



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

EFFECTOS DEL TABAQUISMO EN LA ENFERMEDAD  
PERIODONTAL.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

MARIANA ALTAMIRA LEÓN

TUTORA: Dra. ARGELIA ALMAGUER FLORES

MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **DEDICATORIA**

*A Dios*

*Por ser mi razón de vida, mi fortaleza y luz.*

*A mis padres*

*Por su amor y apoyo infinito.*

*Gracias papito por todo tu esfuerzo, por siempre tu fan.*

*Gracias mamita por ser mi mejor confidente, amiga y guía de mi vida.*

*A mis hermanos*

*Porque han formado parte importante de lo que soy ahora.*

*A mi abuelita*

*Por su incondicional apoyo y cariño.*

*A mi novio*

*Gracias Güerito porque a pesar de la distancia, siempre estuviste tan cerca.*

*A mis amigas*

*Lucyly y Pamela por compartir conmigo tantas experiencias.*

*Bere y Sra. Rocío porque más que ofrecerme una habitación, me brindaron un hogar.*

*A mis pacientes*

*Por su confianza y paciencia.*

*A mi tutora*

*Por todo su apoyo y dedicación.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios profesionales, por permitirme vivir la tan satisfactoria experiencia de pertenecer a ella, y porque a través de mis maestros y compañeros puede enriquecerme tanto académicamente como personalmente.*

# ÍNDICE

---

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>PROPÓSITO</b> .....	6
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	6
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	6
<b><i>CAPÍTULO I</i></b> .....	7
<b>1. ENFERMEDADES PERIODONTALES</b> .....	7
<b>1.1 Generalidades</b> .....	7
<b>1.2 Clasificación</b> .....	8
<b>1.2.1 Enfermedades gingivales.</b> .....	9
<b>1.2.2 Enfermedades periodontales.</b> .....	11
<b><i>CAPÍTULO II</i></b> .....	22
<b>2. TABAQUISMO</b> .....	22
<b>2.1 Generalidades</b> .....	22
<b>2.2 Enfermedades relacionadas al consumo de tabaco.</b> .....	23
2.2.1 Enfermedades cardiovasculares. ....	23
2.2.2 Enfermedades respiratorias. ....	24
2.2.3 Neoplasias relacionadas con el consumo de tabaco. ....	26
2.2.4 Efectos del tabaquismo en la mujer embarazada. ....	27
<b><i>CAPÍTULO III</i></b> .....	29
<b>3. ENFERMEDAD PERIODONTAL Y TABAQUISMO</b> .....	29
<b>3.1 Cambios clínicos en el periodonto.</b> .....	29
<b>3.2 Efecto del tabaco en la respuesta inflamatoria e inmunológica del tejido periodontal.</b> .....	30
3.2.1 Alteraciones en las funciones de los leucocitos polimorfonucleares (PMN). ....	30
3.2.2 Incremento en la secreción de mediadores inflamatorios. ....	32
3.2.3 Alteraciones en la inmunidad celular y humoral. ....	33
<b>3.3 Alteraciones de los fibroblastos gingivales.</b> .....	34

<b>3.4 Alteraciones de las células madre del ligamento periodontal.....</b>	<b>34</b>
<b>3.5 Cambios en la microbiota periodontal a causa del consumo de tabaco.</b>	<b>35</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>38</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>39</b>

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales y el tabaquismo representan dos importantes entidades nosológicas con afecciones tanto locales como sistémicas y con una alta prevalencia a nivel mundial.

Las enfermedades periodontales son la segunda afección bucodental más prevalente, su patogénesis se centra en una infección no resuelta en la bolsa periodontal, con una persistente inflamación y destrucción progresiva de los tejidos periodontales. La severidad de estas enfermedades se determina por signos clínicos que incluyen inflamación gingival, pérdida de inserción clínica, profundidad de bolsa y movilidad dentaria. En última instancia pueden ocasionar la pérdida de órganos dentarios, causando problemas de edentulismo, el cual se asocia con una menor calidad de vida y con problemas de salud, debido a la carencia de ciertos nutrientes. También la enfermedad periodontal puede tener consecuencias patológicas en diferentes sistemas, a través del ingreso constante de los microorganismos patógenos presentes en la bolsa periodontal al torrente sanguíneo y a la continua liberación de mediadores inflamatorios. La etiología de la periodontitis es multifactorial y está determinada por factores locales, ambientales, sistémicos y genéticos.

Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo y la severidad de la enfermedad periodontal es el hábito de fumar, se sabe que los componentes del humo del tabaco son altamente tóxicos, ocasionando alteraciones vasculares y en la respuesta inmunitaria del huésped, además de causar modificaciones en la microbiota periodontal.

Muchos han sido los estudios que buscan explicar la relación entre la enfermedad periodontal y el tabaquismo, por lo que en este trabajo se

presenta una revisión actual de la literatura disponible relacionada a este tema.

## **PROPÓSITO.**

Realizar una revisión exhaustiva de la literatura científica disponible respecto a los efectos del consumo del tabaco en la respuesta inmune y alteraciones en la microbiota de pacientes con enfermedad periodontal, con la finalidad de concientizar al Cirujano Dentista y a la población en general del riesgo que el tabaquismo implica en la salud bucal.

## **OBJETIVO GENERAL.**

Realizar un análisis bibliográfico de los efectos del tabaquismo en la enfermedad periodontal.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Describir la relación del tabaquismo con diferentes enfermedades sistémicas.
- Describir los efectos del tabaquismo en los signos clínicos de la enfermedad periodontal.
- Describir las alteraciones celulares y de la respuesta inmune en pacientes fumadores con enfermedad periodontal.
- Describir los cambios en la microbiota periodontal de pacientes fumadores.

# **CAPÍTULO I**

## **1. ENFERMEDADES PERIODONTALES**

### **1.1 Generalidades.**

Las enfermedades periodontales son infecciones causadas por microorganismos que colonizan la superficie dentogingival, causando inflamación y destrucción progresiva de los tejidos de sostén del diente(1).

Los microorganismos que causan las enfermedades periodontales corresponden a un grupo relativamente definido de patógenos que forman parte de la microbiota endógena, que actúan solos o en combinación, entre los cuales encontramos a las siguientes especies: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus intermedius* y *Treponema denticola*(2).

Aunque haya presencia de especies patógenas en la cavidad oral, la manifestación de las características clínicas de la enfermedad periodontal depende de diversos factores:

- Un huésped susceptible, tanto por factores sistémicos como locales.
- La virulencia del patógeno periodontal.
- Un medio local beneficioso que promueva la infección.

Las biopelículas son una forma de organización microbiana que proporciona un medio protector para los microorganismos presentes en la placa dentobacteriana y en donde refuerzan sus propiedades metabólicas. Las bacterias pueden adherirse al diente mismo, a las superficies epiteliales de la encía, o a la bolsa periodontal, y a otras bacterias que estén adheridas a esas superficies (3).



Los patógenos periodontales necesitan contar con todos los elementos genéticos necesarios para expresar su virulencia y alcanzar un número determinado para desarrollar la enfermedad (4, 5).

La susceptibilidad del huésped se encuentra afectada por distintos factores, como el trasfondo genético del individuo, enfermedades sistémicas y hábitos de higiene bucal, alimentación y tabaquismo(6-9).

## **1.2 Clasificación**

Las enfermedades periodontales han sido clasificadas con base a su etiología, patogenia y tratamiento. Los sistemas de clasificación han estado en continuo cambio de acuerdo a los estudios más recientes, los más comúnmente aceptados han sido los publicados por la Academia Americana de Periodontología(10).

El último Taller Internacional para la Clasificación de las Enfermedades Periodontales fue convocado en 1999, obteniendo la siguiente clasificación (11):

- I. Enfermedades Gingivales.
  - A. Inducidas por placa.
  - B. No inducidas por placa.
- II. Periodontitis crónica.
  - A. Localizada.
  - B. Generalizada.
- III. Periodontitis Agresiva.
  - A. Localizada.
  - B. Generalizada.
- IV. Periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica.
- V. Enfermedad periodontal necrosante.
- VI. Abscesos del periodonto.
- VII. Periodontitis asociada a lesiones endodóntica.

### **1.2.1 Enfermedades gingivales.**

La enfermedad gingival comprende una variedad de patologías que se manifiestan con la inflamación del tejido gingival y con un nivel de inserción estable.

La inflamación gingival se manifiesta clínicamente por el agrandamiento de los contornos gingivales, debido a la existencia de edema o fibrosis, una coloración rojo brillante, pérdida del festoneado, consistencia blanda eritematosa y sangrado gingival(12).

#### *Enfermedades gingivales inducidas por placa.*

Son aquellas alteraciones gingivales en las que la presencia de placa es condición necesaria para el desarrollo de la gingivitis.

La clasificación establece subcategorías con base a la presencia de factores locales y/o sistémicos, que puedan modificar la respuesta que tendrá el huésped ante el mismo agente causal (13).

#### *Enfermedades gingivales inducidas por placa con factores sistémicos asociados.*

- Enfermedades gingivales asociadas con el sistema endocrino:
  - Gingivitis asociada a la pubertad.
  - Gingivitis asociada al ciclo menstrual.
  - Gingivitis asociada al embarazo.
- Enfermedades gingivales asociadas con enfermedades sistémicas:
  - Gingivitis asociadas con la diabetes mellitus.
  - Gingivitis asociada con la leucemia.
  - Eritema gingival lineal.
- Enfermedades gingivales asociadas con fármacos:
  - Agrandamiento gingival inducido por fármacos.
  - Gingivitis asociada con anticonceptivos orales.
- Enfermedades gingivales modificadas por desnutrición:

- Déficit de ácido ascórbico.
- Enfermedades gingivales asociadas con la herencia.
- Enfermedades gingivales asociadas a lesiones ulcerosas.

*Enfermedades gingivales inducidas por placa con factores locales asociados.*

- Factores anatómicos.
- Restauraciones dentales y aparatología.
- Fracturas radiculares.
- Reabsorción radicular cervical.

*Enfermedades gingivales no inducidas por placa.*

- Enfermedades gingivales de origen bacteriano específico.
  - Lesiones asociadas a *Neisseria gonorrhoea*.
  - Lesiones asociadas a *Treponema pallidum*.
  - Lesiones asociadas a *Streptococcus*.
- Enfermedades gingivales de origen viral:
  - Infecciones por herpes virus.
  - Gingivoestomatitis herpética primaria.
  - Herpes oral recidivante.
  - Infecciones por Varicela-z. ster.
- Enfermedades gingivales de origen fúngico:
  - Infecciones por especies de *Candida*.
  - Eritema Gingival Lineal.
  - Histoplasmosis.
- Lesiones gingivales de origen genético:
  - Fibromatosis gingival hereditaria.
- Reacciones alérgicas.
- Desórdenes mucocutáneos:
  - Liquen Plano.
  - Penfigoide.
  - Pénfigo Vulgar.

- Eritema Multiforme.
- Lupus Eritematoso.
- Otras manifestaciones gingivales de enfermedades sistémicas:
  - Enfermedad de Crohn.
  - Leucemia.
- Lesiones traumáticas (autolesiones, iatrogenias, accidentales):
  - Lesión química.
  - Lesión física.
  - Lesión térmica.
- Reacciones a cuerpos extraños.

## **1.2.2 Enfermedades periodontales.**

### **1.2.2.1 Periodontitis crónica.**

La periodontitis crónica es la forma más común de enfermedad periodontal, se caracteriza por presentarse en adultos, aunque puede presentarse en niños, razón por la cual se le ha asignado dicho término en el International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions (1999) en lugar de “periodontitis del adulto” como solía llamarse(11).

En la periodontitis crónica la higiene bucal del paciente y los niveles de placa dentobacteriana tienen relación directa con el grado de destrucción de los tejidos periodontales. Los factores de riesgo del huésped determinan la progresión de la enfermedad, que en la mayoría de los casos es lenta o moderada.

Los factores que predisponen al huésped a contraer la periodontitis crónica y que contribuyen a que la enfermedad empeore son la presencia de placa bacteriana, la edad, el hábito de fumar, el estrés, la predisposición genética,

y algunas enfermedades sistémicas como leucemias, diabetes mellitus, deficiencias nutricionales (9).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad periodontal crónica comprenden:

- Alteraciones del color, la textura y el volumen de la encía marginal.
- Sangrado al sondeo.
- Pérdida del nivel de inserción clínica.
- Retracción del margen gingival.
- Pérdida del hueso alveolar.
- Movilidad dentaria.
- Exposición de la furcación radicular.
- Exfoliación de los dientes.



**Figura 1. Imagen clínica de la Periodontitis crónica severa generalizada en un paciente fumador(tomado de Borojevic T., 2012 (14)).**

La destrucción tisular causada por la periodontitis crónica no afecta a todos los dientes por igual, sino tiene predilección por ciertos sitios, que coinciden con la presencia de cálculo subgingival.

Por lo que la periodontitis crónica ha sido clasificada según el número de sitios enfermos y la gravedad de destrucción tisular.

- A. Localizada. Cuando afecta a 30 o menos del 30% del total de órganos dentarios presentes en la boca del paciente.(15)

- B. Generalizada. Cuando afecta a más del 30% del total de los órganos dentarios presentes en la boca del paciente.

Para clasificar a la periodontitis crónica según el grado de destrucción tisular se ha utilizado la medición de la profundidad de la bolsa periodontal.

- A. Leve: de 4 a 5mm.
- B. Moderada: de 6 a 7mm.
- C. Severa: mayor a 7mm.

El tratamiento de la periodontitis crónica consiste en la eliminación de la placa supragingival y subgingival, la eliminación de los factores de riesgo, cuando se pueda, e instruir y motivar al paciente sobre su higiene bucal diaria. Con el objetivo de erradicar la biopelícula microbiana responsable de la enfermedad periodontal crónica(16).

#### 1.2.2.2 Periodontitis agresiva.

La periodontitis agresiva conocida anteriormente como periodontitis de aparición temprana o periodontitis juvenil, es una infección causada por una microbiota muy virulenta, un huésped susceptible y factores ambientales, que ocasionan pérdida de inserción y destrucción ósea en un tiempo bastante breve, y como su nombre lo menciona, a menudo comienza en edades tempranas.

Para el diagnóstico de la periodontitis agresiva se requiere la exclusión de enfermedades sistémicas que puedan comprometer el sistema inmunológico del paciente.

La presencia de agregación familiar de los casos también es un dato relevante para su diagnóstico, aunque poco viable, ya que para su obtención es necesario realizar un examen clínico de los miembros de la familia del afectado.

Otra característica que ayuda a diferenciar a la periodontitis agresiva es que los pacientes pueden presentar cantidades de placa bacteriana que no coinciden con el grado de destrucción tisular.

Se ha reportado en algunos pacientes con periodontitis agresiva cantidades elevadas de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (anteriormente llamado *Actinobacillus actinomycetemcomitans*).

En un estudio realizado en personas con periodontitis agresiva se hallaron niveles elevados de anticuerpos séricos contra *A. actinomycetemcomitans*(17), aunado a otro estudio clínico que ha demostrado la relación entre los resultados del tratamiento y la capacidad de reducir la cantidad de este microorganismo en la zona subgingival (18).

La virulencia y patogenicidad del *A. actinomycetemcomitans* está determinada por sus propiedades inmunosupresoras y colagenolíticas, por la producción y liberación de endotoxinas y leucotoxinas, la capacidad de inhibir la quimiotaxis de los neutrófilos y de interferir en la proliferación de los fibroblastos (19).

Otros microorganismos anaerobios estrictos que se han vinculado en la aparición de la periodontitis agresiva son *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia*(17).

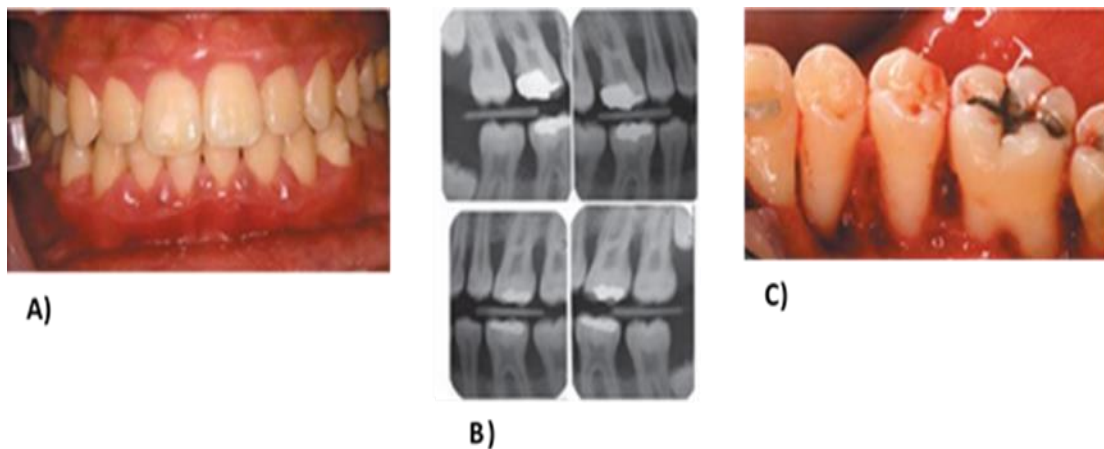
La periodontitis agresiva se ha subdividido en:

- Periodontitis agresiva localizada. Se caracteriza clínicamente por aparecer en el periodo circumpuberal y estar localizada en los primeros molares y los incisivos, con pérdida de inserción interproximal al menos en dos dientes permanentes.

No afecta a más de dos dientes que no sean primeros molares ni incisivos.

Tiene una potente respuesta de anticuerpos séricos contra los agentes infecciosos.

- Periodontitis agresiva generalizada. Se caracteriza clínicamente por afectar en la mayoría de las veces a personas menores de 30 años. La pérdida de inserción interproximal generalizada, que afecta al menos a 3 dientes permanentes que no son primeros molares ni incisivos. Tiene una pobre respuesta de anticuerpos séricos contra los agentes infecciosos.



**Figura 2. A) Imagen clínica de la Periodontitis agresiva en un niño de 11 años. B) Radiografías de aleta mordida de los molares de los cuatro cuadrantes, donde se aprecia la pérdida ósea de tipo horizontal. C) Imagen clínica de los defectos óseos del cuarto cuadrante en el momento del desbridamiento del colgajo mucoperióstico. (Tomado de Levin L. y cols., 2012 (20)).**

Se ha observado que el tratamiento mecánico convencional empleado para combatir la periodontitis agresiva no ha dado resultados satisfactorios debido a la dificultad para eliminar al *A. actinomycetemcomitans*. Por lo que se ha sugerido el uso de antibióticos, como las tetraciclinas, o el metronidazol, como auxiliares de la terapia mecánica (18).



### 1.2.2.3 Periodontitis necrosante.

La enfermedad periodontal necrosante ha recibido diversos nombres, como gingivitis ulceromembranosa, gingivitis ulceronecrosante aguda, gingivitis de Vincent, gingivoestomatitis de Vincent o boca de trinchera.

Las enfermedades necrosantes suelen ser de evolución aguda, por tal razón a menudo se les asigna dicho término, aunque cabe mencionar que la enfermedad periodontal necrosante puede ser recidivante o crónica.

La enfermedad periodontal necrosante incluye a la gingivitis necrosante, periodontitis necrosante y estomatitis necrosante, ya que las tres forman parte del mismo proceso nosológico, aunque son clínicamente diferentes.

Se conocen por ser los trastornos inflamatorios más graves causados por la placa dentobacteriana.

La gingivitis necrosante sólo afecta a la encía y puede progresar hacia una periodontitis necrosante, en la que ya hay pérdida de inserción periodontal.

En la estomatitis necrosante la afectación supera la línea mucogingival (21).

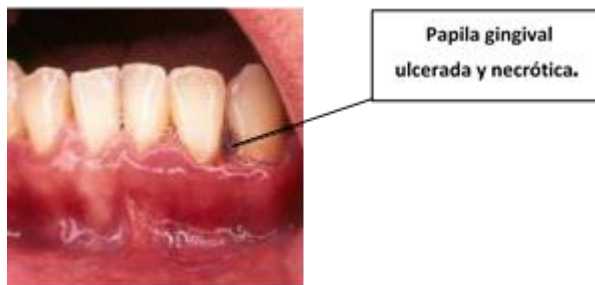
Se ha sugerido que si la enfermedad periodontal necrosante progresa, puede llegar a presentarse una estomatitis destructiva más grave, e incluso mortal, conocida como *cancru moris* o NOMA, que se observa casi exclusivamente en países en desarrollo en niños con desnutrición (22).

Características clínicas de la gingivitis necrosante(23):

- Rápida inflamación de las papilas, que en la mayoría de los casos adoptan una forma redondeada.
- Papilas y márgenes gingivales necróticos y ulcerados.
- Tejido esfacelado de color blanco amarillento o grisáceo que cubre las úlceras, está compuesto por tejido necrótico y fibrina con leucocitos, eritrocitos y muchas bacterias, al retirarlo produce sangrado y exposición del tejido ulcerado subyacente.
- Eritema lineal, por dilatación de los vasos del tejido conjuntivo gingival de la periferia de las lesiones necróticas.

- Dolor, que suele ser moderado.
- Sangrado espontáneo o al mínimo contacto.
- Halitosis con intensidad variable.

Una vez avanzada la necrosis gingival, las papilas afectadas suelen separarse en dos partes, una vestibular y una lingual, con una depresión necrótica entre ellas, conocida como "papila negativa", que dará lugar a la formación de un cráter(24).



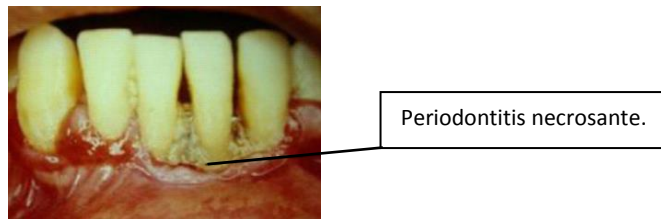
**Figura 3. Imagen clínica de la Gingivitis Necrosante (tomado de Goncalves LS. y cols., 2013(25)).**

Características clínicas de la periodontitis necrosante(24):

- Formación de cráteres proximales.
- Afectación del ligamento periodontal y el hueso alveolar.
- Pérdida de inserción.
- Destrucción de gran parte del hueso alveolar interdental.
- Aumento del dolor, con un aumento del flujo salival.
- Los pacientes suelen referir dificultad para masticar.
- Formación de secuestros óseos.

Características clínicas de la estomatitis necrosante(26):

- Amplia denudación del hueso, que genera un gran secuestro con fístula bucoantral y osteítis.
- Inflamación de los ganglios linfáticos submandilares y cervicales, en los casos avanzados.
- Dolor intenso.
- Halitosis.
- Higiene deficiente, en algunos casos formación de una película blancuzca, formada por proteínas salivales, células descamadas y bacterias, característica de los pacientes que no han comido ni higienizado su boca durante varios días.



**Figura 3. Imagen clínica de la Periodontitis Necrosante (tomado de Goncalves LS. y cols., 2013 (25)).**

El deterioro de la inmunidad del huésped tiene una mayor influencia en la etiología de la enfermedad periodontal necrosante que la virulencia de los microorganismos. Por lo que la enfermedad periodontal necrosante es mucho más frecuente en pacientes infectados con VIH (25).

Existen diversos factores predisponentes como lo son la desnutrición, estrés psicológico, sueño insuficiente, el alcoholismo, la edad joven, la raza blanca, y como en las demás clasificaciones, la higiene bucal deficiente y el tabaquismo (21).

El tratamiento consiste en detener la necrosis tisular y aliviar el dolor. Lo primero que hay que hacer es el raspado radicular tan completo como sea posible. Se debe sustituir el cepillado dental, por enjuagues bucales con agua oxigenada al 3%, debido a la influencia del oxígeno liberado sobre la flora bacteriana(27).

También puede prescribirse dos enjuagues bucales diarias con clorhexidina al 0.2% para reducir la formación de placa bacteriana(28).

El fármaco de primera elección para el tratamiento de periodontitis necrosante es el metronidazol, en dosis de 250 mg tres veces por día, además de instruir al paciente sobre la higiene bucal y eliminar los factores de riesgo, cuando sea posible(29, 30).

#### 1.2.2.4 Enfermedad periodontal como factor de riesgo de enfermedad sistémica.

Los patógenos presentes en la bolsa periodontal ingresan continuamente al torrente sanguíneo ocasionando bacteremia.

En el tejido gingival inflamado se producen varios mediadores inflamatorios, tales como: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1  $\beta$ , prostaglandina E2 , interferón  $\gamma$ , y proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y el amiloide A sérico (AAS), entre otros, los cuales ingresan al torrente sanguíneo y contribuyen a la carga inflamatoria global.

La exposición sistémica a este tipo de patógenos, sus toxinas y mediadores inflamatorios pueden determinar consecuencias patológicas en diferentes órganos y sistemas (31).

- *Periodontitis como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.*

Se ha establecido, según los resultados de diversos estudios, que la enfermedad periodontal presenta una asociación moderada con la

aterosclerosis, el infarto al miocardio y los episodios cardiovasculares (32-34).

Mecanismos por los cuales la periodontitis interviene en la enfermedad cardiovascular:

1. Efectos bacterianos directos sobre las plaquetas. Las especies bacterianas como *Porphyromonas gingivalis* y *Streptococcus sanguis* expresan factores de virulencia, llamados “proteínas asociadas de agregación plaquetaria del tipo del colágeno” que inducen agregación plaquetaria (35).
2. Reacciones autoinmunitarias(36, 37).
3. Invasión de microorganismos periodontales a células endoteliales aórticas y cardíacas (34).
4. Efectos de tipo endocrino de mediadores proinflamatorios(32).

- *Periodontitis como factor de riesgo de enfermedades respiratorias.*

La relación entre la enfermedad periodontal y las enfermedades respiratorias se establece siempre que exista fallo en los mecanismos de defensa. Las patologías más frecuentemente asociadas son: neumonía bacteriana, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y abscesos pulmonares(38).

Los mecanismos propuestos son los siguientes:

- Las bacterias bucales de la bolsa periodontal pueden ser aspiradas hacia los pulmones y causar neumonía por aspiración.
- Las enzimas salivales hidrolíticas asociadas con la enfermedad periodontal, pueden modificar las superficies mucosas para favorecer la adhesión y colonización de los patógenos respiratorios, que pueden ser aspirados hacia los pulmones.
- Las citocinas provenientes de los tejidos periodontales pueden alterar el epitelio respiratorio para que los patógenos respiratorios establezcan la infección.

*-Periodontitis como factor de riesgo de diabetes mellitus.*

La diabetes mellitus representa un factor de riesgo de la enfermedad periodontal, debido a que la hiperglucemia crónica, la acumulación de los productos finales de la glucosilación avanzada y la respuesta inflamatoria exagerada pueden promover el desarrollo de lesiones vasculares y la alteración de la cicatrización de las heridas. Lo que trae como consecuencia la formación de bolsas periodontales, movilidad dentaria, abscesos periodontales, pérdidas óseas y retraso en la cicatrización(39, 40).

La enfermedad periodontal, a su vez, también se convierte en un factor de riesgo de la diabetes mellitus, se ha revelado una relación estrecha entre el tratamiento exitoso de la enfermedad periodontal y una estabilización de la glucemia de los pacientes diabéticos y una reducción en la aparición de complicaciones(41).

Estudios epidemiológicos recientes han establecido asociación entre periodontitis crónica con otras patologías, como lo son: osteoporosis, síndrome metabólico, enfermedades neurodegenerativas, y artritis reumatoide (42-45).

En las mujeres embarazadas, la exposición a la enfermedad periodontal, aumenta el riesgo de partos prematuros o de bajo peso, y al desarrollo de preclampsia(46). Aunque con base a un estudio se mostró que la terapia periodontal en mujeres embarazadas no ha representado ser una herramienta útil para disminuir los índices de partos prematuros, ni el de niños de bajo peso al nacer (47).

## ***CAPÍTULO II***

### **2. TABAQUISMO**

#### **2.1 Generalidades.**

El tabaquismo es una adicción que se ha convertido en una epidemia mundial, es el principal factor de riesgo prevenible de muchas de las enfermedades más mortíferas del mundo, en particular las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer de pulmón.

Es común que el tabaquismo sea la causa oculta que está detrás de la enfermedad que se registra como la causa de defunción. El uso del tabaco se relaciona con alrededor de 6 millones de muertes cada año de las cuales 600 000 representan a los fumadores pasivos, 65% de estas corresponden a mujeres y el 31% a niños(48). Por lo que resulta alarmante que más del 90% de la población mundial aún no está cubierta por leyes nacionales integrales sobre la prohibición de fumar en determinados lugares (48, 49).

Igualmente, la evidencia científica ha mostrado que la expectativa de vida de los fumadores se reduce alrededor de 7 a 9 años (50).

En el humo de tabaco hay más de 4000 sustancias químicas, de las cuales se sabe que al menos 250 son nocivas y más de 50 cancerígenas. Las cuales se dividen por presentarse en el componente particulado o gaseoso.

En el particulado, se encuentra el alquitrán, constituido por benzopireno y nitrosamidas, nicotina, fenol, camecol, pireno, dimetilfenol, fitoesteroles, indol, entre otras.

En el gaseoso se halla el monóxido de carbono, dióxido de carbono, isopreno, acetona, 2- butanona, tolueno, acroleína, amoniaco, benceno, acetaldehído, etc...(51).

La nicotina es un alcaloide constituyente de la planta del tabaco, *Nicotiana tabacum*, y es responsable de causar la adicción, ya que provoca la liberación de adrenalina y noradrenalina, que actúan sobre el sistema nervioso, de manera que tiene la facultad de estimular para después deprimir(51).

Además de ser un gran problema de salud pública, el tabaquismo representa un costo económico igualmente devastador, debido a los elevados gastos relacionados con el tratamiento de enfermedades causadas por el tabaco, se sabe que el sistema de salud en México eroga 80,655 millones de pesos para su atención. Por lo que algunos países han implementado diversas medidas para inhibir el consumo de cigarro, pero las ganancias de las empresas tabacaleras van en aumento (48, 52).

## **2.2 Enfermedades relacionadas al consumo de tabaco.**

### *2.2.1 Enfermedades cardiovasculares.*

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, se le atribuye ser el responsable de alrededor del 10% de las enfermedades cardiovasculares(48).

De acuerdo a la OMS, la causa número uno de muerte en el mundo son las enfermedades cardiovasculares, con casi 17,5 millones de muertes en 2012, de éstas 7,4 millones se atribuyeron a la cardiopatía isquémica y 6.7 millones a los accidentes cerebrovasculares(53).

Las dos moléculas presentes en el humo del tabaco más relacionadas con la aparición de las complicaciones circulatorias son el monóxido de carbono y la nicotina(54, 55).

El efecto tóxico del monóxido de carbono se debe a su capacidad de unirse a la hemoglobina en sangre, formando carboxihemoglobina. La



carboxihemoglobina al desplazar al oxígeno, reduce el oxígeno transportado por la hemoglobina, provocando hipoxemia. Esta hipoxemia puede dañar los sistemas enzimáticos de respiración celular, reducir el umbral de fibrilación ventricular, favorece el desarrollo de placas ateroscleróticas y disfunción endotelial(54).

Los efectos de la nicotina sobre el sistema cardiovascular son(55):

- Alteraciones hemodinámicas. Aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, por liberación de catecolaminas, adrenalina y noradrenalina.
- Alteraciones de la contractilidad ventricular.
- Vasoconstricción de las arterias coronarias.
- Aumento del tono vascular, con disminución de flujo coronario.
- Aumento de la trombina y fibrinógeno.
- Favorece a la agregación plaquetaria.

El consumo de tabaco aumenta fundamentalmente el riesgo de trombosis, aterosclerosis, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y formación de aneurisma aórtico (56-59).

### *2.2.2 Enfermedades respiratorias.*

Según datos de la OMS, más del 90% de todas las muertes por enfermedades de obstrucción pulmonar crónica son atribuibles al hábito de fumar (48).

La EPOC incluye a la bronquitis crónica, enfisema pulmonar y asma, se agrupan en conjunto porque tienen en común el mecanismo de obstrucción al flujo de aire en los pulmones(60).

- Bronquitis crónica: Se caracteriza por el estrechamiento de las vías respiratorias, que ocasiona un aumento en la resistencia y disminución

del flujo de aire. Clínicamente el paciente presenta tos crónica y producción de esputo.

El 90% de los casos de bronquitis crónica se producen en fumadores, aunque se desconoce la manera en la que el humo del cigarro daña a los bronquios (61).

- Asma: Produce obstrucción episódica del flujo respiratorio en respuesta a diversos estímulos. Los pacientes asmáticos presentan periodos recurrentes y repentinos de sibilancias, disnea y tos. Se sabe que el consumo de tabaco activo o pasivo puede empeorar los síntomas del asma en adultos y niños (62).
- Enfisema pulmonar: Ocasiona la pérdida de distensibilidad de los conductos alveolares, por lo que los sacos alveolares son incapaces de llenarse con aire nuevo para garantizar una adecuada provisión de oxígeno al cuerpo.

La principal causa de enfisema es el tabaquismo. El enfisema es el resultado de un aumento de la actividad elastolítica o disminución de la actividad antielastolítica.

La teoría más aceptada que explica los efectos del consumo de tabaco en el enfisema pulmonar es la siguiente: la elastasa serina en los leucocitos polimorfonucleares daña el tejido elástico del pulmón, se ha descubierto que en el líquido del lavado broncoalveolar de fumadores se observa un mayor número de neutrófilos que pueden contener elastasa serina y otras proteasas. En condiciones normales, la actividad de esta enzima es inhibida por la alfa1 antitripsina, pero el humo del tabaco la inactiva, propiciando la destrucción del tejido elástico de las paredes de los espacios respiratorios (63).

### *2.2.3 Neoplasias relacionadas con el consumo de tabaco.*

La neoplasia se define como un crecimiento autónomo de los tejidos que escapa a las restricciones normales de la proliferación celular y exhibe grados variables de fidelidad con sus precursores.

El cáncer es una enfermedad muy antigua, a finales del siglo VIII se empezaron a identificar las causas de la génesis del cáncer. El londinense John Hill en el año 1761 propuso que la exposición de tabaco causaba cáncer (64).

Las asociaciones entre la exposición a un agente químico específico y los cánceres humanos se establecieron sobre la base de investigaciones epidemiológica y estudios experimentales en animales.

Los estudios se han centrado en la interrelación entre carcinogenicidad y mutagenicidad, debido a que ambas reflejan el daño al DNA.

La carcinogenia química puede entenderse como un proceso de múltiples etapas que incluye numerosas mutaciones(65, 66):

1. Iniciación. Representa quizá una mutación en una célula ante un agente activador.
2. Activación. Refleja la expansión clonal de la célula iniciada y depende de la presencia continua del estímulo activador.
3. Progresión. El crecimiento celular se vuelve autónomo, es decir, independiente del activador.
4. EL cáncer es el resultado final de toda la secuencia, se establece cuando las células adquieren la capacidad de invadir otros tejidos y producir metástasis.

La International Agency for Research in Cancer elaboró una lista con alrededor de 75 agentes químicos considerados carcinógenos humanos. Los agentes químicos causan cáncer por vía directa o, con mayor frecuencia, después de su activación metabólica.

Todos los productos del tabaco, independientemente de su forma de consumo, contienen productos tóxicos y carcinógenos, entre los cuales encontramos al arsénico, berilio, cadmio, cromo, níquel, óxido de etileno, cloruro de vinilo, naftamalina, pireno, benzopireno, dibenzacridina, uretano y toluidina(67).

Según la OMS el tabaquismo causa aproximadamente el 71% de los cánceres de pulmón(48), también se ha asociado a cáncer de: Laringe, Esófago, Cavidad Oral, Riñón, Páncreas, Estómago, Cérvix y Vesícula(50).

#### *2.2.4 Efectos del tabaquismo en la mujer embarazada.*

El consumo de tabaco durante el embarazo incrementa los riesgos de(68):

- Parto prematuro.
- Mortinato.
- Muerte del recién nacido.
- Bebés con bajo peso al nacer.

El bajo peso al nacer se refiere a recién nacidos con cifras inferiores a 2,500 g de peso, es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad infantil y perinatal. En algunos casos puede relacionarse con retraso mental, problemas de aprendizaje, parálisis cerebral, pérdida de la vista y la audición, alteraciones del sistema inmunológico y una mayor incidencia a desarrollar enfermedades crónicas, como diabetes y cardiopatías (69).

La nicotina y el monóxido de carbono han sido las sustancias químicas provenientes del consumo de tabaco más mencionadas como agentes causales de serios efectos adversos en el feto, ya que deterioran el lecho vascular y provocan alteraciones circulatorias que atentan contra la nutrición y oxigenación del feto durante su vida intrauterina. La exposición habitual al humo del cigarro de otros fumadores también puede alterar el desarrollo del feto (68, 70).

El fumar también es perjudicial para la salud de la mujer, ya que las fumadoras tienen más probabilidades de sufrir esterilidad y problemas para concebir. El tabaquismo aumenta el riesgo de muchos cánceres de la mujer, en particular el del cuello uterino(71).

## ***CAPÍTULO III***

### **3. ENFERMEDAD PERIODONTAL Y TABAQUISMO**

#### **3.1 Cambios clínicos en el periodonto.**

El consumo de tabaco es un importante factor de riesgo y agravante de la enfermedad periodontal. Análisis epidemiológicos han registrado los signos clínicos presentes en los tejidos de inserción dental con mayor prevalencia en fumadores con enfermedad periodontal.

- La ausencia de enrojecimiento, sangrado y aumento de volumen gingival son una manifestación clínica característica de los fumadores, resultado de una vasoconstricción periférica causada por los efectos adrenérgicos de la nicotina(72).
- La severidad de la recesión gingival también ha sido asociada al hábito de fumar según lo reportado por datos estadísticos, aunque estudios más recientes no han mostradouna franca relación entre ambos (73).
- El consumo de tabaco implica mayor pérdida ósea, que se acentúa con la edad avanzada del paciente (74).
- Un estudio longitudinal a 10 años de evolución, arrojó que la media de la cantidad de dientes perdidos durante ese periodo en pacientes fumadores resultó representar el doble que la de los no fumadores(75).
- Se ha observado que la cantidad de cigarrillos fumados cotidianamente y la duración del hábito están estrechamente relacionados con la presencia de bolsas periodontales profundas y mayor pérdida de inserción clínica(76).Igualmente existe un evidente vínculo con la edad del paciente, a mayor edad, mayor pérdida de inserción clínica, por lo que sí están presentes los dos factores, el efecto será mayor. La cara

lingual de los dientes del maxilar han sido los sitios más afectados, con lo que sugiere que se debe a un efecto local del cigarro(77).

### **3.2 Efecto del tabaco en la respuesta inflamatoria e inmunológica del tejido periodontal.**

Los factores responsables y encargados de mantener la salud bucal son: la integridad de la mucosa, la saliva, el fluido crevicular gingival y los componentes de la inmunidad celular y humoral(78, 79).

El consumo de tabaco, mediante efectos sistémicos y locales, retrasa la cicatrización y deteriora la respuesta inflamatoria e inmunológica del huésped ante los patógenos periodontales(80, 81).

#### *3.2.1 Alteraciones en las funciones de los leucocitos polimorfonucleares (PMN).*

Los leucocitos polimorfonucleares salivales derivan del fluido crevicular o son secretados en la saliva misma, entran alrededor de 1 millón por minuto a la cavidad oral, participan en la defensa contra los patógenos periodontales y de otras enfermedades orales, a través de procesos como la quimiotaxis, la fagocitosis y eliminación con el uso de mecanismos oxidativo y no oxidativos(82).

Cualquier alteración podría predisponer al individuo a diversas enfermedades orales, que comúnmente se presentan en fumadores.

Dentro de los mecanismos microbicidas no oxidativos, se encuentra la capacidad de los neutrófilos de producir enzimas proteolíticas en el fagolisosoma. La elastasa proteasa serina es secretada en respuesta a estímulos inflamatorios, destruye las bacterias ingeridas, pero también puede ser liberada extracelularmente durante la fagocitosis, ocasionando la degradación de los componentes del tejido conectivo. Los principales

inhibidores de ésta proteasa en la sangre y en los tejidos son la alfa2-macroglobulina y la alfa1- antitripsina (83).

Las metaloproteinasas de matriz (MMPS) también están relacionadas con la degradación de tejido conectivo, participan en la remodelación de tejidos en enfermedades como la periodontitis. Hasta el momento se han encontrado 4 metaloproteinasas en el fluido crevicular: MMP-1, MMP-8, MMP-9 y MMP-13. La MMP-8 y MMP-9 desarrolla un importante papel en la destrucción del tejido periodontal durante la periodontitis (84).

En sujetos fumadores con enfermedad periodontal se ha observado una mayor liberación de elastasa por parte de los leucocitos PMN, además de una mayor sensibilidad de los neutrófilos ante el ataque bacteriano, lo que favorece a la activación de MMP-8, acompañado por la inactivación del inhibidor alfa1-antitripsina, representando un mayor riesgo de destrucción periodontal(85).

La nicotina también puede alterar otras funciones de los leucocitos PMN, un estudio realizado *in vitro* reportó que los neutrófilos de sujetos fumadores tenían disminuida su capacidad de fagocitosis comparándola con la fagocitosis de sujetos no fumadores (82).

Las quimiocinas, son un grupo de citoquinas quimiotácticas inflamatorias, que también desempeñan un papel importante en la defensa del huésped en la enfermedad periodontal, se unen a receptores específicos y atraen selectivamente diferentes células. Dirigen la migración de leucocitos polimorfonucleares, células natural killer, macrófagos y linfocitos a los tejidos periodontales.

La CCL2 ó MCP1 (Monocyte chemotactic protein) es la quimiocina responsable de la quimiotaxis de monocitos.

La CCL3 ó MIP-1 (Macrophage Inflammatory Proteins) es una quimiocina asociada a importantes fases del remodelado óseo, ya que estimula a monocitos y osteoblastos a diferenciarse en osteoclastos activos. Se ha demostrado mayores niveles de CCL3 en pacientes con periodontitis crónica.



La CCL5 ó RANTES (Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted) se relaciona con el reclutamiento de linfocitos al sitio de inflamación, se ha detectado en pacientes con periodontitis crónica y disminuye después del tratamiento.

La IL8 es la quimiocina encargada de la quimiotaxis de los neutrófilos, se ha detectado en pacientes con periodontitis crónica y disminuye después del tratamiento (86).

Tymkiw y cols. en 2011 reportaron que en el fluido crevicular de fumadores había una disminución en los niveles de CCL2, CCL3, CCL5 y IL8(87). Mientras que en el estudio de Ribeiro y cols. del 2014 se detectaron niveles menores de CCL3 y IL8 en el grupo de fumadores en comparación con los no fumadores y un aumento en los niveles de CCL5(88).Ambos estudios destacan los efectos inmunosupresores de fumar y soportan el hecho de que existe una notable reducción de la función quimiotáctica en pacientes fumadores.

La adherencia a las superficies tisulares de los neutrófilos se ha encontrado disminuida en fumadores. Un estudio realizado con muestras de fluido crevicular de fumadores, recolectado mediante tiras absorbentes, reveló una notable disminución de IL-1 alfa, la cual interviene conjuntamente con la IL-1 beta en la unión de los PMN y los monocitos a las células endoteliales, además de estimular la producción de prostaglandinas (89).

### *3.2.2 Incremento en la secreción de mediadores inflamatorios.*

El humo del cigarrillo puede inducir la expresión de COX-2, lo que contribuye a una liberación aumentada de prostaglandinas (PGE2) en el líquido crevicular gingival por parte de los monocitos, la cual estimula a los macrófagos y osteoclastos para que liberen hidrolasas y colagenasas, que son responsables de la pérdida ósea y de colágeno.

Está documentado que otros derivados de COX-2 pueden facilitar la progresión de diferentes tipos de cáncer, ya que pueden ser capaces de

estimular la angiogénesis asociada al tumor, mejorar la invasividad celular, promover la proliferación celular e inhibir la apoptosis (90).

También se ha asociado al hábito de fumar cigarrillos con alteraciones en la liberación de citoquinas proinflamatorias, ya que se han detectado niveles elevados de TNF- alfa en muestras de fluido crevicular de fumadores (91).

### *3.2.3 Alteraciones en la inmunidad celular y humoral.*

La respuesta inmunitaria adaptativa conforma la segunda línea de defensa contra los patógenos periodontales, mediante mecanismos de defensa humorales y celulares.

La respuesta inmunitaria humoral está representada por las inmunoglobulinas producidas por las células plasmáticas (estadio final de los linfocitos B) que tienen la habilidad de unirse a los antígenos, activando ciertos sistemas, para inhibir o prevenir la dispersión de los microorganismos(92). Mientras la respuesta inmunitaria celular esta mediada por los linfocitos T, los linfocitos CD4 llaman y dirigen a otros leucocitos para atacar y destruir los microorganismos patógenos o células infectadas, una respuesta que se conoce como hipersensibilidad retardada (DTH) y otros linfocitos T citotóxicos CD8 que se encargan del combate directo célula contra célula, para ello dañan la membrana de la célula infectada o inducen a la apoptosis(15).

Los niveles de anticuerpos séricos en sujetos fumadores también han sido estudiados, las observaciones actuales indican que el fumar cigarrillos puede estar asociada con la supresión de la función de las células B, se halló una notable reducción de inmunoglobulinas IgA e IgG2(93). Mientras las células T, CD3, CD4 y CD8 han mostrado un mayor número y una mayor capacidad de respuesta (94).

### **3.3 Alteraciones de los fibroblastos gingivales.**

Los resultados de un estudio *in vitro* de los efectos de la nicotina en una cepa de fibroblastos pertenecientes a un individuo con salud periodontal, mostraron que la nicotina inhibe el crecimiento de los fibroblastos gingivales y la producción de fibronectina y colágeno, mientras que también promueve la degradación del colágeno. Esto sugiere que la nicotina puede aumentar la destrucción de la matriz extracelular gingival durante la periodontitis y retrasar la cicatrización de heridas (91).

Recientemente Esfahrood y cols. publicaron los resultados de un estudio en donde colocaron 70 dientes en placas de cultivo cubiertos por una suspensión de fibroblastos gingivales en un medio de cultivo con determinadas cantidades de nicotina y cotinina (metabolito de la nicotina de acción prolongada). Los resultados mostraron que había una menor adherencia celular de los fibroblastos a las superficies radiculares ante la presencia de altas concentraciones de nicotina y cotinina (92).

### **3.4 Alteraciones de las células madre del ligamento periodontal.**

Investigaciones en células madres obtenidas directamente de dientes extraídos de pacientes fumadores han determinado que los cambios funcionales asociados al hábito de fumar causan alteraciones en la expresión de micro RNA (miRNA) de las células madre derivadas del ligamento periodontal de fumadores(95).

La regeneración de tejidos mediada por células madre está determinada por tres importantes procesos: proliferación, migración y diferenciación celular(96):

- Proliferación celular. Determinada por la cantidad de células madre dentro del cuerpo capaces de ejercer un efecto regenerativo. Se ha mostrado una notable disminución de la tasa de proliferación de

células madre derivadas del ligamento periodontal en fumadores, y con ello, menor cantidad de células osteoprogenitoras.

- Migración celular. La nicotina inhibe la migración de fibroblastos y células madre del ligamento periodontal.
- Diferenciación celular. Se observa una disminución del potencial de diferenciación de las células madre del ligamento periodontal en osteoblastos, por el contrario se muestra un incremento de diferenciación en adipocitos.

### **3.5 Cambios en la microbiota periodontal a causa del consumo de tabaco.**

Se piensa que el incremento en la severidad de la enfermedad periodontal en pacientes fumadores puede deberse a cambios en la composición de la placa subgingival, con cambios en el número y la virulencia de microorganismos patógenos(97).

Algunos autores como Hanioka y cols. indican que los componentes del humo del tabaco provocan una disminución en la tensión de oxígeno en la bolsa periodontal logrando un ambiente propicio para una mayor colonización y prevalencia de los patógenos periodontales(98).

Se realizaron diversos estudios que pretendieron mostrar las diferencias en la composición microbiana de la placa subgingival entre fumadores y no fumadores, obteniendo resultados contradictorios, dependiendo de la técnica empleada para detectar y contabilizar a los patógenos periodontales.

La mayoría de los estudios realizados por técnica de cultivo anaeróbica mostraron flora microbiana similar en ambos grupos(97). Utilizando la técnica de hibridación de DNA-DNA también se han detectado a los microorganismos que colonizan los tejidos periodontales de fumadores y no fumadores, la mayor diferencia hallada entre los dos grupos fue una mayor

colonización de patógenos periodontales en sitios con profundidad de bolsa menor a 4 mm, que suelen encontrarse en bolsas más profundas(81). En otro estudio, utilizando la misma técnica de hibridación DNA-DNA los sujetos fumadores mostraron un ligero incremento en la proporción *Prevotella nigrescens*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Fusobacterium nucleatum*, e incluso, clínicamente presentaron mayor profundidad de bolsa y pérdida de inserción clínica que el grupo de sujetos no fumadores con periodontitis (99).

Más recientemente, un estudio realizado con técnicas de secuenciación de DNA mediante luminiscencia (pirosecuencia) reportó un incremento de patógenos periodontales como *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum* y *Campylobacter rectus* en sujetos fumadores(100).

Otros estudios han empleado la secuenciación del RNAr 16S para la identificación de la microbiota periodontal, obteniendo elevados niveles en el grupo de fumadores de *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Treponema denticola* y *Bacteroides*, mientras en el grupo de no fumadores se registraron mayores niveles de *Streptococcus*, *Veillonella*, y *Neisseria*(101). En otro estudio realizado con la misma técnica de reconocimiento bacteriano, se observó una colonización patógena temprana, que aunado con las alteraciones inmunitarias ocasionadas igualmente por el consumo de tabaco, favorece a la aparición y severidad de la enfermedad periodontal, alterando la capacidad de recuperación, debido a una agresión constante de los tejidos periodontales (102).

Estos resultados sugieren que la enfermedad periodontal en sujetos fumadores está relacionada con una microbiota altamente patógena, además de que el fumar puede alterar las relaciones interbacterianas normales, contribuyendo así a la colonización preferencial de ciertas especies.

Se ha documentado que pacientes fumadores son más susceptibles que los no fumadores a presentar periodontitis persistente por

*Porphyromonas gingivalis*, esto se debe a que el microorganismo ante la exposición del humo del tabaco tiene la capacidad de modificar su expresión génica y de la membrana externa lo que puede explicar la alteración en su virulencia (103).

Es importante mencionar que el tabaquismo no interfiere en la cantidad de placa dentobacteriana, pero si se le ha relacionado con la cantidad de cálculo subgingival, según lo arrojado por un estudio radiográfico realizado en 230 personas en donde se evaluó la presencia de depósitos radiopacos apicales a la unión cemento-esmalte de los dientes a evaluar (104, 105) Otro estudio realizado años atrás por el mismo autor indican una fuerte asociación entre el consumo de tabaco y la deposición de cálculo supragingival independiente de la edad, el género y la higiene bucal del paciente (105).

Aun cuando se han controlado los niveles de placa, continua existiendo una mayor prevalencia de destrucción periodontal en los fumadores, por lo que se sugiere que la microbiota periodontal no es el factor etiológico determinante, sino necesita de un huésped con una respuesta alterada a éstos patógenos.

## **CONCLUSIONES.**

El desarrollo de la enfermedad periodontal, en la mayoría de los casos comienza con la presencia de mayores acúmulos de placa dentobacteriana en las superficies dentarias, lo que desencadena procesos inflamatorios que buscan contener y resolver la infección microbiana.

En los sujetos fumadores, la respuesta inmunológica innata se encuentra disminuida por alteraciones principalmente en los leucocitos polimorfonucleares, los cuales tienen una menor adherencia a las células endoteliales, además de una función fagocitaria y una atracción quimiotáctica disminuida. Respecto a la respuesta inmune adaptativa, se sabe que en sujetos fumadores, las inmunoglobulinas se han encontrado en menores cantidades.

El humo del cigarro disminuye la cantidad de oxígeno, lo que contribuye a un ambiente idóneo para la colonización de patógenos periodontales, que en su mayoría son anaerobios estrictos. Por este motivo se le ha asociado al fumar con la presencia de microorganismos patógenos en bolsas poco profundas.

El fumar contribuye a una mayor susceptibilidad del huésped, ya que provee un medio ambiente que favorece una mayor destrucción de tejido conectivo y óseo por medio de un incremento de prostaglandinas y TNF-alfa y una menor capacidad regenerativa de los tejidos periodontales por parte de las células madre.

Finalmente, se sabe que las enfermedades periodontales y el tabaquismo pueden afectar el curso de enfermedades sistémicas que pueden poner en riesgo la vida de las personas. Ambas afecciones son prevenibles y/o tratables y un cambio de hábitos saludables puede mejorar en mucho la salud general de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Glossary of periodontal terms. 3rd edn. ed. Chicago: The American Academy of Periodontology; 1992.
2. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 1994;5:78-111.
3. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*. 2002;28:12-55.
4. Roberts AP, Mullany P. Genetic basis of horizontal gene transfer among oral bacteria. *Periodontol 2000*. 2006;42:36-46.
5. Socransky SS, Haffajee AD. Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. *Journal of periodontal research*. 1991;26(3 Pt 2):195-212.
6. Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontol 2000*. 2014;64(1):7-19.
7. Loos BG, John RP, Laine ML. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32 Suppl 6:159-79.
8. van der Putten GJ, Vanobbergen J, De Visschere L, Schols J, de Baat C. Association of some specific nutrient deficiencies with periodontal disease in elderly people: A systematic literature review. *Nutrition*. 2009;25(7-8):717-22.
9. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2013;62(1):59-94.
10. Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology--an update. *Journal*. 2000;66(11):594-7.
11. International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 1999;4(1):i, 1-112.
12. Ciancio SG. Current status of indices of gingivitis. *Journal of clinical periodontology*. 1986;13(5):375-8, 81-2.
13. Tatakis DN, Trombelli L. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. I. Background review and rationale. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(4):229-38.
14. Borojevic T. Smoking and periodontal disease. *Materia socio-medica*. 2012;24(4):274-6.
15. Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32 Suppl 6:87-107.
16. Haffajee AD, Patel M, Socransky SS. Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral microbiology and immunology*. 2008;23(2):148-57.



17. Saraiva L, Rebeis ES, Martins Ede S, Sekiguchi RT, Ando-Suguimoto ES, Mafra CE, et al. IgG sera levels against a subset of periodontopathogens and severity of disease in aggressive periodontitis patients: a cross-sectional study of selected pocket sites. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(10):943-51.
18. Machtei EE, Younis MN. The use of 2 antibiotic regimens in aggressive periodontitis: comparison of changes in clinical parameters and gingival crevicular fluid biomarkers. *Quintessence international*. 2008;39(10):811-9.
19. Dietmann A, Millonig A, Combes V, Couraud PO, Kachlany SC, Grau GE. Effects of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin on endothelial cells. *Microbial pathogenesis*. 2013;61-62:43-50.
20. Levin L, Einy S, Zigdon H, Aizenbud D, Machtei EE. Guidelines for periodontal care and follow-up during orthodontic treatment in adolescents and young adults. *Journal of applied oral science : revista FOB*. 2012;20(4):399-403.
21. Horning GM, Cohen ME. Necrotizing ulcerative gingivitis, periodontitis, and stomatitis: clinical staging and predisposing factors. *J Periodontol*. 1995;66(11):990-8.
22. Enwonwu CO. Infectious oral necrosis (cancrum oris) in Nigerian children: a review. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1985;13(3):190-4.
23. Rowland RW. Necrotizing ulcerative gingivitis. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 1999;4(1):65-73; discussion 8.
24. Novak MJ. Necrotizing ulcerative periodontitis. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 1999;4(1):74-8.
25. Goncalves LS, Goncalves BM, Fontes TV. Periodontal disease in HIV-infected adults in the HAART era: Clinical, immunological, and microbiological aspects. *Archives of oral biology*. 2013;58(10):1385-96.
26. Williams CA, Winkler JR, Grassi M, Murray PA. HIV-associated periodontitis complicated by necrotizing stomatitis. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1990;69(3):351-5.
27. Gaggl AJ, Rainer H, Grund E, Chiari FM. Local oxygen therapy for treating acute necrotizing periodontal disease in smokers. *J Periodontol*. 2006;77(1):31-8.
28. Gjermeo P. Chlorhexidine in dental practice. *Journal of clinical periodontology*. 1974;1(3):143-52.
29. Shinn DL, Squires S, McFadzean JA. The Treatment of Vincent's Disease with Metronidazole. *The Dental practitioner and dental record*. 1965;15:275-80.
30. Proctor DB, Baker CG. Treatment of acute necrotizing ulcerative gingivitis with metronidazole. *Journal of the Canadian Dental Association*. 1971;37(10):376-80.
31. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *European journal of internal medicine*. 2010;21(6):496-502.

32. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2009;80(7):1021-32.
33. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of general internal medicine*. 2008;23(12):2079-86.
34. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *The New England journal of medicine*. 2007;356(9):911-20.
35. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(4):277-90.
36. Sims TJ, Lernmark A, Mancl LA, Schifferle RE, Page RC, Persson GR. Serum IgG to heat shock proteins and Porphyromonas gingivalis antigens in diabetic patients with periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(6):551-62.
37. Hinode D, Nakamura R, Grenier D, Mayrand D. Cross-reactivity of specific antibodies directed to heat shock proteins from periodontopathogenic bacteria and of human origin [corrected]. *Oral microbiology and immunology*. 1998;13(1):55-8.
38. Paju S, Scannapieco FA. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral diseases*. 2007;13(6):508-12.
39. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, et al. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *Journal of periodontal research*. 1996;31(7):508-15.
40. Mealey B. Diabetes and periodontal diseases. *J Periodontol*. 1999;70(8):935-49.
41. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*. 2010;33(2):421-7.
42. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patino-Marin N, Rizo-Rodriguez JC, Little JW, Loyola-Rodriguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(12):1004-10.
43. Morita T, Ogawa Y, Takada K, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, et al. Association between periodontal disease and metabolic syndrome. *Journal of public health dentistry*. 2009;69(4):248-53.
44. Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, Ren D, Weissfeld L, Kritchevsky SB, et al. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(9):1532-7.

45. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2005;76(11 Suppl):2116-24.
46. Srinivas SK, Sammel MD, Stamilio DM, Clothier B, Jeffcoat MK, Parry S, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: is there an association? *American journal of obstetrics and gynecology.* 2009;200(5):497 e1-8.
47. Macones GA, Parry S, Nelson DB, Strauss JF, Ludmir J, Cohen AW, et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *American journal of obstetrics and gynecology.* 2010;202(2):147 e1-8.
48. OMS. ¿Por qué el tabaco es una prioridad de salud pública? Organización Mundial de la Salud. Available from: [http://www.who.int/tobacco/health\\_priority/es/](http://www.who.int/tobacco/health_priority/es/).
49. OMS. Diez datos sobre el tabaquismo pasivo: Organización Mundial de la Salud. Available from: [http://www.who.int/features/factfiles/tobacco/tobacco\\_facts/es/index5.html](http://www.who.int/features/factfiles/tobacco/tobacco_facts/es/index5.html).
50. Li K, Husing A, Kaaks R. Lifestyle risk factors and residual life expectancy at age 40: a German cohort study. *BMC medicine.* 2014;12:59.
51. NIDA. Los cigarillos y otros productos que contienen tabaco: National Institute on Drug Abuse. Available from: <http://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/los-cigarillos-y-otros-productos-que-contienen-tabaco>.
52. Gastos en salud y consumo; fumar cuesta caro. *Excelsior.* 2012.
53. OMS. The top 10 causes of death, 2012: Organización Mundial de la Salud. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>.
54. McQuillan K, Carr T, Taylor M, Bishop E, Fearon IM. Examination of the use of human sera as an exposure agent for in vitro studies investigating the effects of cigarette smoking on cellular cardiovascular disease models. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA.* 2015.
55. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997;29(7):1422-31.
56. Yang Y, Chen L, Yam Y, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, et al. A Clinical Model to Identify Patients With High-Risk Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovascular imaging.* 2015.
57. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M, Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *Journal of the American College of Cardiology.* 1993;22(4):1159-67.
58. Jahangir E, Lipworth L, Edwards TL, Kabagambe EK, Mumma MT, Mensah GA, et al. Smoking, sex, risk factors and abdominal aortic aneurysms: a prospective study of 18 782 persons aged above 65 years in the Southern Community Cohort Study. *Journal of epidemiology and community health.* 2015.

59. Raval AP, Hirsch N, Dave KR, Yavagal DR, Bramlett H, Saul I. Nicotine and estrogen synergistically exacerbate cerebral ischemic injury. *Neuroscience*. 2011;181:216-25.
60. Lim TK, Ko FW, Thomas PS, Grainge C, Yang IA. Year in review 2014: Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and airway biology. *Respirology*. 2015;20(3):510-8.
61. Zhang J, Lin XF, Bai CX. Comparison of clinical features between non-smokers with COPD and smokers with COPD: a retrospective observational study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014;9:57-63.
62. Underner M, Perriot J, Peiffer G, Meurice JC. [Influence of tobacco smoking on the risk of developing asthma]. *Revue des maladies respiratoires*. 2015;32(2):110-37.
63. Wozniak B, Wozniak A, Konca J, Gorecki D, Mila-Kierzenkowska C, Szpinda M, et al. Activity of alpha 1-Antitrypsin and Some Lysosomal Enzymes in the Blood Serum of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease after Smoking Cessation. *BioMed research international*. 2015;2015:176582.
64. Routh HB, Bhowmik KR, Parish JL, Parish LC. Historical aspects of tobacco use and smoking. *Clinics in dermatology*. 1998;16(5):539-44.
65. Hoffmann D, Brunnemann KD, Prokopczyk B, Djordjevic MV. Tobacco-specific N-nitrosamines and Areca-derived N-nitrosamines: chemistry, biochemistry, carcinogenicity, and relevance to humans. *Journal of toxicology and environmental health*. 1994;41(1):1-52.
66. Xue J, Yang S, Seng S. Mechanisms of Cancer Induction by Tobacco-Specific NNK and NNN. *Cancers*. 2014;6(2):1138-56.
67. Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis*. 1988;9(6):875-84.
68. Ko TJ, Tsai LY, Chu LC, Yeh SJ, Leung C, Chen CY, et al. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birth cohort study. *Pediatrics and neonatology*. 2014;55(1):20-7.
69. Datar A, Jacknowitz A. Birth weight effects on children's mental, motor, and physical development: evidence from twins data. *Maternal and child health journal*. 2009;13(6):780-94.
70. Pringle KG, Rae K, Weatherall L, Hall S, Burns C, Smith R, et al. Effects of maternal inflammation and exposure to cigarette smoke on birth weight and delivery of preterm babies in a cohort of indigenous Australian women. *Frontiers in immunology*. 2015;6:89.
71. OMS. Diez datos sobre el género y el tabaco: Organización Mundial de la Salud. Available from: [http://www.who.int/features/factfiles/gender\\_tobacco/facts/es/index6.htm](http://www.who.int/features/factfiles/gender_tobacco/facts/es/index6.htm).
72. Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Archives of surgery*. 1991;126(9):1131-4.
73. Muller HP, Stadermann S, Heinecke A. Gingival recession in smokers and non-smokers with minimal periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(2):129-36.

74. Duane B. Further evidence that periodontal bone loss increases with smoking and age. *Evidence-based dentistry*. 2014;15(3):72-3.
75. Chen X, Wolff L, Aeppli D, Guo Z, Luan W, Baelum V, et al. Cigarette smoking, salivary/gingival crevicular fluid cotinine and periodontal status. A 10-year longitudinal study. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(4):331-9.
76. Calsina G, Ramon JM, Echeverria JJ. Effects of smoking on periodontal tissues. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(8):771-6.
77. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(4):283-95.
78. Fabian TK, Hermann P, Beck A, Fejerdy P, Fabian G. Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity. *International journal of molecular sciences*. 2012;13(4):4295-320.
79. Feller L, Altini M, Khammissa RA, Chandran R, Bouckaert M, Lemmer J. Oral mucosal immunity. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2013;116(5):576-83.
80. Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferle R, Andreana S, Genco RJ, et al. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. *J Am Dent Assoc*. 1997;128(5):599-607.
81. Haffajee AD, Socransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(5):377-88.
82. Archana MS, Bagewadi A, Keluskar V. Assessment and comparison of phagocytic function and viability of polymorphonuclear leukocytes in saliva of smokers and non-smokers. *Archives of oral biology*. 2015;60(2):229-33.
83. Sandholm L. Proteases and their inhibitors in chronic inflammatory periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 1986;13(1):19-26.
84. Scott DA, Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. *Frontiers of oral biology*. 2012;15:56-83.
85. Soder B, Jin LJ, Wickholm S. Granulocyte elastase, matrix metalloproteinase-8 and prostaglandin E2 in gingival crevicular fluid in matched clinical sites in smokers and non-smokers with persistent periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(5):384-91.
86. Silva TA, Garlet GP, Fukada SY, Silva JS, Cunha FQ. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. *Journal of dental research*. 2007;86(4):306-19.
87. Tymkiw KD, Thunell DH, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, et al. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38(3):219-28.
88. Souto GR, Queiroz-Junior CM, Costa FO, Mesquita RA. Smoking effect on chemokines of the human chronic periodontitis. *Immunobiology*. 2014;219(8):633-6.

89. Petropoulos G, McKay IJ, Hughes FJ. The association between neutrophil numbers and interleukin-1alpha concentrations in gingival crevicular fluid of smokers and non-smokers with periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(5):390-5.
90. Huang RY, Chen GG. Cigarette smoking, cyclooxygenase-2 pathway and cancer. *Biochimica et biophysica acta*. 2011;1815(2):158-69.
91. Bostrom L, Linder LE, Bergstrom J. Smoking and crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 1999;26(6):352-7.
92. Kinane DF, Lappin DF, Koulouri O, Buckley A. Humoral immune responses in periodontal disease may have mucosal and systemic immune features. *Clinical and experimental immunology*. 1999;115(3):534-41.
93. Al-Ghamdi HS, Anil S. Serum antibody levels in smoker and non-smoker saudi subjects with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2007;78(6):1043-50.
94. Loos BG, Roos MT, Schellekens PT, van der Velden U, Miedema F. Lymphocyte numbers and function in relation to periodontitis and smoking. *J Periodontol*. 2004;75(4):557-64.
95. Ng TK, Carballosa CM, Pelaez D, Wong HK, Choy KW, Pang CP, et al. Nicotine alters MicroRNA expression and hinders human adult stem cell regenerative potential. *Stem cells and development*. 2013;22(5):781-90.
96. Ng TK, Huang L, Cao D, Yip YW, Tsang WM, Yam GH, et al. Cigarette smoking hinders human periodontal ligament-derived stem cell proliferation, migration and differentiation potentials. *Scientific reports*. 2015;5:7828.
97. van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, van der Reijden WA. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol*. 2001;72(5):666-71.
98. Hanioka T, Tanaka M, Takaya K, Matsumori Y, Shizukuishi S. Pocket oxygen tension in smokers and non-smokers with periodontal disease. *J Periodontol*. 2000;71(4):550-4.
99. Mager DL, Haffajee AD, Socransky SS. Effects of periodontitis and smoking on the microbiota of oral mucous membranes and saliva in systemically healthy subjects. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(12):1031-7.
100. Bizzarro S, Loos BG, Laine ML, Crielaard W, Zaura E. Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in periodontitis: an exploratory study using traditional targeted techniques and a next-generation sequencing. *Journal of clinical periodontology*. 2013;40(5):483-92.
101. . !!! INVALID CITATION !!! (100).
102. Joshi V, Matthews C, Aspiras M, de Jager M, Ward M, Kumar P. Smoking decreases structural and functional resilience in the subgingival ecosystem. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(11):1037-47.
103. Bagaitkar J, Williams LR, Renaud DE, Bemakanakere MR, Martin M, Scott DA, et al. Tobacco-induced alterations to *Porphyromonas gingivalis*-host interactions. *Environmental microbiology*. 2009;11(5):1242-53.

104. Bergstrom J. Tobacco smoking and subgingival dental calculus. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(1):81-8.
105. Bergstrom J. Tobacco smoking and supragingival dental calculus. *Journal of clinical periodontology*. 1999;26(8):541-7.