

# Efectos del Tabaquismo en la Microbiota y Tejido Periodontal: Revisión de la Literatura

## Effects of Smoking on the Microbiota and Periodontal Tissue: Literature Review

Felipe Cid Cisternas\* & Bárbara Soto Neira\*\*

---

**CID, C. F. & SOTO, N. B.** Efectos del Tabaquismo en la Microbiota y Tejido Periodontal: Revisión de la Literatura. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 3(2):855-862, 2016.

**RESUMEN:** La Periodontitis es una enfermedad inflamatoria local crónica de los tejidos de soporte de los dientes que conduce a la pérdida progresiva del ligamento periodontal y del hueso alveolar. El tabaquismo es un factor de riesgo conocido para muchas enfermedades y la evidencia creciente sugiere que el tabaquismo afecta negativamente a la salud periodontal. El hábito del tabaquismo provoca el aumento de la flora bacteriana periodonto patógenas, aumentando su patogenicidad y alteraciones en el tejido periodontal, sin embargo el efecto del tabaquismo no es directamente a estas bacterias. La nicotina provoca una disminución del flujo sanguíneo y disminución de capilares lo que dificulta la respuesta inmune contra las bacterias patógenas. Además el sistema inmune se ve suprimido frente al tabaquismo, por lo que la acción de los leucocitos es escasamente eficaz para combatir la enfermedad periodontal. Como conclusión, el tabaquismo, principalmente la nicotina, afecta al flujo sanguíneo gingival, la producción de citocinas, la función de los neutrófilos, el recambio de tejido conectivo y como consecuencia de estos factores, aumenta el número de bacterias periodontopatógenas lo que afecta negativamente al tejido periodontal.

**PALABRAS CLAVE:** Hábito del tabaquismo; Fumar; Nicotina; Enfermedad periodontal.

---

## INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria local crónica de los tejidos de soporte de los dientes que conduce a la pérdida progresiva del ligamento periodontal y del hueso alveolar (Ojima & Hanioka, 2010; Kubota *et al.*, 2011; Sreedevi *et al.*, 2012). Esta enfermedad resulta de la interrupción del equilibrio homeostático entre bacterias periodontopatógenas y la respuesta del huésped frente a estos microorganismos (Kubota *et al.*; Makino *et al.*, 2008). Ocupa el segundo lugar como causa de pérdida de dientes después de las caries entre los adultos en los países desarrollados (Gautam *et al.*, 2011). Esta pérdida dental afecta a las funciones orales como, por ejemplo, la masticación, fonoarticulación y la estética facial, entre otras (Ojima & Hanioka).

Las enfermedades periodontales son infecciones causadas por la placa dental, pero existen factores de riesgo que pueden modificar la respuesta del huésped a la agresión microbiana, además de la progresión y la severidad de la enfermedad tales como factores inmunológicos, ambientales, genéticos, la diabetes, tipo de bacterias patógenas, la edad, el sexo, la raza y el tabaquismo (Ojima & Hanioka; Sreedevi *et al.*).

El consumo de tabaco en cualquier forma (fumándolo o masticándolo) tiene el potencial de alterar profundamente la salud oral y sistémica de la persona. El uso del tabaco se asocia con un amplio espectro de enfermedades incluyendo la apoplejía, enfermedad en la

\* Odontología, Universidad Autónoma de Chile, Temuco, Chile.

\*\* Odontología, Universidad Mayor, Temuco, Chile.

arteria coronaria, úlcera gástrica, cáncer oral, laringe, esófago, páncreas, vejiga y cuello uterino. También es un factor importante de enfermedades crónicas, la enfermedad pulmonar obstructiva y el riesgo de bebés con bajo peso al nacer (Malhotra *et al.*, 2010).

El tabaquismo es un factor de riesgo conocido para muchas enfermedades, y la evidencia creciente sugiere que el tabaquismo afecta negativamente a la salud periodontal (Malhotra *et al.*; Ojima & Hanioka; Sreedevi *et al.*; Makino *et al.*). Los fumadores se han asociado con saco periodontales más profundos, una mayor pérdida de inserción, mayores niveles de pérdida ósea y mayor tasa de pérdida de dientes. Además puede influir en el resultado clínico de la terapia periodontal quirúrgica y no quirúrgica, terapia regenerativa, incluyendo injertos óseos, regeneración tisular guiada, así como el éxito a largo plazo de la colocación del implante óseointegrado (Gautam *et al.*; Malhotra *et al.*).

El objetivo de esta revisión fue conocer el efecto del tabaquismo en la microbiota periodontopatogénica y a nivel celular e inmune del tejido periodontal.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed y EBSCOhost desde el año 2008 hasta 2014. El método de búsqueda fue: ("smoking"[MeSH Terms] OR "tobacco"[Mesh Terms] OR "nicotine"[MeSH Terms]) AND ("periodontal disease"[MeSH Terms]).

Se buscaron artículos en revistas científicas, principalmente por las palabras del título. Se incluyeron aquellos artículos que trataban sobre el efecto del tabaquismo en ámbito celular y molecular del tejido periodontal, su efecto sobre la respuesta inflamatoria e inmune y en la microbiota periodontal. Se excluyeron aquellos artículos que discutirán el efecto del tabaquismo en pacientes comprometidos sistémicamente o inmunológicamente, además se excluyeron estudios epidemiológicos.

Mediante la búsqueda de EBSCOhost, Pubmed y PROQUEST se encontraron 861 artículos, de los cuales se utilizaron 22. El proceso de selección de los artículos se resume en la Figura 1.

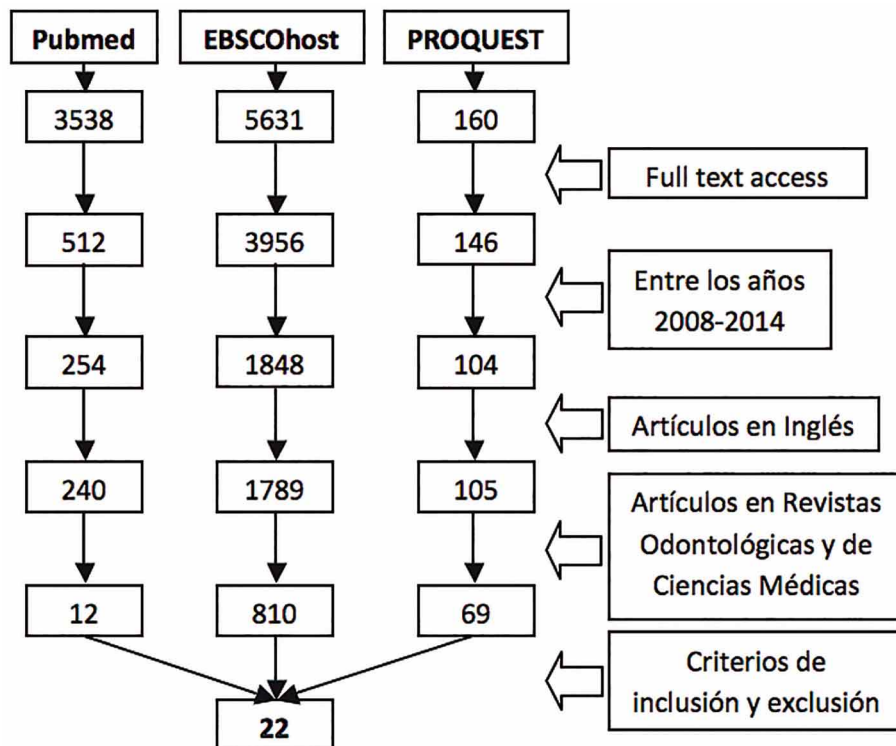


Fig. 1. Flujograma de búsqueda de artículos científicos.

## RESULTADOS

**Efecto del tabaco en la microbiota periodontopatógena.** Se ha sugerido que la modificación de la microflora periodontal por el tabaquismo está implicada en el desarrollo de la periodontitis (Kubota *et al.*). Además, se ha informado que los fumadores tienen niveles significativamente más altos de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia* tienen un mayor riesgo de infección por estas bacterias incluyendo las bacterias *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens* y *Fusobacterium nucleatum*, ya que junto con el tabaquismo aumenta la posibilidad de que la profundidad del saco periodontal sea mayor a 3,5 mm (Kubota *et al.*; Malhotra *et al.*). En el caso de la *Tannerella forsythia*, los fumadores parecen ser 2,3 veces más propensos a albergar este patógeno periodontal que los ex fumadores o no fumadores (Kubota *et al.*).

El cambio de microflora inducida por el tabaquismo proporcionaría una ventaja para la colonización de ciertos subconjuntos patógenos incluyendo *Campylobacter rectus* el cual se encontró significativamente mayor en fumadores, sin embargo, los niveles de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* se encuentran disminuidos en presencia de *C. rectus*, posiblemente se deba a que las diferencias metabólicas afectan su colonización (Kubota *et al.*).

La bacteria *Porphyromonas gingivalis* es un importante colonizador del surco gingival y es un agente patógeno significativo en la iniciación y progresión de la enfermedad periodontal (Cogo *et al.*, 2009). Esta bacteria parece aumentar en fumadores (Kubota *et al.*; Malhotra *et al.*). Sin embargo, Cogo *et al.*, al realizar un experimento exponiendo *P. gingivalis* frente a cotinina (alcaloide hallado en el tabaco y como metabolito de la nicotina, es decir un producto de su transformación por el organismo) observaron que este alcaloide interfiere con la capacidad de la *P. gingivalis* para asociarse e invadir las células epiteliales. Baek *et al.* (2012) expusieron *P. gingivalis* frente a la nicotina concluyendo de que la nicotina ejerce un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de *P. gingivalis*, y tiene un potencial de modular la expresión de

sus proteínas. Esto nos indica que es posible que el tabaquismo pueda reducir la capacidad de los microorganismos en la placa para producir irritantes (Sreedevi *et al.*), por lo que el efecto del tabaquismo sobre la flora periodontopatógena no es en manera directa sobre estas bacterias.

Sin embargo, en otros estudios se ha informado que los fumadores adquieren un gran número de patógenos periodontales pertenecientes a los géneros *Fusobacterium*, *Selenomonas*, *Dialister*, *Treponema* y *Parvimonas* y patógenos sistémicos incluyendo *Pseudomonas* y *Haemophilus* durante la formación de biopelículas tempranas y que hay una gran cantidad de fluctuación en estas comunidades (Kumar *et al.*, 2011; Joshi *et al.*, 2014).

Está bien documentado que fumar disminuye la tensión de oxígeno, aumenta la temperatura subgingival, reduce el Eh y aumenta la cantidad de hierro libre. También es bien sabido que estos factores promueven la simbiosis parasitaria, la colonización preferencial con patógenos periodontales, así como la colonización de especies con pobres capacidades de adquisición de hierro. Joshi *et al.*, demostraron que fumar crea un ambiente que no es compatible con la saturación del nicho por los primeros colonizadores, lo que lleva a una comunidad inestable de gran diversidad, rica en patógenos, que es susceptible a las perturbaciones y, por tanto, altamente pro-inflamatoria.

**Efectos del tabaquismo en el tejido periodontal.** Los fumadores presentan menor inflamación gingival y menor sangrado al sondaje que los no fumadores (Ojima & Hanioka; Gautam *et al.*; Sreedevi *et al.*). La supresión de desarrollo normal de la inflamación asociada con la provocación de la placa bacteriana se sugiere que es debido a los productos del humo del tabaco que interfieren con la respuesta inflamatoria vascular (Malhotra *et al.*; Sreedevi *et al.*). El humo del tabaco contiene muchas sustancias citotóxicas tales como la nicotina, que pueden penetrar el tejido blando de la cavidad oral, se adhieren a la superficie del diente o entran a la corriente sanguínea (Gautam *et al.*). Se sabe que fumar provoca vasoconstricción de los vasos periféricos y es perjudicial en la revascularización y la curación de las heridas

(Malhotra *et al.*; Ojima & Hanioka; Sreedevi *et al.*). El sangrado reducido en los fumadores se ha atribuido a la vasoconstricción gingival inducido por las acciones de la nicotina la cual estimula la adrenalina y la noradrenalina (Sreedevi *et al.*). Además se ha evidenciado que la nicotina influye en la expresión del HIF-1 $\alpha$  (Factor Inducible de Hipoxia 1 $\alpha$ ) (Kim *et al.*, 2012a).

Entonces, es aceptable que la acción constrictiva sobre los vasos gingivales de lugar a la supresión de las propiedades vasculares de la inflamación tales como el sangrado, rubor y la exudación (Gautam *et al.*; Sreedevi *et al.*). La disminución de los signos inflamatorios también se puede atribuir a la disminución en el número de células inflamatorias (Ojima & Hanioka; Gautam *et al.*).

Los fumadores mostraron una densidad de vasos sanguíneos reducida en comparación con los no fumadores, además se ha evidenciado que fumar puede suprimir la angiogénesis gingival (Sreedevi *et al.*). La disfunción vascular puede ser relacionada con el deterioro de la entrega de oxígeno al tejido gingival. Los fumadores muestran una menor función de la suficiencia de oxígeno en encía sana y reducida capacidad de adaptación a la función en la encía inflamada, en comparación con los no fumadores (Ojima & Hanioka). El efecto supresor sobre el sistema vascular se puede observar a través del escaso enrojecimiento, menor sangrado al sondaje y menos vasos clínica e histológicamente visibles (Sreedevi *et al.*).

La disminución de los signos inflamatorios se atribuye, además, a la disminución en el número de células inflamatorias por lo que reduce la capacidad del huésped para montar una defensa eficaz a través del proceso inflamatorio. Por lo tanto, la supresión de la reacción inflamatoria vascular bajo la influencia del tabaquismo indica una alteración de los mecanismos de defensa dentro de los tejidos periodontales haciéndolos más susceptibles a la infección de la placa bacteriana (Sreedevi *et al.*).

La nicotina se une a la superficie radicular en los fumadores y puede inhibir el crecimiento de los fibroblastos derivados del ligamento periodontal, alterar su fijación, la expresión de

la integrina y la producción de colágeno (Malhotra *et al.*; Ojima & Hanioka; Zhang *et al.*, 2011). Los radicales libres en los tejidos periodontales se incrementan en los fumadores en comparación con los no fumadores los cuales también pueden dañar a los fibroblastos del tejido. Los fibroblastos con discapacidad por causa del tabaquismo conducen al retraso en la reparación de tejidos y cicatrización de heridas en la enfermedad periodontal (Ojima & Hanioka).

La liberación de nicotina local repercute negativamente en el metabolismo óseo y la curación del hueso suprimiendo la osteoclastogénesis y la resorción ósea (Malhotra *et al.*; Gautam *et al.*).

**Efecto inmunosupresor del tabaquismo en el tejido periodontal.** El sistema inmune está compuesto por las respuestas inmunes innatas y adaptativa que se utilizan para tratar las infecciones bacterianas. Los resultados de la respuesta inmune adaptativa dependen de la interacción de receptores en las células inmunitarias y su acoplación a antígenos como ligandos, lo que resulta en la iniciación de la respuesta inmune celular y/o humoral (Hayman *et al.*, 2011).

Los neutrófilos desempeñan un papel fundamental como primera línea de defensa celular contra los agentes patógenos en la homeostasis periodontal. Estas células son reclutadas a un sitio inflamatorio por un gradiente de quimioquinas específicas, que representan una de las familias de citoquinas quimiotácticas producidas por diferentes tipos de células incluyendo las células epiteliales y endoteliales en respuesta a la activación por productos metabólicos microbianos o citocinas proinflamatorias (Makino *et al.*; Kebschull *et al.*, 2009).

IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 y Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) están involucrados en la respuesta inmune del huésped (Makino *et al.*). El número de neutrófilos es menor en los fumadores que en los no fumadores. El tabaquismo afecta el aumento de los neutrófilos en la sangre de manera dependiente de la dosis de consumo. El fumar puede alterar el comportamiento de los neutrófilos en el tejido periodontal

(Ojima & Hanioka). Numerosas funciones de los neutrófilos orales o periféricos se ven afectadas negativamente por el tabaquismo o la exposición a la nicotina, las cuales incluye la quimiotaxis (Srinivas *et al.*, 2012) la generación de peróxido de hidrógeno (Al-Shibani *et al.*, 2011), la fagocitosis, la expresión de la integrina y la producción de inhibidores de proteasa, lo que indica que el tabaquismo altera el comportamiento de los neutrófilos en el tejido periodontal (Malhotra *et al.*; Ojima & Hanioka; Gautam *et al.*; Sreedevi *et al.*).

La respuesta inmune, el flujo gingival crevicular y las células mononucleares de la sangre periférica son afectados por el tabaquismo (Malhotra *et al.*). La evidencia sugiere que el tabaquismo puede influir en el número de linfocitos, la proliferación de éstos y la producción de anticuerpos (Malhotra *et al.*; Ojima & Hanioka; Gautam *et al.*).

Se ha observado que los niveles de citocinas en los fumadores han inclinado la balanza a favor de la descomposición del tejido (Malhotra *et al.*).

La exposición de Células Endoteliales Humanas a la nicotina afecta a los niveles de expresión de citocinas, incluyendo la reducción de las citocinas antiinflamatorias y quimioatrayentes. Esto puede afectar posteriormente los mecanismos de defensa de los tejidos. La acción de las sustancias químicas tóxicas en el humo del tabaco sobre las células endoteliales es un mecanismo patogénico potencial que puede explicar en parte la asociación entre el tabaco, enfermedad periodontal, y las enfermedades cardiovasculares (Allam *et al.*, 2013).

Fumar disminuye la IgA salival, la IgG y reduce específicamente la IgG2, el cual es un anticuerpo importante contra bacterias periodontopatógenas gram negativas, como por ejemplo, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Malhotra *et al.*; Ojima & Hanioka).

Esta evidencia apoya la disminución de la capacidad proliferativa de las células T dependientes de respuestas de anticuerpos que afectan la función de las células B y la generación de anticuerpos en presencia del tabaquismo (Ojima & Hanioka; Gautam *et al.*).

Entre varias citocinas, los niveles de interleuquina (IL)-1 en el fluido crevicular gingival han sido ampliamente comparados entre fumadores y no fumadores. Los fumadores presentaron concentraciones significativamente más bajas de IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  en el fluido crevicular gingival que los no fumadores. Los niveles de IL-1 $\beta$  en los sitios de hemorragia profunda fue menor en los fumadores que en los no fumadores. Los fumadores sanos presentaron mayores cantidades totales de IL-1 $\beta$  en el fluido crevicular gingival que los no fumadores. Las concentraciones séricas de IL-1 $\beta$  en pacientes con periodontitis agresiva sin tratar mostraron una correlación positiva con el consumo de tabaco (Ojima & Hanioka).

Otros ILs, tales como IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) también han sido investigados. Se ha demostrado que la estimulación de lipopolisacáridos del *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipo b induce la liberación de IL-4, IL-5 e IL-6 (Makino *et al.*). La cantidad total de IL-4 es menor en los fumadores que en los no fumadores. Los fumadores con periodontitis de aparición temprana mostraron niveles más bajos de IL-4 que los no fumadores. La cantidad total de IL-10 en el fluido crevicular gingival en los sitios de la enfermedad fue significativamente menor en los fumadores que en los no fumadores. Sin embargo, los niveles de IL-6 e IL-8 en el fluido crevicular gingival fueron mayores en fumadores que en los no fumadores (Ojima & Hanioka). IL-6 tiene la capacidad de inducir la resorción ósea. Los lipopolisacáridos de la bacteria *A. actinomycetemcomitans* induce la liberación de IL-6 probablemente a partir de los macrófagos. La nicotina induce la liberación de IL-6 tal vez de células diferentes posiblemente de las células del epitelio gingival (Makino *et al.*). Existe la posibilidad de que la producción de TNF- $\alpha$  sea inhibida mediante la liberación de IL-6 (Makino *et al.*). Makino *et al.* mencionan que el nivel significativamente menor de TNF- $\alpha$  en los fumadores con la estimulación de lipopolisacáridos de *A. actinomycetemcomitans* puede haber sido debido a la liberación de IL-6 inducida por la nicotina. Sin embargo, Ojima & Hanioka observaron que los fumadores presentaron un nivel significativamente más alto de TNF- $\alpha$  que los no fumadores.



Los estudios han indicado que la Acetilcolinesterasa (AChE) puede ser crucial para los diversos tipos de apoptosis y que aumenta con el tabaquismo agravando la enfermedad periodontal (Wang *et al.*, 2009). Bajo diversas dosis de nicotina, se observa una disminución de la proteína anti-apoptónica Bcl-2, pero un aumento en los niveles de p53 y troceados de proteína caspasa-3, se detectó en una manera de dosis dependiente en el ligamento periodontal, lo que podemos sugerir que la nicotina induce la apoptosis en las células del ligamento periodontal (Kim *et al.*, 2012b).

La nicotina aumenta la producción de IL-8 en células epiteliales gingivales a través de la fosforilación de Quinasa Regulada Extracelular seguido de la señalización de Ca<sup>2+</sup> después de la activación de los Receptores Nicotínicos de la Acetilcolina (nAChR) (Kashiwagi *et al.*, 2012).

IL-8 puede atraer y activar los neutrófilos (Ojima & Hanioka). Esta interleuquina está expresada constantemente en la salud periodontal, participa en el reclutamiento de neutrófilos a los tejidos gingivales adyacentes a la fisura periodontal y en el fluido crevicular gingival. IL-8 es fuertemente regulado y se correlaciona con la actividad de la enfermedad periodontal (Kebuschull *et al.*). Las células epiteliales gingivales juegan un papel crítico en orquestar la respuesta inmune innata del tejido periodontal (Mahanonda *et al.*, 2009). La IL-8 se expresa en el epitelio del saco periodontal tanto en la salud como en la enfermedad periodontal a fin de mantener una continua migración de neutrófilos en el surco a través de la interacción con receptores de los neutrófilos. Por lo tanto, en situaciones de salud gingival o infección periodontal los productos metabólicos microbianos estimulan a las células del epitelio de unión y del surco para liberar IL-8 y atraer un flujo constante de neutrófilos (Kebuschull *et al.*).

Otros factores inmunes alterados son los TLR (Tool-like Receptors). Estos son una familia de al menos 13 proteínas que funcionan como los principales mediadores de la inmunidad innata, en respuesta a diversos productos microbianos y productos endógenos inducidos

por la lesión. El TLR-4 es específico para LPS bacterianos mientras TLR-2 es específico para lipopéptidos bacterianos. Se ha demostrado que la TLR-4 está aumentada en el sujeto fumador portador de periodontitis. Una explicación alternativa para el aumento de los niveles de TLR-4 en los fumadores podría ser que podría ser el resultado de una estimulación por los componentes exógenos del humo del cigarrillo (Fatemi *et al.*, 2013).

## CONCLUSIÓN

El tabaquismo influye directamente en el tejido periodontal e indirectamente sobre la flora bacteriana periodontopatógena.

El consumo de tabaco afecta al medio ambiente oral, los tejidos gingivales, la vascularización, la respuesta inflamatoria, la respuesta inmune, el potencial de homeostasis y la curación de los tejidos conectivos periodontales.

Los cambios en formaciones vasculares y funciones en la microcirculación del tejido periodontal producto del tabaquismo influyen en la respuesta inmune y en la reacción inflamatoria de la encía.

Los fumadores muestran una disminución en varias citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y algunos reguladores de las células T, disminución y alteración en la acción de los neutrófilos, lo que refleja los efectos inmunosupresores del tabaquismo y que puede contribuir a una mayor susceptibilidad a la periodontitis.

La prevención del tabaquismo debe ser incluida en la educación dental como medida de salud pública mediante la promoción, asesoría y facilitación de programas de ayuda para los pacientes.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no manifiestan que exista algún conflicto de interés en este trabajo.

**CID, C. F. & SOTO, N. B.** Effects of smoking on the microbiota and periodontal tissue: Literature review. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 3(2):855-862, 2016.

**SUMMARY:** Periodontitis is a chronic local inflammatory disease of tissue supporting the teeth that leads to progressive loss of periodontal ligament and alveolar bone. Smoking is a known risk factor for many diseases and increasing evidence suggests that smoking negatively affects periodontal health. Cigarette smoking increased periodontal pathogenic bacterial flora, increasing their pathogenicity and alterations in the periodontal tissue, however the effect of smoking is not directly to these bacteria. Nicotine causes a decreased blood flow and decreased capillary hindering the immune response against pathogenic bacteria. In addition, the immune system is suppressed, so the action of leukocytes is poorly effective against periodontal disease. In conclusion, smoking, mainly nicotine, affects the gingival blood flow, cytokine production, the neutrophil function, replacement of connective tissue and because of these factors, increases the number of periodontal pathogenic bacteria which negatively affects the periodontal tissue.

**KEY WORDS: Tobacco habit; Smoking; Nicotine; Periodontal disease.**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allam, E.; Delacruz, K.; Ghoneima, A.; Sun, J. & Windsor, L.J. Effects of tobacco on cytokine expression from human endothelial cells. *Oral Dis.*, 19:660-5, 2013.
- Al-Shibani, N. K.; Labban N. Y.; Kowolik, M. J.; Ruby J. D. & Windsor, L. J. Responses of human neutrophils to nicotine and/or *Porphyromonas gingivalis*. *J. Periodontol.* 82(10):1504-8, 2011.
- Baek, O.; Zhu, W.; Kim, H. C. & Lee, S. W. Effects of nicotine on the growth and protein expression of *Porphyromonas gingivalis*. *J. Microbiol.*, 50(1):143-8, 2012.
- Cogo, K.; Calvi, B. M.; Mariano, F. S.; Franco, G. C.; Goncalves, RB. & Groppo, FC. The effect of nicotine and cotinine on *Porphyromonas gingivalis* colonization of epithelial cells. *Arch. Oral Biol.*, 54(11):1061-7, 2009.
- Fatemi, K.; Radvar, M.; Rezaee, A.; Rafatpanah, H.; Azangoo, H.; Dadpour, Y. & Radvar, N. Comparison of relative TLR-2 and TLR-4 expression level of disease and healthy gingival tissue of smoking and non-smoking patients and periodontally healthy control patients. *Aust. Dent. J.*, 58:315-20, 2013.
- Gautam, D. K.; Jindal, V.; Gupta, S. C.; Tuli, A.; Kotwal, B. & Thakur, R. Effect of cigarette smoking on the periodontal health status: A comparative, cross sectional study. *J. Indian Soc. Periodontol.*, 15(4):383-7, 2011.
- Hayman, L.; Steffen, M. J.; Steven, J.; Badger, E.; Tempro, P.; Fuller, B.; McGuire, A.; Al-Sabbagh, M.; Thomas, M. V. & Ebersole, J. L. Smoking and periodontal disease: discrimination of antibody responses to pathogenesis and commensal oral bacteria. *J. Translational Immunol.*, 164:118-26, 2011.
- Joshi, V; Matthews, C.; Aspiras, M.; de Jager, M.; Ward, M. & Kumar P. Smoking decreases structural and functional resilience in the subgingival ecosystem. *J. Clin. Periodontol.*, 41:1037-47, 2014.
- Kashiwagi, Y.; Yanagita, M.; Kojima, Y.; Shimabukuro, Y. & Murakami, S. Nicotine up-regulates IL-8 expression in human gingival epithelial cells following stimulation with IL-1 $\beta$  or *P. gingivalis* lipopolysaccharide via nicotinic acetylcholine receptor signaling. *Arch. Oral Biol.*, 57(5):483-90, 2012.
- Kebschull, M.; Demmer, R.; Behle, J. H.; Pollreis, A.; Heidemann, J.; Belusko, P. B.; Celenti, R.; Pavlidis, P. & Papapanou, P. N. Granulocyte chemotactic protein 2 (GCP-2/CXCL6) complements interleukin 8 in periodontal disease. *J. Periodontal. Res.*, 44(4):465-71, 2009.
- Kim, Y. S.; Shin, S. I.; Chung, J. H.; Herr, Y.; Bae, W. J. & Kim, E. C. Nicotine and lipopolysaccharide stimulate the production of MMPs and prostaglandin E(2) by hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  up-regulation in human periodontal ligament cells. *J. Periodontal. Res.*, 47(6):719-28, 2012a.
- Kim, S. Y.; Kang, K. L.; Lee J. C. & Heo, J. S. Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  and  $\beta 4$  subunits contribute nicotine-induced apoptosis in periodontal ligament stem cells. *Mol. Cells*, 33(4):343-50, 2012b.

- Kubota, M.; Tanno-Nakanishi, M.; Yamada, S.; Okuda, K. & Ishihara, K. Effect of smoking on subgingival microflora of patients with periodontitis in Japan. *BMC Oral Health*, 11:1, 2011.
- Kumar, P. S.; Matthews, C.R.; Joshi, V.; de Jager, M. & Aspiras, M. Tobacco smoking affects bacterial acquisition and colonization in oral biofilms. *Infect. Immun.*, 79:4730-8, 2011.
- Mahanonda, R.; Sa-Ard-Iam, N.; Eksomtramate, M.; Rerkyen, P.; Phairat, B.; Schaecher, K. E.; Fukuda M. M. & Pichyangkul, S. Cigarette smoke extract modulates human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human gingival epithelial cells. *J. Periodontol. Res.*, 44(4):557-64, 2009.
- Makino, A.; Yamada, S.; Okuda, K. & Kato, T. Nicotine involved in periodontal disease through influence on cytokine levels. *FEMS. Immunol. Med. Microbiol.*, 52:281-6, 2008.
- Malhotra, R.; Kapoor, A.; Grover, V. & Kaushal, S. Nicotine and periodontal tissues. *J. Indian Soc. Periodontol.*, 14(1):72-9, 2010.
- Ojima, M. & Hanioka T. Destructive effects of smoking on molecular and genetic factors of periodontal disease. *Tob. Induc. Dis.* 2010; 8(1):4, 2010.
- Sreedevi, M.; Ramesh, A. & Dwarakanath, C. Periodontal Status in Smokers and Nonsmokers: A Clinical, Microbiological, and Histopathological Study. *Int. J. Dent.*, 2012:571590, 2012.
- Srinivas, M.; Chethana, K. C.; Padma, R.; Suragimath, G.; Anil, M.; Pai, B. S. & Walvekar, A. A study to assess and compare the peripheral blood neutrophil chemotaxis in smokers and non smokers with healthy periodontium, gingivitis, and chronic periodontitis. *J. Indian Soc. Periodontol.*, 16(1):54-8, 2012.
- Wang, Y.; Ge, X.; Xu, X. F. & Wang, X. J. Acetylcholinesterase inhibitor is a potentially useful therapeutic agent for nicotine-induced periodontal disease. *Med. Hypotheses*, 73(4):604-5, 2009.
- Zhang, W.; Fang, M.; Song, F. & Windsor, L. J. Effects of cigarette smoke condensate and nicotine on human gingival fibroblast-mediated collagen degradation. *J. Periodontol.*, 82(7):1071-9, 2011.

Dirección para Correspondencia:  
Felipe Alejandro Cid Cisternas  
Los Camperos #1735  
Región de la Araucanía  
Temuco  
CHILE

Teléfono: +569 81341434

Email: f.cid.cisternas@gmail.com

Recibido : 24-05-2016

Aceptado: 24-06-2016