda Trujillo N, Mcquillin A, Tonettr M. Genetic power of a brazilian three generation family with generalize aggressive periodontitis II. *Brazilian Dentental Journal*. 2011; 22(1): p. 68-73.
26. Billings RJ, Kopycka Kedzierawski DT. Prevalence of dental caries and dental utilization in preschool urban children enrolled in a comparativeeffectiveness study. *Eur Arch*

- Paediatr Dent. 2011; 12(3): p. 133-138.
27. Lund AE. People with periodontal disease have higher cancer risk. *Jada Preview*. 2008; 139: p. 892-895.
28. Martínez Carpio H. Autopercepción social y atribuciones congoscitivas en estudiantes de bajo rendimiento académico. *Electronica journal of research in educational psychology*. 2009; 7(3): p. 1175-1216.
29. Vladislavovna Doubuva S, Perez Cuevas R, Reyes Morales H. Autopercepción del estado de salud en climatéricas derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud pública de México*. 2008; 50(5): p. 390-396.
30. Vélez Gutierrez JA, Llodra Calvo JC, Sánchez Ortega J, Mena García R, Sánchez Rubio Carrillo RM, Barreras Serrano A, et al. Análisis comparativo del Índice Periodontal Comunitarios en estudiantes de diversas licenciaturas universitarias. *ADM*. 2010; 57(4): p. 171-176.
31. Gattini F, Galilea A, Larenas F, Meller M. Salud dental en estudiantes de IV año de Medicina y Odontología, Universidad de Chile, año 2010. *Rev Chil Estud Med*. 2012; 6(1): p. 31-36.
32. Lafuente PJ, Gómez Pérez de Mendiola FJ, Aguirre B, Zabala Galán J, Irurzun Zuzabal E, Gorritxo Gil B. Estilos de vida determinantes de la salud oral en adolescentes de Vitoria-Gasteiz: evaluación. *Aten Primaria*. 2002; 29(4): p. 213-217.
33. López Segrera J, Barrios C K, Pallares L, Torres AM, Torres D, Fortich Mesa N. Prevalencia de caries dental, factores de riesgo, enfermedad periodontal y hábitos de higiene oral en estudiantes de ciencias de la salud. *Ciencia y Salud Virtual*. ; 3(1): p. 35-41.
34. Gómez Rios NI, Morales García MH. Determinación de los Índices CPO-D e IHOS en estudiantes de la Universidad Veracruzana, México. *Rev Chil Salud Pública*. 2012; 16(1): p. 26-31.
35. Arrieta Vergara KM, Gonzáles Martínez F, Díaz Cárdenas S. Historia, severidad de caries y necesidades de tratamiento periodontal en estudiantes de odontología de Cargatena. *Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal*. 2012; 28(3): p. 364-372.
36. Espinoza Santander I, Muñoz Poblete C, Lara Molina M, Uribe Cifuentes JP. Hábitos de higien oral en estudiantes de odontología de la Universidad de Chile. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabíl Oral*. 2010; 3 (1): p. 11-18.
37. Bergstrom J, Cederlund K, Dahlén B, Lantz AS, Skedinger M, Palmberg L, et al. Dental Health in smokers with and without COPD. *Plos one*. 2013; 8(3): p. 1-7.
38. Ministerio De Sanidad y Consumo DdPeydledlUdS. Los adolescentes españoles y su salud. ; 2002.
39. Martins de Souza D, Hernandez Ricardo L, Zanini Kantoski K, Fernandes da Rocha R. Influence of alcohol consumption on alveolar bone level associated with ligature-induced periodontitis in rats. *Brazilian Oral Research*. 2009; 23(3): p. 326-332.
40. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden Albala B, Jacobs Jr DR, Sacco RL, et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: The oral infections and vascular disease epidemiology study. *Circulation*. 2005; 111(5): p. 1-17.

41. Kozarov E, Dorn B, Shelburne C, Dunn W, Progulsk-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterios Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(3): p. 17-25.
42. Peña Sisto M, Peña Sisto L, Díaz Felizola Á, Torres Keiruz D, Lao Salas N. La enfermedad periodontal como riesgo de enfermedades sistémicas. *Revista Cubana de Estomatología*. 2008; 45(1): p. 1-9.
43. Aramesh S, Nelson R, Tulloch-Reid, Hanson R, Sievers M, Taylor G. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(1): p. 27-32.
44. Negrato CA, Tarzia O, Jovanovic L, Montenegro Chinellato LE. Periodontal disease and diabetes mellitus. *Journal of applied oral science*. 2013; 21(1): p. 1-12.
45. Parkar SM, Modi GN, Jani J. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction: A case control study. *Heart Views*. 2013; 14(1): p. 5-11.
46. Johansson A, Eriksson M, Ahrén AM, Boman K, Jan-Hakan J, Hallmans G, et al. Prevalence of systemic immunoreactivity to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin in relation to the incidence of myocardial infarction. *BMC Infectious Diseases*. 2011; 11(55): p. 2-6.
47. Karnoutsos K, Papastergiou P, Stefanidis S, Vakaloudi A. Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease: The role of anti-phosphorylcholine and anti-cardiolipin antibodies. *Hippokratia*. 2008; 12(3): p. 144-149.
48. Marsh PD, Martin MV. *Oral Microbiology*. 4th ed.: Bodmin: MPG Books Ltd.; 2001.
49. Ogrendik M, kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *Medscape General Medicine*. 2005; 7(2): p. 1-4.
50. Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease caused by periodontal pathogens. *International Journal of General Medicine*. 2013; 1(6): p. 383-386.
51. Mangat P, Wegner N, Venables PJ, Potempa J. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis. *BioMed Central*. 2010; 12(209): p. 2-9.
52. Loyola Rodriguez JP, Martinez Martinez RE, Abud Mendoza C, Patiño Marin N, Seymour GJ. Rheumatoid arthritis and the role of oral bacteria. *Journal of oral microbiology*. 2010; 2(5784): p. 1-8.
53. Peter Sand L, Jaloudi J, Larsson PA, Hirsch JM. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontology*. 2002; 93(5): p. 586-592.
54. Jontell M, Watts S, Wallstrom M, Levin L, Sloberg K. Human papiloma virus in erosive oral lichen planus. *Journal of oral Pathology and medicine*. 1990; 9(6): p. 273-277.
55. Konidena A, Pavani BV. Hepatitis C virus infection in patients with oral lichen planus. *Nigerian journal of clinical practice*. 2011; 14(2): p. 228-231.
56. Zhou Y, Jiang L, Liu J, Zeng X, Chen QM. The prevalence of hepatitis c virus infection in oral lichen planus in an ethnic chinese cohort of 232 patients. *International*

journal oral science. 2010; 2(2): p. 90-97.

57. Carrozo M. How common is oral lichen planus? Evidence based dentistry. 2008; 9(4): p. 112-113.

58. Gorsky M, Raviv M. Efficacy of etretinate (Tigason) in symptomatic oral lichen planus. Oral surgery oral medicine oral pathology. 1992; 73(1): p. 52-55.

59. Seckin Ertugrul A, Arslan U, Dursun R, Sezgin Hakki S. Periodontopathogen profile of healthy and oral lichen planus patients with gingivitis or periodontitis. International journal of oral science. 2013; 1(5): p. 92-97.

60. Mostajeran F, Arbabi B. Is there any difference between preeclamptic and healthy pregnant women regarding the presence of periopathogenic bacteria in the placenta? International journal of preventive medicine. 2013; 4(3): p. 322-326.

61. Ladeira Casado P, Constante Pereira M, Leite Duarte ME, Granjeiro JM. History of chronic periodontitis is a high risk indicator for peri-implant disease. Brazilian dental journal. 2013; 24(2): p. 136-141.

62. Kamoda Y, Uematsu H, Yoshihara A, Miyazaki H, Senpuku H. Role of activated natural killer cells in oral disease. Japanese journal of infectious diseases. 2008; 61(6): p. 469-474.

63. Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. Journal of oral microbiology. 2011; 3(10): p. 1-15.

64. Liu C, Hashizume T, Kurita-Ochiai T, Fujihashi K, Yamamoto M. Oral immunization with porphyromonas gingivalis outer membrane protein and CpG oligodeoxynucleotides elicits T helper 1 and 2 cytokines for enhanced protective immunity. Molecular

Oral Microbiology. 2010; 25(3): p. 178-189.

65. Singer RE, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. Association of sytemic oxidative stress with suppressed serum igG to commensal oral biofilm and modulation by periodontal infection. Antioxidants and redox signaling. 2009; 11(2): p. 2973-2983.

66. Bolumar F, Sandin M. Revista Ambienta. [Online].; 2013 [cited 2013 mayo 02. Available from: <http://www.revistaambienta.es/WebAmbienta/marm/Dinamicas/secciones/articulos/LeySalud.htm>.

