

La PC en el paciente con patología respiratoria. PC y EPOC

López-Arranz Monge G*, Jiménez Olite N**, López-Arranz Monge, E***

RESUMEN

La asociación entre la enfermedad obstructiva crónica y la salud oral viene siendo contemplada en la literatura desde distintos puntos de vista: epidemiológico, fisiopatológico, patogénico, microbiológico, inmunológico y preventivo. En el presente artículo se contempla la actualización de esta posible asociación y en particular entre la PC y la EPOC.

Palabras clave: PC, EPOC, salud oral, enfermedad respiratoria, asociación.

Para la búsqueda en Pub Med se han utilizado las siguientes palabras clave: PC, EPOC, salud oral, enfermedad respiratoria, asociación. Se limitaron en general a los últimos 10 años, pero no fueron excluidas publicaciones significativas anteriores. Se ha procedido a la inclusión en el texto las referencias de los artículos consultados.

ABSTRACT

The association between chronic obstructive disease and oral health has been contemplated in literature from different points of view: epidemiological, pathophysiological, pathogenic, microbiological, immunological and preventive. In the present article, the update of this possible association is contemplated and in particular between the CP and the COPD.

Key words: CP, COPD, oral health, neurology disease, association.

La flora oral puede estar implicada en enfermedades que afectan al flujo de aire, como es el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La EPOC es la quinta causa de muerte en todo el mundo y la tercera causa principal de muerte en los Estados Unidos, afectando hasta 24 millones de estadounidenses y dando como resultado 700.000 hospitalizaciones y 124.000 muertes al año¹.

Aunque en principio no hay bacterias u otros microorganismos responsables del desarrollo de la EPOC, se cree que las infecciones pulmonares son importantes en la progresión de la enfermedad, ya sea porque la inflamación de las vías respiratorias se hace crónica² o al efecto que produce sobre la función pulmonar³.

La PC y a la EPOC tienen similitudes no solo porque hay una destrucción de tejido en ambas enfermedades, sino por los factores de riesgo que comparten. Así, el

tabaquismo es un factor de riesgo que afecta alrededor del 80% de los pacientes de EPOC que estén o hayan fumado⁴ y en lo que se refiere a la periodontitis tiene una gran influencia en su evolución⁵ ya que los grandes fumadores tienen el doble de probabilidades de perder inserción periodontal que los fumadores moderados.

La EPOC se asocia también con la edad, ya que su función pulmonar va disminuyendo desde principios de la edad adulta. En lo que se refiere al sexo la EPOC es más común entre los hombres; este hecho, se pone en relación con el hábito de fumar y su actividad. Sin embargo en los últimos años, la incidencia ha aumentado en las mujeres, lo que refleja el incremento del hábito tabáquico de éstas, haciendo la distribución de la enfermedad por sexo más uniforme. Incluso hay algunas pruebas de que las mujeres pueden tener una mayor predisposición a la EPOC⁶.

Al igual que en la EPOC, la susceptibilidad en la PC es también mayor en los hombres y las personas mayores⁷.

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

* Doctor. Médico. Especialista en Neumología. Hospital Collado Villalba.

** Licenciado en Odontología. Master en Periodoncia. Clínica Universitaria de Odontología. Universidad de Oviedo.

*** Doctora. Médico de Familia y Odontólogo. Profra. Asociada. Departamento de Cirugía y especialidades Médico-Quirúrgicas. Universidad de Oviedo.

Correspondencia: Elena López-Arranz. Calle Celestino Álvarez 5 E-4º I. Oviedo 33006.

La hipótesis de que puede haber un vínculo fisiopatológico entre estas dos enfermedades crónicas fue propuesta por primera vez en la década de 1960.

Scannapieco y HO⁸ no encontraron evidencia para apoyar una asociación entre las enfermedades respiratorias agudas y la mala salud oral en la población adulta de EE.UU. Sin embargo, sí relacionaron la mala higiene oral con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en un análisis reciente, refieren una asociación significativa entre la EPOC y la periodontitis crónica. Según estos autores, la probabilidad de EPOC aumenta con la severidad de la pérdida de inserción y la función pulmonar parece disminuir a medida que la pérdida de inserción es mayor.

En un estudio epidemiológico longitudinal, realizado por Hayes C, y cols.⁹ analizaron si el riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica es mayor entre los individuos con un historial de periodontitis crónica. Para ello, hicieron el seguimiento de 1.118 individuos con dientes, médicamente sanos al inicio del estudio, y llegan a la conclusión de que 261 desarrollaron posteriormente EPOC. Así mismo, encontraron que el estado del hueso alveolar, al inicio del estudio, fue un factor independiente de riesgo para la EPOC. Los resultados de este análisis indican, que el incremento de pérdida ósea se asocia con un mayor riesgo para la EPOC.

Se han comunicado asociaciones similares entre ambas enfermedades en estudios posteriores utilizando criterios más internacionales respecto al diagnóstico de EPOC usando múltiples índices biométricos^{10,12}.

En la publicación de Leuckfeld y cols.¹³, se afirma que la prevalencia de periodontitis en pacientes con EPOC, fue del 44%, mientras que en el grupo control del 7,3%. Los autores encontraron además, que la periodontitis marginal crónica es muy común en los pacientes con EPOC. El estudio observacional llevado a cabo por Prasanna Surya J.¹⁴ analiza la posible asociación entre la salud periodontal y la EPOC en dos grupos de pacientes; uno control y otro con EPOC, a los que se les realizó una evaluación de su estado periodontal llegando a la conclusión, de que el estado periodontal, se asocia con un mayor riesgo para la EPOC. No obstante, añaden, que la mala salud oral (periodontitis) por sí sola, no es responsable de la EPOC, sino que puede contribuir con otros factores concomitantes como el tabaquismo continuado, contaminantes ambientales, infecciones virales, alergias y / o factores genéticos, a promover la progresión y / o la exacerbación de la EPOC.

En un estudio de casos y controles de alrededor de 600 pacientes con y sin EPOC, Wang y cols.¹⁵, establecen que la relación entre la EPOC y la periodontitis refleja el comportamiento del enfermo en lo que se refiere a su salud oral. Llegan a esta conclusión al observar que los pacientes con EPOC, tenían peores indicadores de

salud oral; este hecho, según estos autores, pone en entredicho la interpretación de los estudios anteriores al no haber sido contemplada, esta circunstancia, dentro de los factores de confusión en el análisis multivariante. Se ha planteado la posibilidad de que la salud oral y la salud general del individuo sean conductuales y por tanto, que puedan influir en el fenotipo de la EPOC, haciendo que sus agudizaciones sean más frecuentes; de ahí, que se sugieran estrategias de comportamiento por parte del enfermo para prevenir las exacerbaciones. La evaluación de los resultados obtenidos tras el meta-análisis realizado por Xian-Tao Zeng, y cols.¹⁶ sobre las publicaciones existentes hasta 2012, acerca de la posible asociación entre la PC y la EPOC, les llevan a concluir, que con las evidencias publicadas, la PC aumenta significativamente el riesgo de la EPOC, y que tal incremento, es probablemente, independiente de los factores de riesgo convencionales de la EPOC. Si bien, los mecanismos no están claros, la placa dental que contiene bacterias pueden ser responsables de la EPOC; por lo tanto, una buena atención al cepillado de los dientes y cuidados generales de higiene oral pueden reducir el riesgo de la EPOC.

Un estudio de cohorte de base poblacional a gran escala realizado por Shen TC y cols.¹⁷ utilizando los datos obtenidos del Seguro Nacional de Salud de Taiwán, consistentes en 22.332 pacientes diagnosticados de EPOC entre los años 2000 a 2010 y seguidos hasta el final de 2011, concluye que los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de desarrollar periodontitis crónica que la población general y que el riesgo es proporcional al control de la EPOC. Además, los pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides tienen un mayor riesgo de desarrollar PC.

Existen múltiples estudios acerca de la influencia benéfica de la descontaminación del tracto digestivo para prevenir la infección pulmonar de los pacientes críticos utilizando un cóctel de antibióticos (polimixina, neomicina y vancomicina) o enjuagues de digluconato de clorhexidina al 0,12. La mejora de la higiene oral reduce la incidencia de neumonía entre los pacientes de riesgo, en personas débiles de edad avanzada y en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas¹⁸.

A la luz de estos estudios, la acumulación de placa en los dientes o las dentaduras postizas y algunos patógenos periodontales, son la mayoría de las posibles causas; sin embargo, no se puede descartar la susceptibilidad personal.

En un estudio longitudinal realizado por Silvana P y cols.¹⁹ hallan una asociación estadísticamente significativa entre el estado de salud oral y la evolución de la EPOC; de tal forma, que osciló entre el 12,4% para los individuos GOLD I, al 49,6% para los GOLD III / IV. Así mismo, refieren haber encontrado que individuos desdentados diagnosticados de EPOC, tenían una mayor incidencia y

mayor riesgo de exacerbaciones que las personas que tenían dientes y buen estado de salud periodontal y esto, después de ser eliminados los factores de confusión. Las razones que invocan estos autores para explicar que el edentulismo es predictivo de eventos relacionados con la EPOC es que más del 97% de los participantes de su estudio, habían perdido todos sus dientes y eran portadores de prótesis dentales posiblemente contaminadas por bacterias, levaduras y hongos²⁰ que producen una respuesta inflamatoria de los tejidos orales.

Recientemente Peter KP y cols.²¹ en su estudio observacional de casos y controles llegan a la conclusión, de que no pueden establecer una relación causal entre las dos enfermedades, pero si una evidencia clara de que la severidad de la PC si se relaciona con el estado de salud pulmonar, hasta el punto de sugerir Ledić K y cols.²² que la periodontitis crónica puede ser un indicador de riesgo para la EPOC.

Siguiendo este criterio, se ha puesto en relación la profundidad de sondaje de las bolsas periodontales con la presencia de EPOC, hipertensión, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, endocrinopatías, alergias respiratorias, y la artritis reumatoide²³.

Öztekin G y cols²⁴ basan su argumentación para explicar la asociación EPOC/PC en que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tienen un menor número de dientes y mayores niveles de mediadores inflamatorios, especialmente de PCR en el fluido crevicular (GVF).

En este mismo sentido Neeta Vijay Bhavsar y cols.²⁵ en su estudio realizado con pacientes de EPOC hospitalizados en los que analizan diversos parámetros de salud oral en comparación con los controles sanos, abogan por la posibilidad de que biomarcadores salivales específicos podrían tener importancia en el diagnóstico y tratamiento de ambas enfermedades y ponen como ejemplo la PCR elevada en la periodontitis de los pacientes con EPOC.

Otro aspecto de la cuestión es si la instrumentación de la PC afecta negativamente la evolución de enfermos con EPOC. En este sentido, Brooke E. y cols²⁶ realizaron un estudio aleatorizado en tres grupos de pacientes con EPOC, a uno se le sometió a raspado y alisado radicular, a otro se le efectuó detartraje con ultrasonidos y un tercer grupo de control y llegaron a la conclusión de que ninguna de las técnicas empleadas afectaron a la calidad de vida de los pacientes ni se registraron efectos adversos. Sin embargo los fármacos utilizados en el tratamiento de los pacientes con EPOC pueden tener profundas implicaciones en la salud oral, como la boca seca o la candidiasis oral²⁷.

Se ha relacionado la asociación de los niveles de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] con la salud periodontal y la EPOC. Zhou X y cols.²⁸ realizaron un estudio de casos y controles sobre 193 pacientes con EPOC y 181

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

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

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

En la década de 1970, Janoff A y cols²⁹ instilando esta proteinasa en los pulmones de los animales experimentales reprodujeron un enfisema. Posteriormente, Fujita J y cols.³⁰ en apoyo de este mecanismo fisiopatológico, analizaron el líquido del lavado broncoalveolar de pacientes con EPOC y demostraron el desequilibrio existente entre la elastasa y anti-elastasa correlacionándolo con el grado de enfisema. Seguidamente Donnelly LE y Barnes PJ³¹ estudiando muestras de tejido pulmonar de pacientes enfisematosos visualizaron la existencia de elastasa en el intersticio pulmonar en relación con las fibras intersticiales, y pusieron en relación la cantidad de elastasa con la gravedad de la patológica.

Trabajos posteriores han demostrado que hay otras enzi-

mas proteolíticas implicadas en el proceso tales como: proteinasa 3 y la catepsina G de los neutrófilos³² y las metaloproteinasas de la matriz (MMP) liberadas también por los neutrófilos y otras células inflamatorias como es el caso de los macrófagos. Es probable, que todas estas proteinasas interactúen en una cascada proteolítica e inflamatoria, lo que requiere una cuidadosa caracterización para identificar los principales impulsores de la destrucción del tejido³³.

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

Los primeros estudios que se ocuparon del tema, se centraron en analizar el fluido crevicular en pacientes con inflamación crónica de sus encías, obteniendo una concentración de colagenasa de neutrófilos y elastasa siete veces superior a lo normal. Estos descubrimientos dieron pie a seguir los pasos de la investigación en la EPOC y así se analizó el comportamiento de la α_1 anti-tripsina pudiéndose observar, que en el caso de la PC estaba aumentada. Era lógico suponer, que un proceso de este tipo, se amplifique en pacientes con deficiencia de AAT. De hecho, en un estudio inicial, se encontró que la profundidad de las bolsas periodontales eran más prevalentes, en un grupo de pacientes con déficit de AAT en comparación, con los controles sanos; si bien, no se halló diferencias en la pérdida de inserción. Sin embargo, un estudio más reciente no ha podido ratificar estos hallazgos³⁴.

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

Está bastante claro que metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) juegan un importante papel en la destrucción del tejido periodontal. Los patógenos microbianos de la placa dental son capaces de estimular la liberación de MMP y como consecuencia de ello, la destrucción del tejido de soporte³⁵. En general las MMPs pueden degradar casi todos los componentes de la matriz extracelular y pueden ser activadoras de citocinas, quimocinas, factores de crecimiento e inmunomoduladores^{36,37}.

La elastasa de los neutrófilos y sus inhibidores, que son marcadores de inflamación sistémica, puede considerar-

se que juegan un papel importante en el desarrollo de la EPOC, ya que se traduce en un daño tisular extenso y un mal funcionamiento de las vías respiratorias. Vernooy y cols.⁽³⁸⁾ informaron que la MMP-8 y MMP-9 aumentaron significativamente en el grupo EPOC, mientras que la MMP-2, MMP-13 se mantuvo por debajo del límite de detección de los ensayos. Así mismo, observaron una correlación positiva entre MMP-8, MMP-9 en el esputo y el grado de limitación del flujo de aire.

Los neutrófilos, como célula inflamatoria, se encuentran en mayor número en la EPOC y en la PC³⁹. Los neutrófilos aislados de pacientes con EPOC, tienen un mayor potencial destructivo⁴⁰, una mayor adhesión espontánea a las células epiteliales de bajo flujo⁴¹, y su dinámica migratoria es diferente y más tortuosa que en los controles, lo que puede explicar su potencia destructiva. Estudios realizados con tejido bronquial de pacientes con EPOC, han demostrado que contiene un aumento del número de neutrófilos, al igual que en las secreciones de las vías respiratorias de los pacientes con bronquitis crónica⁴². Sin embargo, la tomografía con emisión de positrones ha demostrado que los neutrófilos activados se localizan en áreas de enfisema, y la cantidad de elastasa de neutrófilos presente en los tejidos del pulmón se correlaciona con la gravedad del enfisema. Esto sugiere el papel central que juegan los neutrófilos, al menos, en el fenotipo de EPOC con enfisema.

Con respecto a la PC, en la actualidad no existe una información precisa, si bien, se ha informado la presencia de los mismos en la gingivitis⁴³, y está siendo investigado el papel que juegan en la fisiopatología de la periodontitis crónica, así como en la EPOC³¹, con el fin de comprobar si comparten una vía fisiopatológica común. En todo caso, el reclutamiento y activación de neutrófilos por parte del pulmón y del surco gingival hace que éstos liberen proteinasas y radicales de oxígeno, responsables del daño tisular y de inflamación característica de ambas enfermedades.

El nivel de TIMP-1 en los pacientes con infección bronquial crónica está correlacionado, con la disminución de la función pulmonar, ya que los macrófagos alveolares de los no fumadores liberan más TIMP-1 que las células de los sujetos fumadores y personas con EPOC.

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

La proteína C reactiva y los niveles de MMP-9 se han relacionado con la disminución de la FEV1 en los pacientes con EPOC⁴⁴ de Torres y cols.⁴⁵ informaron que en los pacientes con EPOC, hubo diferencias de género en los niveles circulantes de marcadores biológicos así como en la asociación entre el nivel del biomarcador y la clínica.

A pesar de la alta prevalencia de PC que parece existir en pacientes con EPOC grave, no hay suficiente infor-

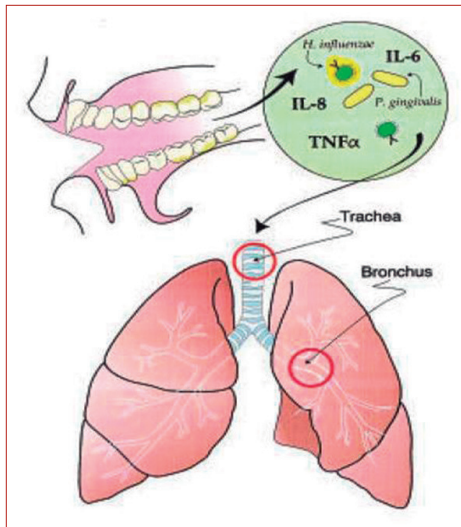


FIGURA 1. La aspiración de patógenos orales. Tomada de M Bansal, M Khatri and V Taneja (18)

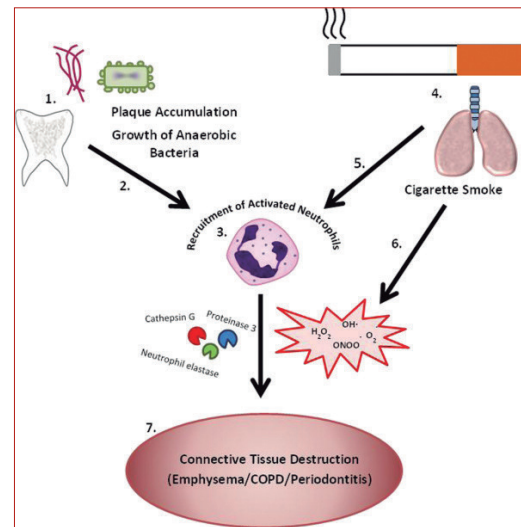


FIGURA 2. Liberación de enzimas proteolíticas por los neutrófilos y degradación del tejido conjuntivo. Tomado de: Adam KH Usher and Robert A Stockley⁵⁸.

mación acerca del comportamiento de los marcadores inflamatorios en relación con el estado de salud periodontal en pacientes con EPOC leve. En este sentido, Yildirim, E y cols.⁴⁵ se plantearon el objetivo de evaluar los niveles de MMP-8, MMP-13, y TIMP-1 en saliva y en el suero de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica comparándolos con un grupo control no-EPOC mediante inmunofluorescencia y ELISA, llegando a afirmar que si bien la MMP-8 tiende a aumentar en el EPOC leve, sus hallazgos clínicos y bioquímicos periodontales no proporcionan suficiente evidencia como para afirmar que exista interacción entre la EPOC y la PC; por lo que sugieren, estudios a mayor escala y distinto grado de evolución de dichas enfermedades. Por otro lado, la FEV1 y FVC (L) del grupo EPOC, se correlacionaron positivamente con los niveles en suero de MMP-8, por lo que los autores deducen que la MMP-8 y el aumento en suero de MMP-8/TIMP-1, y no los niveles de TIMP-1 o MMP-13, en el grupo EPOC sugerirían que la EPOC puede tener un efecto sistémico sobre la MMP-8. Está bastante claro, por tanto, que la inflamación aumenta con el incremento de la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo que puede significar que las proteinasas, pueden intervenir como corresponsables de la patogénesis de la EPOC. En general, las MMP, como afirma Turino GM⁴⁷ merecen una intensa investigación in vivo, en los pacientes con EPOC en el futuro, lo que parece ser esencial para desarrollar terapias significativas para esta enfermedad. El pulmón, habida cuenta su gran superficie, está expuesto a radicales libres y ROS, contenidos en el humo del tabaco y la contaminación del aire⁴⁸ y por tanto, sus células están expuestas a un gran estrés oxidativo⁴⁹.

Pero además, estas fuentes exógenas, activan las células inflamatorias generadoras de radicales libres de oxígeno (ROS) en respuesta tanto a las agresiones ambientales, como frente a las bacterias y sus productos. Esto ha hecho que haya sido estudiado con atención tanto en la EPOC como en la PC.

Además de jugar su papel en la destrucción bacteriana, ROS puede dañar los tejidos del huésped de varias maneras: haciéndolos más susceptibles a la degradación proteolítica o amplificando el proceso inflamatorio, induciendo la generación de citoquinas e incluyendo la peroxidación lipídica, lo que lleva a la degradación de los lípidos de la membrana celular y la lesión directa del ADN⁵⁰. Por otro lado, los radicales libres pueden dar lugar a la expresión de moléculas de adhesión y por ende de células inflamatorias. Para evitar esos daños en los tejidos del huésped, la acción de los oxidantes es contrarrestada por los antioxidantes que facilitan la reparación de tejidos.

El estrés oxidativo es una característica tanto de la EPOC como de la PC y está implicado en su fisiopatología. En la EPOC, el hábito tabáquico está asociado con altos niveles de peróxido de hidrógeno en el aliento exhalado condensado, producidos por neutrófilos (Figura 2), lo que sugiere que estas células son una fuente importante del oxidante. Así mismo, se han detectado aumentos estadísticamente significativos de 8-hidroxil-2 'desoxiguanosina, que es un marcador de daño del ADN, producido por estrés oxidativo, en comparación con los fumadores sin EPOC y controles sanos⁵¹.

Se ha detectado además que los productos de la peroxidación de lípidos son más altos en los pacientes

con EPOC^{51,52} y que se asocia con polimorfismos del gen de la superóxido dismutasa 3.

También hay evidencia de hallarse neutrófilos hiperactivos y reactivos en La PC. En formas agresivas de periodontitis, se han evidenciado que los neutrófilos periféricos producen mayores cantidades de ROS después de su exposición a factores quimiotácticos: De hecho, Matthews JB y cols. comprobaron cómo los neutrófilos no estimulados en la periodontitis crónica, producían espontáneamente mayor cantidad de ROS,⁽⁵³⁾ Este mismo hecho ha sido reproducido mediante la estimulación con un patógeno periodontal conocido, como es el *Fusobacterium nucleatum*, en comparación con células de controles apropiados.

En lo que respecta al desequilibrio oxi-redox del fluido crevicular en la PC, parece deberse a que los niveles locales de antioxidantes, como el glutatión son anormalmente bajos⁵⁴.

En este último año Terashima T y cols.⁵⁵ desarrollaron la hipótesis de que los pacientes con EPOC tienen peor salud periodontal y lo relacionan con un mal estado nutricional.

Por otro lado Cristiano Henke y cols.⁵⁶ en un estudio en el que evaluaron la posible asociación entre la salud dental y medidas espirométricas en una población general de la vida real, llegan a la conclusión de que al menos fenomenológicamente, la relación entre la función pulmonar y la salud dental es débil, en comparación con las necesidades de predicciones relevantes en los individuos.

Por último Zhou X1, Han J, Liu Z, Canción Y, Z Wang, Z. Sun,⁵⁷ al evaluar los efectos directos de la terapia periodontal en pacientes paráliticos cerebrales con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y periodontitis crónica, sugieren que puede mejorar la función pulmonar y disminuir la frecuencia de las exacerbaciones de la EPOC.

ABREVIATURAS

ATT: α 1 antitripsina

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEV: volumen espiratorio forzado

FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 s

FVC: Capacidad vital forzada

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

GVF: Fluido crevicular

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

PC: Periodontitis crónica

PCR: Proteína C reactiva

ROS: Radicales libres de oxígeno.

TI MP-1 TIMP: Inhibidores de proteinasas

BIBLIOGRAFÍA

1. Albert R, Spiro S, Jett J. Comprehensive respiratory medicine. London: Mosby Inc.; 1999.
2. Corbridge S, Wilken L, Kapella MC, Gronkiewicz C (2012) An evidence-based approach to COPD: part 1. *Am J Nurs* 112: 46–57
3. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med*. 2013; 107:10–22.
4. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007; 370:765–773.
5. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, Davey Smith G, Upton M, Hawthorne V, Sin DD, Man SF, Van Eeden S, Mapel DW, Vestbo J. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006; 27:627–643.
6. Mannino DM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an elderly population. *Thorax*. 2006; 61:472–477
7. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370:741–750.
8. Scannapieco FA, Ho AW Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. 2001. *J Periodontol* 72: 50–56.
9. Hayes C, Sparrow D, Cohen M, Vokonas PS, Garcia RI. The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA Dental Longitudinal Study. 1998. *Ann Periodontol* 3: 257–261.
10. Deo V, Bhongade ML, Ansari S, Chavan RS. Periodontitis as a potential risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Indian J Dent Res*. 2009; 20:466–470.
11. 266. Prasanna SJ. Causal relationship between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. 2011. *J Indian Soc Periodontol* 15: 359–365.
12. Si Y, Fan H, Song Y, Zhou X, Zhang J, Wang Z. Association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a Chinese population. *J Periodontol*. 2012; 83:1288–1296.
13. Leuckfeld I, Obregon-Whittle MV, Lund MB, Geiran O, Bjortuft O, et al. Severe chronic obstructive pulmonary disease: Association with marginal bone loss in periodontitis. *Respiratory Medicine*. 2008. 102: 488–494.
14. Prasanna SJ. Causal relationship between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. 2011. *J Indian Soc Periodontol* 15: 359–365.
15. Wang Z, Zhou X, Zhang J, Zhang L, Song Y, Hu FB, Wang C. Periodontal health, oral health behaviours, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol*. 2009; 36:750–755.
16. Xian-Tao Zeng, Ming-Li Tu, Dong-Yan Liu, Dong Zheng, Jing Zhang, and WeiDong Leng Periodontal Disease and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Plos One*, 2012, 7(10): e46508.
17. Shen TC, Chang PY, Lin CL, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, Shih CM, Hsu WH, Sung FC, Kao CH. Risk of Periodontal Diseases in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, 2015 Nov; 94(46): e2047.
18. M Bansal, M Khatri, and V Taneja. Potential role of periodontal

- infection in respiratory diseases—a review. *J Med Life*. 2013 Spc 15; 6(3): 244–248.
19. Silvana P. Barros, Robert Suruki,² Zvi G. Loewy, James D. Beck, and Steven Offenbacher, A. Cohort Study of the Impact of Tooth Loss and Periodontal Disease on Respiratory Events among COPD Subjects: Modulatory Role of Systemic Biomarkers of Inflammation. *PLoS One*. 2013; 8(8): e68592.
 20. Glass RT, Conrad RS, Bullard JW, Goodson LB, Mehta N, et al. Evaluation of microbial flora found in previously worn prostheses from the Northeast and Southwest regions of the United States. *J Prosthet Dent*. 2010; 103: 384–389
 21. Peter KP, Mute BR, Doiphode SS, Bardapurkar SJ, Borkar MS, Rajee DV. Association between Periodontal Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease – A Reality or Just a Dogma. *J Periodontol*. 2013 Jan 23.
 22. Ledić K, Marinković S, Puhar I, Spalj S, Popović-Grle S, Ivić-Kardum M, Samaržija M, Plancak D. Periodontal disease increases risk for chronic obstructive pulmonary disease. *Coll Antropol*. 2013 Spc; 37(3):937–42.
 23. Chrysanthakopoulos NA, Chrysanthakopoulos PA Association between indices of clinically-defined periodontitis and self-reported history of systemic medical conditions. *J Investig Clin Dent*. 2016 Feb; 7(1):27–36.
 24. Öztekin G1, Baser U, Kucukcoskun M, Tanrikulu-Kucuk S, Ademoglu E, Isik G, Ozkan G, Yalcin F, Kiyani E. The association between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. *COPD*. 2014 Aug; 11(4):424–30.
 25. Neeta Vijay Bhavsar, Bela Dilip Dave,¹ Nilam Ashokkumar Brahmabhatt, and Rishikesh Parekh. Periodontal status and oral health behavior in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Nat Sci Biol Med*. 2015 Aug; 6 (Suppl 1): S93–S97.
 26. Brooke E. Agado; Brian Crawford; Jacob DeLaRosa; Denise M. Bowen; Teri Peterson; Karen Neill, SANE–A; Carlene Paarmann. *Journal of Dental Hygiene*. 2012. 86, 3:204–214.
 27. Devlin J. Patients with chronic obstructive pulmonary disease: management considerations for the dental team. *Br Dent J*. 2014; 217 (5): 235–7
 28. Zhou X, Han J, Song Y, Zhang J, Wang Z. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, oral health, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 350–356.
 29. Janoff A, Sloan B, Weinbaum G, Damiano V, Sandhaus RA, Elias J, Kimbel P. Experimental emphysema induced with purified human neutrophil elastase: tissue localization of the instilled protease. *Am Rev Respir Dis*. 1977; 115:461–478.
 30. Fujita J, Nelson NL, Daughton DM, Dobry CA, Spurzem JR, Irino S, Rennard SI. Evaluation of elastase and antielastase balance in patients with chronic bronchitis and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142:57–62.
 31. Donnelly LE, Barnes PJ. Defective phagocytosis in airways disease. *Chest*. 2012; 141:1055–1062.
 32. Owen CA. Roles for proteinases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3:253–268.
 33. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2006; 7:130.
 34. Wallin-Bengtsson V, Piitulainen E, Hamberg K, Lindh C, Bratthall G. Alpha-1-antitrypsin deficiency and periodontitis, a pilot study. *Swed Dent J*. 2011; 35:33–40.
 35. Sorsa T, Tjaderhane L, Konttinen YT, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med* 2006; 38:306–321.
 36. Kuula H, Salo T, Pirilä E, et al. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis* induced periodontitis. *Infect Immun* 2009; 77:850–859.
 37. Demkow U, van Overveld FJ. Role of elastases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: implications for treatment. *Eur J Med Res* 2010; 15 (suppl 2):27–35.
 38. Vernooy JH, Lindeman JH, Jacobs JA, et al. Increased activity of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in induced sputum from patients with COPD. *Chest* 2004; 126:1082–1010.
 39. Usher AK, Stockley RA. The link between chronic periodontitis and COPD: a common role for the neutrophil?. *BMC Med*. 2013 Nov 13; 11:241
 40. Scott DA, Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. *Front Oral Biol*. 2012; 15:56–83.
 41. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol*. 2012 30:459–489.
 42. Sapely E, Stockley JA, Greenwood H, Ahmad A, Bayley D, Lord JM, Insall RH, Stockley RA. Behavioral and structural differences in migrating peripheral neutrophils from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183:1176–1186.
 43. Nussbaum G, Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol*. 2011; 38:49–59.
 44. Higashimoto Y, Iwata T, Okada M, Satoh H, Fukuda K, Tohda Y. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009; 103:1231–1238.
 45. de Torres JP, Casanova C, Pinto-Plata V, et al. Gender differences in plasma biomarker levels in a cohort of COPD patients: a pilot study. *PLoS ONE* 2011; 6(1):e16021.
 46. Yıldırım E, Kormi I, Basoglu O¹ K, Guşgü'n A, Kaval B, Sorsa T, Buduneli N. Periodontal health and serum, saliva matrix metalloproteinases in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *J Periodont Res* 2012;
 47. Turino GM. Proteases in COPD: a critical pathway to injury. *Chest* 2007; 132:1724–1725.
 48. Loukides S, Bakakos P, Kostikas K. Oxidative stress in patients with COPD. *Curr Drug Targets*. 2011; 12:469–477.
 49. Neofytou E, Tzortzaki EG, Chatziantoniou A, Siafakas NM. DNA damage due to oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *Int J Mol Sci*. 2012; 13: 16853–16864.
 50. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000. 2007; 43:160–232.
 51. Tzortzaki EG, Dimakou K, Neofytou E, Tsikritsaki K, Samara K, Avgousti M, Amargianitakis, Gousiou A, Menikou S, Siafakas NM. Oxidative DNA damage and somatic mutations: a link to the molecular pathogenesis of chronic inflammatory airway diseases. *Chest*. 2012; 141:1243–1250.
 52. Dahl M, Bowler RP, Juul K, Crapo JD, Levy S, Nordestgaard BG. Superoxide dismutase 3 polymorphism associated with reduced lung function in two large populations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:906–912.

53. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Cooper PR, Chapple IL. Hyperactivity and reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis. *Clin Exp Immunol.* 2007; 147:255–264.
54. Grant MM, Brock GR, Matthews JB, Chapple IL. Crevicular fluid glutathione levels in periodontitis and the effect of non-surgical therapy. *J Clin Periodontol.* 2010; 37:17–23.
55. Terashima T, Chubachi S, Matsuzaki T, Nakajima T, Satoh M, Iwami E, Yoshida K, Katakura A, Betsuyaku T. The association between dental health and nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. 2016. *Chron Respir Dis.* 2016; Apr 6. pii: 1479972316643076.
56. Henke C, Budweiser S, Jörres RA. Lung function and associations with multiple dimensions of dental health: a prospective observational cross-sectional study. 2016; May 17;9: 274.
57. Zhou X, Han J, Liu Z, Canción Y, Z Wang, Z. Sun. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: a 2-year pilot randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2014 Jun; 41(6):564-72.
58. 22. Usher AK, Stockley RA. The link between chronic periodontitis and COPD: a common role for the neutrophil?. *BMC Med.* 2013 Nov 13; 11:241