
Revisión de los efectos del consumo de alcohol sobre la salud periodontal

Fernández Solari J^{1,2}, Mohn CE^{1,2}, Elverdin Jc¹

¹Cátedra de Fisiología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

²CONICET, Argentina.

Recibido: 11 / 05 / 2017

Aceptado: 19 / 07 / 2017

RESUMEN

La periodontitis es una enfermedad infecciosa caracterizada por la formación de bolsas periodontales que alojan microorganismos patógenos y por la inflamación de los tejidos de soporte dentario, ambas condiciones suman sus efectos nocivos provocando resorción ósea alveolar y deterioro del resto de los tejidos periodontales. La enfermedad se inicia por acumulación de placa bacteriana, pero su patogénesis progresa asociada a la respuesta inmune/inflamatoria del huésped que incrementa el deterioro de los tejidos periodontales.

El alcohol es la sustancia de abuso de mayor consumo en todo el mundo. La literatura presenta numerosos estudios de correlación entre consumo de alcohol y desarrollo de enfermedades orales en seres humanos, aunque algunos autores han reportado efectos benéficos del consumo moderado de determinados tipos de alcohol.

En este trabajo, luego de una revisión exhaustiva de la literatura, se concluye que el consumo abusivo de alcohol daña los tejidos periodontales y aumenta la predisposición de desarrollar periodontitis. Para finalizar, se describen los principales mecanismos que podrían estar implicados.

Palabras clave: consumo de alcohol, periodontitis, pérdida ósea, inflamación

ABSTRACT

Periodontitis is an infectious disease characterized by the formation of periodontal pockets that harbor pathogenic microorganisms and by the inflammation of dental support tissues, both of which add their harmful effects causing alveolar bone resorption and deterioration of the rest of the periodontal tissues. The disease was initiated by the accumulation of bacterial plaque, but its pathogenesis progresses associated with the immune / inflammatory response of the host that increases the deterioration of the periodontal tissues.

Alcohol is the most commonly abused substance in the world. The literature presents numerous studies of the correlation between alcohol consumption and development of oral diseases in humans, although some authors have reported beneficial effects of moderate consumption of certain types of alcohol. In this paper, after an exhaustive review of the literature, it is concluded that the abusive consumption of alcohol damages the periodontal tissues and increases the predisposition to develop periodontitis. Finally, the main mechanisms that could be involved were described.

Keywords: alcohol consumption, periodontitis, bone loss, inflammation

INTRODUCCION

El periodonto está conformado por tejidos especializados que rodean y sostienen las piezas dentarias. Se lo suele dividir en periodonto de protección, que comprende la encía y la unión dentinogingival y el periodonto de inserción, que es el sostén de los dientes y está constituido por el cemento radicular, el ligamento periodontal y el hueso alveolar. La enfermedad periodontal, también llamada periodontitis, es una enfermedad infecciosa desencadenada por el biofilm dental subgingival bacteriano que se caracteriza por la inflamación de los tejidos de protección y soporte dentario y por la formación de bolsas periodontales,

lo que da como resultado el deterioro de los tejidos periodontales, incluyendo la reabsorción ósea alveolar (Taubman et al., 2005). Si bien las bacterias comienzan a provocar gingivitis debido a la liberación de sustancias dañinas para las células circundantes, tales como enzimas hidrolíticas y toxinas, la patogénesis de la enfermedad periodontal también involucra a la respuesta inmune del huésped, que induce efectos deletéreos desencadenados por los mediadores de la inflamación (Van Dyke y Serhan, 2003). Las infecciones periodontales se consideran infecciones bacterianas mixtas, que son causadas principalmente por

bacterias anaerobias gram negativas. Mencionar las principales bacterias implicadas en la génesis de la periodontitis no es sencillo, ya que la bibliografía existente sobre el tema muestra ciertas contradicciones. Sin embargo, existe consenso en la identificación de los microorganismos con potencial periodontopatogénico, a los que muchos autores denominan "posibles patógenos periodontales". La mayoría de los trabajos presentes en la literatura incluyen a *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Prevotella intermedia* en el grupo de patógenos periodontales más importantes, a los que pueden sumarse *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus* y especies de *Capnocytophaga*. (Nakagawa et al., 1990, Kamma et al., 1995) Sin embargo, también existen otras especies con una asociación más moderada a la enfermedad (Tabla 1).

El alcohol no es un nutriente esencial, sin embargo, las bebidas alcohólicas son consumidas por un alto porcentaje de la población mundial. De hecho, el alcohol es la sustancia de abuso más comúnmente consumida en todo el globo. Se sabe que su consumo en exceso produce efectos perjudiciales en el cerebro, el hígado, los músculos y los huesos (Maurel et al., 2012). Si bien la mayoría de los trabajos publicados reportan alteraciones en la salud bucal de alcohólicos crónicos, también existen otros que mencionan los efectos benéficos del consumo moderado de determinados tipos de alcohol. La literatura muestra resultados contradictorios al respecto, variando según los diferentes patrones de consumo de bebidas alcohólicas y del tipo de estudios realizados (Tabla 2). En la presente revisión, se discuten los efectos del consumo de alcohol sobre la salud periodontal, sobre la base de informes de la literatura, tanto en humanos como en modelos experimentales, considerando las características de los patrones de consumo (dosis, frecuencia, tipo de bebida, etc.), ya que allí puede estar la clave de las diferencias observadas.

El consumo de alcohol, de leve a pesado

El consumo de alcohol implica una amplia gama de comportamientos, desde pasatiempos sociales y culturales hasta el alcoholismo crónico perjudicial. Hay dificultades para definir lo que es consumo leve, moderado y pesado de alcohol, ya que existen varias definiciones de consumo de alcohol en la literatura. Ganry et al. (2000), definen como leve a un consumo de 1 a 10 gr de etanol por día en los seres humanos; consumo moderado, de 11 a 30 gr de etanol por día; y consumo pesado a más de 30 gr de etanol por día. Mientras tanto, González-Calvin et al. (1999), han definido como consumidores moderados, a quienes consumen de 60 a 100 g de etanol por día. Según la Organización Mundial de la Salud los bebedores moderados son hombres que beben 21 unidades de alcohol (1 unidad = 10 g) por semana. Para las mujeres, este número es de 14 unidades por semana. Para darse una idea del volumen de alcohol que debe consumirse regularmente para ubicarse en cada grupo, un vaso de vino tinto de 90 ml equivale a 1,7 unidades de alcohol, uno de cerveza a 1,1 unidades, mientras que una medida de bebidas destiladas como vodka y whisky tiene 2,0 unidades de alcohol, aproximadamente (Horneker et al., 2003).

Hallazgos generales

El alcoholismo es definido como el consumo compulsivo y descontrolado de bebidas alcohólicas, usualmente en detrimento de la salud, las relaciones personales y la posición social del bebedor. Además, el abuso crónico de alcohol se ha asociado con el incremento de susceptibilidad a las infecciones (Adams y Jordan, 1984; Szabo y Mandrekar, 2009). Estudios realizados en los años 80 con consumidores de alcohol, mostraron una mayor prevalencia y severidad de la enfermedad periodontal entre los pacientes con cirrosis (Movin, 1981), pero lo atribuyeron a una mala higiene bucal. Otros estudios reportaron peores condiciones periodontales en pacientes

Ampliamente asociadas	Moderadamente asociadas
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Prevotella nigrescens</i>
<i>Bacteroides forsythus</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
<i>Treponema denticola</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Eubacterium spp.</i>
<i>Capnocytophaga spp</i>	

Tabla 1. Microorganismos con potencial periodontopatogénico. Fuente: Nakagawa et al., 1990, Kamma et al., 1995

Estudios en humanos	
Efectos nocivos del consumo de alcohol	
El alcohol aumenta la prevalencia y la gravedad de la enfermedad periodontal entre los pacientes con cirrosis, pero esto se atribuye a la mala higiene oral.	Movin, 1981
Se observa deterioro de las condiciones periodontales en pacientes alcohólicos con y sin cirrosis	Novacek et al., 1995
Una mayor frecuencia en el consumo de alcohol aumenta el daño periodontal en mujeres y hombres finlandeses (estudio transversal)	Sakki et al., 1995
Los bebedores tienen 1,86 veces más probabilidades de tener periodontitis que los no bebedores (estudio de casos y controles en China)	Pan et al., 1998
El consumo de alcohol puede ser un factor de riesgo para los problemas periodontales, pero debido a la mala higiene bucal	Hornecker et al., 2003
El consumo de alcohol puede ser un factor de riesgo independiente para la periodontitis (estudio longitudinal)	Pitiphat et al., 2003
El alcohol afecta negativamente la enfermedad periodontal de una manera dependiente de la dosis (estudio transversal)	Tezal et al., 2004
15 gr de alcohol al día aumentan la tasa de progresión de la enfermedad periodontal	Shimazaki et al., 2005
El consumo de alcohol puede estar asociado con un aumento de la gravedad de la pérdida de inserción clínica de forma dependiente de la dosis	Nishida et al. 2004, Okamoto et al. 2006
El consumo de alcohol puede considerarse un factor de riesgo para la periodontitis (11 estudios de observación transversales y 5 de observación longitudinal)	Amaral et al., 2009
Los bebedores pesados daneses tienen mayores probabilidades de tener periodontitis en comparación con los bebedores ligeros	Hach et al., 2015
Efectos benéficos del consumo de alcohol	
El consumo leve a moderado de alcohol produce efectos beneficiosos sobre el estado periodontal	Lieberman et al., 2011
El consumo de alcohol, particularmente de vino, produce efectos beneficiosos sobre la salud periodontal, mostrando una asociación inversa con la pérdida de inserción en los hombres	Kongstad et al. 2008
El consumo moderado de vino puede tener un efecto beneficioso sobre la salud periodontal en varones pero no en mujeres de Brasil	Susin et al., 2014
Estudios en animales de experimentación	
Efectos nocivos del consumo de alcohol	
El consumo de etanol al 20% durante 8 semanas aumentó significativamente la pérdida ósea en ratas sometidas a periodontitis experimental inducida por ligadura pero no alteró la pérdida ósea en ratas sin ligadura	Souza et al., 2009
El consumo de etanol a corto plazo (2 g / kg, dos veces al día, durante 12 días) es suficiente para aumentar el proceso inflamatorio en el tejido gingival, pero no produce un efecto aditivo sobre la pérdida ósea producida por periodontitis inducida por ligadura	Dantas et al, 2012
El consumo de etanol al 20% durante 4 meses induce pérdida de hueso alveolar medida por análisis histomorfométrico y altera el estado de los marcadores inflamatorios asociados con la enfermedad periodontal	Surkin et al., 2014
La bebida brasileña cachaca durante 100 días induce pérdida de hueso alveolar y reduce la densidad ósea alveolar en ratas peripuberes sometidas o no a periodontitis inducida por ligadura	Bastos et al. 2014
La exposición crónica a altas dosis de alcohol desde la adolescencia hasta la edad adulta puede inducir pérdida de hueso alveolar en ratas, sin evidencia de infección periodontal	Bannach et al., 2015
Efectos benéficos del consumo de alcohol	
La ingesta de bajas concentraciones de alcohol (5%) evita la pérdida espontánea de hueso alveolar en ratas pero no afecta la pérdida ósea inducida por la ligadura de primeros molares	Lieberman et al., 2011
El consumo de alcohol tiene efectos beneficiosos sobre la salud periodontal de ratas estresadas	Porto et al., 2012

Tabla 2. Efectos nocivos y beneficiosos del consumo de alcohol en humanos y en animales de experimentación, reportados en la literatura.

alcohólicos con y sin cirrosis en comparación con sujetos sanos (Novacek et al., 1995). Estudios más recientes indican una asociación epidemiológica entre el consumo de alcohol y la enfermedad periodontal. Un estudio transversal de 13.198 individuos sugiere que el consumo de alcohol está asociado de forma dosis dependiente con el grado de pérdida de inserción clínica (Tezal et al., 2004). Conclusiones similares fueron reportadas por otros autores (Pichphat et al., 2003, Shimazaki et al., 2005, Okamoto et al., 2006). Un estudio longitudinal que incluyó a 39.461 individuos de 40 a 75 años de edad, también concluyó que el consumo de alcohol puede ser un factor de riesgo para la enfermedad periodontal (Pitiphat et al., 2003).

En estadística, el odds ratio (OR) se utiliza para cuantificar cuán fuertemente la propiedad A está asociada con la propiedad B en una población dada. Si el OR es mayor que 1, se considera que hay asociación significativa

entre A y B. Además, a mayor valor de OR, mayor grado de asociación. Un estudio transversal de 780 hombres y mujeres finlandeses en el que se evaluaron los efectos de consumir alcohol (A) sobre el daño periodontal consecuente (B), mostró un OR de 1,76 entre los participantes que bebieron menos de 7 bebidas por 2 semanas y 2,52, entre los que bebieron más de 7 bebidas por 2 semanas en comparación con los no bebedores, controlando los hábitos alimenticios, hábitos de fumar y frecuencia de cepillado (Sakki et al., 1995). En un estudio realizado en China, los bebedores fueron 1,86 veces más propensos a padecer periodontitis que los no bebedores (Pan et al., 1998). En el mismo estudio, el consumo de alcohol de más de 5 bebidas a la semana se asoció con el aumento de la pérdida de inserción clínica, con un OR de 1,36. El OR fue modestamente más fuerte (1,44) cuando se usaron 10 dosis por semana. En el mismo estudio, la ingesta

de vino, cerveza o licor tuvo asociaciones similares con el riesgo de periodontitis.

Un estudio realizado en el 2003 con participantes daneses de 65 años o más, demostró que los bebedores pesados tienen un OR mayor para tener periodontitis en comparación con los bebedores leves (Hach et al., 2015). También, concluyeron que el consumo temprano de alcohol puede aumentar las probabilidades de tener periodontitis 20 años después.

Tezal et al. (2001) realizaron un estudio transversal para evaluar el efecto del consumo de diferentes bebidas alcohólicas (vino, cerveza y licor) sobre la gravedad de la enfermedad periodontal. Su conclusión fue que los efectos sobre los tejidos periodontales no cambian dependiendo del tipo de bebida ingerida. Por su parte, Pitiphat et al (2003) reportaron que existe una tendencia a la asociación entre la ingesta de vino tinto y la periodontitis auto-reportada, pero sus resultados no fueron estadísticamente significativos. Por el contrario, Kongstad et al. (2008), en un estudio realizado con hombres, informaron que el consumo de vino muestra una asociación inversa con la pérdida de inserción clínica. Resultados similares fueron obtenidos por Liberman et al., (2011) en un estudio realizado en Brasil, donde la asociación resultó ser significativa solo en hombres. Susin et al. (2016), también reportaron efectos benéficos del consumo moderado de vino sobre la salud periodontal (Tabla 2).

Resultados de otros estudios clínicos sugieren que el alcohol parece afectar más severamente las encías, seguido por el ligamento periodontal y el hueso alveolar, y que el efecto del alcohol sobre la enfermedad periodontal puede depender de la dosis, la frecuencia y el tiempo de consumo (Tezal et al., 2004). Shimazaki et al. (2005), también demostraron que los individuos que consumen más de 15 gr de alcohol al día tiene un aumento significativo en la tasa de progresión de la enfermedad periodontal y un mayor infiltrado inflamatorio, además de un mayor número de bolsas periodontales en comparación con aquellos que no consumen alcohol. Sin embargo, otros estudios sugieren que el mayor riesgo de desarrollo de problemas periodontales en alcohólicos estaría asociado a la mala higiene bucal de los consumidores (Hornecker et al., 2003). En resumen, la mayoría de los estudios transversales y longitudinales en seres humanos presentes en la literatura sugieren que el consumo prolongado de alcohol constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la periodontitis, especialmente en aquellos individuos con mayor predisposición a problemas periodontales. Sin embargo, no debe dejar de mencionarse que existen trabajos que reportan que el consumo leve o moderado de alcohol, especialmente de vino, produce efectos benéficos sobre el estado periodontal

Mecanismos implicados en la enfermedad periodontal

Las bacterias acumuladas en los tejidos periodontales pueden inducir gingivitis, liberando enzimas

destruccionas y lipopolisacáridos (LPS). El LPS estimula la producción de citoquinas y mediadores inflamatorios que a su vez promueven la liberación de metaloproteinasas de matriz procedentes de los tejidos del huésped, que son destructivas para la matriz extracelular y para el hueso alveolar (Birkedal-Hansen, 1993). Además, se sabe que las citoquinas interleuquina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) son moléculas clave en el desarrollo de periodontitis, ya que favorecen la entrada de células inflamatorias en los sitios de infección, promoviendo la resorción ósea y estimulando la liberación de eicosanoides, especialmente la prostaglandina E2 (PGE2), producidos principalmente por monocitos y fibroblastos (Tatakis, 1993, Rink y Kirchner, 1996). Se ha encontrado una elevada concentración de PGE2 en el fluido crevicular gingival de los pacientes con periodontitis (Preshaw y Heasman, 2002) y en el tejido periodontal después de la estimulación experimental con IL-1 (Matejka et al., 1997). Además, la PGE2 se considera un potente estimulador de la resorción ósea que se asocia a la pérdida de tejido de fijación periodontal (Offenbacher et al., 1993). El óxido nítrico (NO) derivado de NO sintasa inducible (NOSi) también desempeña un papel importante en la defensa del huésped, así como en lesiones tisulares inducidas por inflamación (Lappin et al., 2000). Varios informes han demostrado que altos niveles de NO promueven la maduración de los osteoclastos y favorecen la resorción ósea inducida por citoquinas (Brandt et al., 1995).

El equilibrio entre la resorción ósea por osteoclastos y la formación ósea por osteoblastos determina el nivel de masa ósea. La pérdida ósea periodontal aparece debido a un desequilibrio que favorece la resorción. El ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL), su receptor RANK y la osteoprotegerina (OPG) son moléculas clave en la regulación de la diferenciación, reclutamiento y funcionamiento de los osteoclastos (Udagawa et al., 1999; Suda et al., 1999). RANKL es esencial para la diferenciación completa de las células precursoras de osteoclastos (Lacey et al., 1998) y juega un papel crítico en la resorción ósea periodontal (Nagasawa et al., 2007). Un estudio realizado en cultivos de precursores de osteoclastos concluyó que el TNF α aumenta potentemente la proliferación/diferenciación de osteoclastos en presencia de RANKL (Gradaigh et al., 2004). La actividad resorptiva de los osteoclastos estimulados por TNF α en ausencia de RANKL depende de manera crítica de la IL-1, que se expresa principalmente mediante la interacción linfocito-monocito/macrófago. Además, se demostró que IL-1 y LPS estimulan la osteoclastogénesis a través de dos eventos paralelos: el incremento de la expresión de RANKL y la supresión de la expresión de OPG, que está mediada por un aumento en la producción de PGE2 (Suda et al., 2004).

Mecanismos propuestos para los efectos del alcohol sobre la pérdida ósea alveolar

Se han planteado diferentes hipótesis acerca de los mecanismos biológicos que podrían explicar los efectos

del alcohol sobre los tejidos periodontales (Pitiphat et al., 2003; Tezal et al., 2001). Aunque existe consenso científico en que estos efectos pueden clasificarse en directos e indirectos, aún no han sido dilucidadas las vías que provocan los cambios histológicos en el periodonto observados en respuesta al consumo crónico de alcohol.

Los abusadores de alcohol a menudo exhiben elevados niveles circulantes de citoquinas pro-inflamatorias tales como TNF α , IL-1 e IL-6, que a su vez son activadores de la osteoclastogénesis que conduce a la resorción ósea (McClain et al., 1993). Por lo tanto, el alcoholismo puede alterar el metabolismo óseo alveolar, al menos parcialmente, debido al aumento sistémico de estos mediadores inflamatorios.

El estrés oxidativo inducido por el alcohol, como resultado del aumento de la actividad de la enzima NADPH-oxidasa en las células óseas, da como resultado una señalización RANKL-RANK más efectiva, que favorece el aumento de la osteoclastogénesis (Ronis et al., 2011). En este sentido, muchos trabajos de la literatura indican que el consumo de alcohol promueve un desequilibrio entre la formación y la resorción ósea, favoreciendo la segunda, alterando así los mecanismos de remodelación que conducen a la disminución de la masa ósea (Trevisiol et al., 2007). Además, se informó que el etanol estimula la reabsorción ósea in vitro (Cheung et al., 1985, Farley et al., 1985), suprime el recambio óseo, induce osteoporosis secundaria (Maurel et al., 2012) y tiene un efecto tóxico directo sobre los tejidos periodontales (Turner et al., 2001, Pepersack et al., 1992). También se informó que el consumo excesivo de etanol estimula la producción de TNF α e IL-6 por parte de los monocitos en el surco gingival, estando estas citoquinas directamente implicadas en la degradación del tejido periodontal (Offenbacher, 1996).

El consumo excesivo y constante de alcohol también puede afectar la respuesta del huésped a infecciones causadas por bacterias, aumentando su vulnerabilidad. Se cree que este efecto es a través del deterioro de las funciones de los neutrófilos, los macrófagos y las células T (Amaral et al., 2009). Además, varios autores han asociado la alteración de la fagocitosis de los neutrófilos con la enfermedad periodontal (Hart et al., 1994; Van Dyke y Vaikuntam, 1994). Coincidentemente, se informó que el consumo de alcohol afecta la función de los neutrófilos, contribuyendo al crecimiento excesivo bacteriano y al aumento de la penetración bacteriana que puede conducir a la inflamación periodontal (Szabo & Mandrekar, 2009). Adicionalmente, el alcohol tiene un efecto tóxico directo sobre el periodonto y otros tejidos de la orofaringe, así como sobre el hígado, donde interfiere con el metabolismo proteico (Maier et al., 1994; Ogden et al., 1999). Por lo tanto, todos estos efectos deletéreos del alcohol, si se analizan concomitantemente, podrían explicar la implicación de su consumo en el desarrollo o aumento de las lesiones periodontales.

Estudios recientes han mencionado nuevos mecanismos por los cuales el alcohol altera la remodelación ósea,

incluyendo la apoptosis de osteocitos, el estrés oxidativo y la modulación de la vía de señalización de proteínas Wnt. También se informó la incidencia de otros parámetros alterados por el consumo de alcohol sobre el desbalance del metabolismo óseo tales como la reducción de la masa grasa total, el aumento del contenido de lípidos en la médula ósea y la hipoleptinemia, (Maurel et al., 2012). Un estudio realizado en ratas sometidas a un consumo crónico de alcohol intenso (35% v/v) demostró que la pérdida ósea inducida por alcohol está asociada con la apoptosis osteocitaria y a la acumulación de lípidos en el tejido óseo (Maurel et al., 2012). En cuanto al estrés oxidativo, el consumo crónico de etanol conduce a la generación de cantidades en exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el hígado (Das y Vasudevan, 2007), y tales condiciones aumentan los niveles sanguíneos de ROS (Barden et al., 2007). Dado que el daño oxidativo tisular inducido por ROS está implicado en la patogénesis de la enfermedad periodontal, el aumento de ROS circulantes después del consumo de etanol puede ser perjudicial para la salud periodontal (Chapple y Matthews, 2007). Con respecto a la vía de señalización de las proteínas Wnt, se sabe que está implicada en la homeostasis ósea y que es esencial para la osteogénesis normal. También se demostró que esta vía es suprimida por exposición al alcohol (Chen et al., 2013). La Figura 1 muestra un modelo hipotético para el efecto de la ingesta crónica de alcohol sobre la resorción ósea alveolar.

Nuevas perspectivas

La saliva es un fluido que juega un papel clave en la defensa local y sistémica de la cavidad bucal (Dodds et al., 2005). Las glándulas submandibulares (GSM) son las glándulas salivales que proporcionan el mayor volumen a la saliva

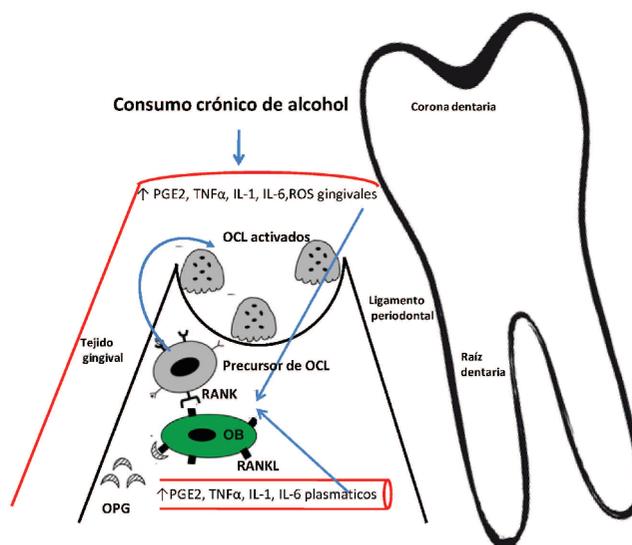


Figura 1. Modelo hipotético para el efecto de la ingesta crónica de alcohol sobre la resorción ósea alveolar. El consumo de alcohol aumenta las moléculas pro-inflamatorias y las especies reactivas del oxígeno (ROS) en plasma y tejido gingival, promoviendo así la señalización RANKL-RANK entre osteoblastos (OB) y osteoclastos (OCL) para aumentar la osteoclastogénesis. OPG, osteoprotegerina.

previamente la participación de GSM en el control de la salud periodontal en ratas, implicando no sólo a los elementos inmunoprotectores de la saliva sino también a los factores de crecimiento (Vacas et al., 2008). Se ha reportado que el alcohol altera la función normal de las GSM en ratas, reduciendo el flujo salival (Prestifilippo et al., 2009; Proctor y Shori, 1995; Enberg et al., 2001). Además, resultados de nuestro laboratorio mostraron que la administración de etanol (2g/kg por sonda gástrica) dos veces al día durante dos semanas, disminuyó significativamente el flujo salival de las GSM en ratas, conjuntamente con el aumento de la actividad de la enzima NOSi en dichas glándulas. Las ratas que sufrieron hiposalivación también mostraron niveles aumentados de marcadores inflamatorios en el tejido gingival en comparación con los controles, tales como la actividad NOSi, IL-1 β y TNF α , pero no mostraron pérdida de hueso alveolar. Sin embargo, la misma cantidad de alcohol pero administrada durante 3 semanas, no sólo alteró los parámetros inflamatorios gingivales, sino que también produjo una pérdida significativa de hueso alveolar, lo que sugiere que los efectos del alcohol dependen del tiempo de consumo.

Nuestro grupo también demostró un aumento de los valores de PGE2 y de actividad de NOSi en la GSM de ratas alcohólicas (4 meses sometidas a etanol 20% como única fuente de bebida) en comparación con las no alcohólicas (Surkin et al., 2014). Los aumentos en los parámetros inflamatorios en la GSM se encuentran asociados a hiposalivación, que a su vez aumenta la susceptibilidad a padecer enfermedad periodontal (Amer et al., 2011). También demostramos previamente que al reducir la producción de PGE2, la función de las glándulas salivales puede restablecerse y la inflamación gingival asociada a la pérdida ósea periodontal mejora (Lomniczi et al., 2001; Ossola et al., 2012).

Creemos firmemente que existe una retroalimentación negativa entre la enfermedad periodontal y la función de las glándulas salivales. De hecho, se demostró que la periodontitis induce hiposalivación, mientras que la falta de saliva aumenta la susceptibilidad a la periodontitis y aumenta su progresión cuando la enfermedad está instalada. Sobre la base de todas estas nuevas ideas, estamos en condiciones de mencionar que otra vía alternativa por la cual el consumo de alcohol contribuye al desarrollo de periodontitis es a través de la inducción de hiposalivación, alterando el funcionamiento de las glándulas salivales.

Hallazgos generales en modelos experimentales

Nuestro grupo informó que el consumo de alcohol al 20% durante 4 meses como única fuente de bebida aumenta los niveles plasmáticos de TNF α , así como el contenido de PGE2 y la actividad NOSi en el tejido gingival de ratas, 3 de los principales mediadores implicados en el daño del tejido periodontal durante la enfermedad. Estos resultados podrían explicar, al menos parcialmente, la pérdida ósea alveolar y la mayor altura del ligamento periodontal, encontradas en animales sometidos al consumo crónico de alcohol, en comparación con los controles (Surkin et al., 2014). Otros autores informaron que la ingesta moderada de alcohol reduce

la producción de citoquinas proinflamatorias tales como TNF α , IL-1 e IL-6 por parte de monocitos, favoreciendo la proliferación microbiana (Szabo et al., 1996), mientras que con ingestas mayores, la producción de citoquinas aumenta (Szabo, 1999).

Souza et al. (2009) informaron que una dieta líquida diaria de etanol al 20% durante 8 semanas, como única fuente de bebida, no altera la pérdida ósea alveolar basal en ratas, pero que aumenta significativamente la pérdida ósea en ratas sometidas a periodontitis experimental inducida por ligadura de molares. Por otro lado, se informó que la ingesta crónica de alcohol de baja concentración (5%) previene la pérdida espontánea de hueso alveolar, pero no modifica la pérdida ósea periodontal inducida por ligadura (Lieberman et al., 2001). En un trabajo previo de nuestro grupo, concluimos que la administración de etanol por sonda gástrica (2 g/kg, dos veces al día) durante 12 días aumentó el proceso inflamatorio en el tejido gingival e inició los procesos de pérdida ósea, tal como lo demostraron los marcadores morfométricos; pero no fue suficiente para generar un efecto aditivo sobre la pérdida ósea inducida por ligadura de molares (Dantas et al., 2012). Estos resultados ponen de manifiesto el efecto perjudicial del consumo de alcohol para la salud periodontal, pero sugieren que existe dependencia de la dosis y del tiempo de consumo. En esta línea, Souza et al. (2009) informaron que las ratas sometidas a periodontitis inducida por ligadura de molares, que recibieron etanol al 20%, mostraron mayor pérdida ósea alveolar que las ratas que recibieron etanol al 10%, apoyando así la hipótesis de dependencia de dosis en los efectos del alcohol. Coincidiendo con estos resultados, Bastos et al. (2014) observaron que el consumo de la bebida alcohólica brasileña cachaça durante 100 días indujo pérdida ósea alveolar y redujo la densidad ósea alveolar en ratas peripúberes sometidas o no a ligaduras en los molares inferiores, en comparación con sus respectivos controles. En otro estudio, se administró etanol (6,5 g/kg/día) por sonda gástrica a ratas a partir de los 35 días de edad (prepuberes/adolescentes) y hasta los 90 días (adultas), con el fin de investigar los efectos de la exposición crónica al alcohol sobre el hueso alveolar desde la adolescencia hasta la adultez (Bannach et al., 2015). Los resultados de este estudio demostraron que el grupo que recibió alcohol tuvo mayor pérdida ósea alveolar en comparación con el grupo control, lo que sugiere que la exposición crónica a alcohol desde la adolescencia hasta la edad adulta puede inducir pérdida de hueso alveolar en ratas.

Debido a todos los informes mencionados, a priori es lógico suponer que la susceptibilidad a la enfermedad periodontal se incrementaría en los alcohólicos, sin embargo, hay estudios que sugieren que la ingesta de alcohol produce tolerancia a la producción de citoquinas inducida por LPS (Dai y Pruett, 2006). De hecho, el consumo crónico de alcohol no produjo efectos deletéreos aditivos significativos en ratas con periodontitis inducida por aplicaciones locales de LPS (Surkin et al., 2014). Además, la ingesta de etanol durante dos semanas

resultó en un deterioro sustancial en la expresión de TNF α y proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP1a y 2) inducidas por LPS en macrófagos alveolares murinos (Standiford y Danforth, 1997). Así, después de aplicaciones repetidas de LPS, el sistema inmune parece responder en menor grado en alcohólicos que en no alcohólicos. Una explicación para tal resultado podría ser el desarrollo de tolerancia a endotoxinas inducido por la ingesta de alcohol sumada a la aplicación exógena repetida de LPS.

En otro ángulo de discusión, el etanol tiene un valor energético sustancial (7,1 Kcal / g). En el bebedor intenso, el alcohol representa alrededor del 50% de la ingesta total de energía dietética. Así, el alcohol desplaza muchos nutrientes dietéticos normales resultando en desnutrición primaria. Además, la ingesta de alcohol produce malnutrición secundaria debido a la mala absorción y mala digestión consecuente (Nishida et al., 2004). En esta línea, Souza et al. (2006) demostraron que altas dosis de alcohol (30%) pueden estar asociadas con el desarrollo de desnutrición en ratas, aumentando así la pérdida de hueso periodontal causada por periodontitis.

Finalmente, Porto et al. (2012), en un trabajo realizado en ratas, después de analizar la pérdida de inserción histológica y la pérdida ósea alveolar, concluyeron que el consumo ad libitum de alcohol al 20% durante 60 días, produjo un patrón menos severo de daño periodontal en ratas con periodontitis inducida por ligadura y estresadas, que en ratas no estresadas sometidas a la misma condición. Sin embargo, el consumo de alcohol per se produjo un mayor deterioro del estado periodontal comparado con los controles negativos, similar al observado en los controles positivos (no estresados) sometidos sólo a periodontitis inducida por ligadura. Estos resultados sugieren que el consumo de alcohol podría tener efectos beneficiosos sobre la salud periodontal en individuos estresados. Sin embargo, los autores no mencionan los posibles mecanismos involucrados.

Todos estos informes en modelos experimentales no sólo sugieren que los efectos del alcohol sobre la salud periodontal dependen del tiempo, de la dosis consumida, y

de la vía de administración, sino que adicionalmente revelan su etiología multifactorial.

Reportes de efectos beneficiosos de la ingesta de alcohol

Los estudios de Tezal et al. (2001) no han revelado diferencias en los efectos de tipos de bebidas alcohólicas sobre la periodontitis. Por el contrario, Kongstad et al., (2008) informaron que un mayor consumo de algunos alcoholes, particularmente la ingesta de vino, parece mostrar una asociación inversa con la pérdida de inserción clínica. Los autores apoyaron sus resultados basados en el hecho de que el vino parece mejorar la respuesta inmune por ser protector contra la infección, debido a la presencia de compuestos fenólicos que tienen propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes (Romeo et al., 2007). Además, un estudio con adultos del sur de Brasil mostró que la salud periodontal de varones y mujeres se vio afectada de manera diferencial por el consumo de alcohol, ya que el consumo moderado de vino tuvo un efecto beneficioso en los hombres (Susin et al., 2014).

Modelo hipotético del desarrollo de Periodontitis en no-alcohólicos y alcohólicos

A partir de todos los elementos mencionados puede decirse que el consumo crónico de alcohol puede predisponer al desarrollo de la periodontitis mediante la participación de múltiples factores. Los pacientes alcohólicos crónicos muestran un mayor riesgo de desarrollar una infección grave, lo que puede deberse a una respuesta inmune alterada (Pavia et al., 2004). El alcohol también tiene un efecto tóxico sobre el hígado, induciendo un efecto negativo en los mecanismos de coagulación (Lieber, 2003; Messingham et al., 2002); las personas que se clasifican como bebedores de alcohol pesado, con frecuencia presentan trastornos nutricionales resultantes de la deficiencia de proteínas y vitaminas (Pavia et al., 2004; Lieber et al., 2003); además, el consumo de alcohol altera el metabolismo óseo favoreciendo la resorción (Hogan et al., 2001; Hefferan et al., 2003), y puede inducir hiposalivación,

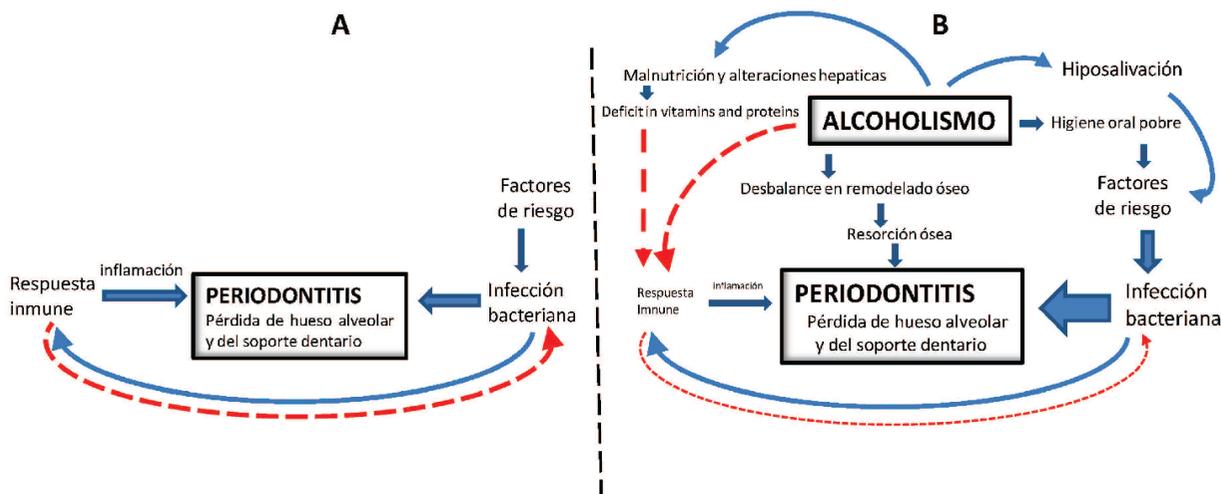


Figura 2. Modelo hipotético de desarrollo de periodontitis en: (A) no-alcohólicos y (B) alcohólicos. Flecha sólida significa efecto estimulante y flecha punteada, efecto inhibitorio. El tamaño de la palabra representa el grado de cada condición fisiopatológica.

contribuyendo al desarrollo de periodontitis (Vacas et al., 2008). En resumen, como consecuencia de los efectos tóxicos sobre el hígado, el hueso, el sistema inmunológico y la nutrición, el alcohol puede interferir con el mecanismo de respuesta inflamatoria en la enfermedad periodontal. En individuos no alcohólicos, las bacterias y la respuesta inmune desencadenada por su presencia, contribuyen en una magnitud similar a dañar estructuras periodontales, causando pérdida de hueso alveolar. Por su parte, en individuos alcohólicos, la respuesta inmune se ve atenuada por los efectos del consumo de alcohol, que incluye deficiencia de vitaminas y proteínas debido a la desnutrición y al daño hepático, reduciendo así el daño inducido por la inflamación del hueso alveolar y sus estructuras de unión. Sin embargo, el consumo crónico de alcohol induce hiposalivación, que contribuye a la pérdida ósea inducida por periodontitis, atribuida principalmente a la infección bacteriana, que aumenta más debido a la débil respuesta inmune. Por último, el consumo intenso de alcohol induce un desequilibrio en el mecanismo de remodelación ósea, aumentando la resorción ósea alveolar y disminuyendo la osteogénesis (Fig. 2).

CONCLUSIONES

Es importante mencionar que existen limitaciones metodológicas y de diseño experimental que podrían explicar los resultados contradictorios presentes en la literatura respecto al tipo y grado de asociación entre el consumo de alcohol y la salud periodontal. Algunos estudios presentan pequeñas muestras y gran variabilidad en la definición de la exposición a la dosis de alcohol, incluyendo diferentes puntos de corte para la cantidad y frecuencia del consumo (Torrunguang et al., 2005, Bouchard et al., 2006, Jansson, 2008), mientras que otros presentan definiciones menos robustas de periodontitis (Shizukuishi et al., 1998, Okamoto et al., 2006).

A pesar de las diferencias encontradas entre los informes de la literatura sobre los efectos del alcohol en la salud periodontal, estamos en condiciones de aseverar que el abuso de alcohol constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la periodontitis.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por subsidios de la Universidad de Buenos Aires y del CONICET.

BIBLIOGRAFIA

Adams HG, Jordan C. *Infections in the alcoholic*. *Med Clin North Am* 1984;68:179-200.

Amaral Cda S, Vettore MV, Leão A. *The relationship of alcohol dependence and alcohol consumption with periodontitis: a systematic review*. *J Dent* 2009;37:643-51.

Amer M, Elverdin JC, Fernández-Solari J, Medina VA,

Chiarenza AP, Vacas MI. *Reduced methacholine-induced submandibular salivary secretion in rats with experimental periodontitis*. *Arch Oral Biol* 2011;56:421-7.

Bannach SV, Teixeira FB, Fernandes LM, Ferreira RO, Santana LN, Fontes-Júnior EA, Oliveira GB, Prediger RD. *Alveolar bone loss induced by chronic ethanol consumption from adolescence to adulthood in Wistar rats*. *Indian J Experimental Biol* 2015;53:93-7.

Barden A, Zilkens RR, Croft K, Mori T, Burke V, Beilin LJ, Puddey IB. *A reduction in alcohol consumption is associated with reduced plasma F2-isoprostanes and urinary 20-HEME excretion in men*. *Free Radic Biol Med* 2007;42:1730-5.

Bastos MF, Gaag GL, Romero JR, Gabrili JJ, Marques MR, Duarte PM. *Effects of Cachaça, a typical Brazilian alcoholic beverage, on alveolar bone loss and density: a study in peripubertal rats*. *Arch Oral Biol* 2014;59:82-91.

Birkedal-Hansen H. *Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction*. *J Periodontol Res* 1993;28:500-10.

Bouchard P, Boutouyrie P, Mattout C, Bourgeois D. *Risk assessment for severe clinical attachment loss in an adult population*. *J Periodontol* 2006;77:479-89.

Brandi ML, Hukkanen M, Umeda T, Moradi-Bidbendi N, Bianchi S, Gross SS, Polak JM, MacIntyre I. *Bidirectional regulation of osteoclast function by nitric oxide synthase isoforms*. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:2954-8.

Chapple IL, Matthews JB. *The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction*. *Periodontol* 2000. 2007;43:160-232

Chen Y, Chen L, Yin Q, Gao H, Dong P, Zhang X, Kang J. *Reciprocal interferences of TNF- α and Wnt1/ β -catenin signaling axes shift bone marrow-derived stem cells towards osteoblast lineage after ethanol exposure*. *Cell Physiol Biochem* 2013;32:755-65.

Cheung RC, Gray C, Boyde A, Jones SJ. *Effects of ethanol on bone cells in vitro resulting in increased resorption*. *Bone* 1985;16:143-7.

Dai Q, Pruett S. *Different effects of acute and chronic ethanol on LPS induced cytokine production and TLR4 receptor behavior in mouse peritoneal macrophages*. *J Immunotoxicol* 2006;3:217-25.

Dantas AM, Mohn CE, Burdet B, Zorrilla Zubilete M, Mandalunis PM, Elverdin JC, Fernández-Solari J. *Ethanol consumption enhances periodontal inflammatory markers in rats*. *Arch Oral Biol* 2012;57:1211-7.

Das SK, Vasudevan DM. *Alcohol-induced oxidative stress*. *Life Sci* 2007;81:177-87.

de Souza DM, Ricardo LH, Prado Mde A, Prado Fde A, da Rocha RF. *The effect of alcohol consumption on periodontal bone support in experimental periodontitis in rats*. *J Appl Oral Sci* 2006;14:443-7.

- Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent* 2005;33:223-33.
- Enberg N, Albo H, Loimaranta V, Lenander-Lumikari M. Saliva flow rate, amylase activity, and protein and electrolyte concentrations in saliva after acute alcohol consumption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:292-8.
- Farley JR, Fitzsimmons R, Taylor AK, Jorch UM, Lau KH. Direct effects of ethanol on bone resorption and formation in vitro. *Arch Biochem Biophys* 1985;238:305-14.
- Garry O, Baudoin C, Fardellone P. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: the EPIDOS Study. *Epidemiologie de l'Osteoporose. Am J Epidemiol* 2000;151:773-780.
- Gonzalez-Calvin JL, Garcia-Sanchez A, Mundi JL. Effect of alcohol consumption on adult bone mineral density and bone turnover markers. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1416-7.
- Gradaigh DO, Ireland D, Bord S, Compston JE. Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumour necrosis factor α , interleukin 1, and receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) regulate osteoclasts. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63:354-59.
- Hach M, Holm-Pedersen P, Adegboye A, Avlund K. The effect of alcohol consumption on periodontitis in older Danes. *Int J Dent Hyg* 2015;13:261-7.
- Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE. Neutrophil defects as risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1994;65:521-9.
- Hefferan TE, Kennedy AM, Evans GL, Turner RT. Disuse exaggerates the detrimental effects of alcohol on cortical bone. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:111-7.
- Hogan HA, Argueta F, Moe L, Nguyen LP, Sampson HW. Adult-onset alcohol consumption induces osteopenia in female rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:46-54.
- Hornecker E, Muuss T, Ehrenreich H, Mansberg RF. A pilot study on the oral conditions of severely alcohol addicted persons. *J Contemp Dent Pract* 2003;4:51-9.
- Jansson L. Association between alcohol consumption and dental health. *J Clin Periodontol* 2008;35(5):379-84.
- Kamma JJ, Nakou M, Manti FA. Predominant microflora of severe, moderate and minimal periodontal lesions in young adults with rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol Res* 1995;30:66-72.
- Kongstad J, Hvidtfeldt UA, Grønbaek M, Jontell M, Stoltze K, Holmstrup P. Amount and type of alcohol and periodontitis in the Copenhagen City Heart Study. *J Clin Periodontol*. 2008;35:1032-9.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
- Lappin DF, Kjeldsen M, Sander L, Kinane DF. Inducible nitric oxide synthase expression in periodontitis. *J Periodontol Res* 2000;5:369-73.
- Liberman DN, Pilau RM, Gaio EJ, Orlandini LF, Rösing CK. Low concentration alcohol intake may inhibit spontaneous alveolar bone loss in Wistar rats. *Arch Oral Biol* 2011;56:109-13.
- Lieber CS. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Res Health* 2003;27:220-31.
- Lomniczi A, Mohn C, Faletti A, Franchi A, McCann SM, Rettori V, Elverdin JC. Inhibition of salivary secretion by lipopolysaccharide: possible role of prostaglandins. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281(2), E405-E411.
- Maier H, Weidauer H, Zoller J, Seitz HK, Flentje M, Mall G, Born LA. Effect of chronic alcohol consumption on the morphology of the oral mucosa. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:387-91.
- Matejka M, Ulm C, Nell A, Solar P, Ulm M, Plockinger B, Sinzinger H. Stimulation of PGI₂-synthesis in the periodontal tissue by interleukin-1 α and -1 β . *Adv Exp Med Biol* 1997;466:443-6.
- Maurel DB, Boisseau N, Benbamou CL, Jaffré C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int* 2012;23:1-16.
- Maurel DB, Pallu S, Jaffré C, Fazlzalari NL, Boisseau N, Uzbekov R, Benbamou CL, Rochefort GY. Osteocyte apoptosis and lipid infiltration as mechanisms of alcohol-induced bone loss. *Alcohol Alcohol* 2012;47:413-22.
- McClain C, Hill D, Schmidt J, Diehl AM. Cytokines and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:170-82.
- Messingham KAN, Faunce DE, Kovacs EJ. Alcohol, injury, and cellular immunity. *Alcohol* 2006;28:137-49.
- Movin S. Relationship between periodontal disease and cirrhosis of the liver in humans. *J Clin Periodontol* 1981;8:450-458.
- Nagasawa T, Kiji M, Yashiro R, Hormdee D, Lu H, Kunze M, Suda T, Koshy G, Kobayashi H, Oda S, Nitta H, Ishikawa I. Roles of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in periodontal health and disease. *Periodontology* 2000 2007;43:65-84.
- Nakagawa T, Yamada S, Tsunoda M, Sato T, Naito Y, Takazoe I, Okuda K. Clinical, microbiological, and immunological studies following initial preparation in adult periodontitis. *Bull Tokyo Dent Coll* 1990;31:321-31.
- Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T,

- Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S. Association of ALDH2 genotypes and alcohol consumption with periodontitis. *J Dental Res* 2004;83:161-165.
- Novacek G, Plachetzky U, Potzi R, Lentner S, Slavicek R, Gangl A, et al. Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis—role of etiology of liver disease. *J Hepatol* 1995;22:576-582.
- Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 1993;64:432-44.
- Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1:821-78.
- Ogden R, Wight AJ, Rice P. Effect of alcohol on the oral mucosa assessed by quantitative cytomorphometry. *J Oral Pathol Med* 1999;28: 216-20.
- Okamoto Y, Tsuboi S, Suzuki S, Nakagaki H, Ogura Y, Maeda K, Tokudome S. Effects of smoking and drinking habits on the incidence of periodontal disease and tooth loss among Japanese males: a 4-yr longitudinal study. *J Periodontol Res* 2006;41:560-566.
- Ossola CA, Surkin PN, Pugnali A, Mohn CE, Elverdin JC, Fernandez-Solari J. Long-term treatment with methanandamide attenuates LPS-induced periodontitis in rats. *Inflamm Res* 2012;6:941-8.
- Pan W, Zheng W, Chen S. A case-control study on risk factors of periodontitis. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1998;19:149-151.
- Pavia CS, Mothe M, Kavanagh M. Influence of alcohol on antimicrobial immunity. *Biomed Pharmacother* 2004;58:84-9.
- Peppersack T, Fuss M, Otero J, Bergmann P, Valsamis J, Corvilain J. Longitudinal study of bone metabolism after ethanol withdrawal in alcoholic patients. *J Bone Miner Res* 1992;7:383-7.
- Pitiphat W, Merchant AT, Rimm EB, Joshipura KJ. Alcohol consumption increases periodontitis risk. *Journal of Dental Research* 2003;82:509-13.
- Porto AN, Semenoff Segundo A, Vedove Semenoff TA, Pedro FM, Borges AH, Cortelli JR, Costa FdeO, Cortelli SC. Effects of forced alcohol intake associated with chronic stress on the severity of periodontitis: an animal model study. *Int J Dent* 2012;46:6598.
- Preshaw PM, Heasman PA. Prostaglandin E2 concentrations in gingival crevicular fluid: observation in untreated chronic periodontitis. *J Clinical Periodontol* 2002;29:15-20.
- Prestifilippo JP, Fernández-Solari J, Medina V, Rettori V, Elverdin JC. Role of the endocannabinoid system in ethanol-induced inhibition of salivary secretion. *Alcohol Alcohol* 2009;44:443-48.
- Proctor GB, Shori DK, Preedy VR. Protein synthesis in the major salivary glands of the rat and the effects of re-feeding and acute ethanol injection. *Arch Oral Biol* 1993;38:971-8.
- Rink L, Kirchner H. Recent progress in the tumor necrosis factor-alpha field. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:199-209.
- Romeo J, Warnberg J, Nova E, Diaz LE, Gomez-Martinez S, Marcos A. Moderate alcohol consumption and the immune system: a review. *Br J Nutr* 2007;98:S111-5.
- Ronis MJ, Mercer K, Chen JR. Effects of nutrition and alcohol consumption on bone loss. *Curr Osteoporos Rep* 2011;9:53-9.
- Sakei TK, Knuutila ML, Vimpri SS, Hartikainen MS. Association of lifestyle with periodontal health. *Community Dent Oral Epidemiol* 1995;23:155-8.
- Shimazaki Y, Saito T, Kiyobara Y, Kato I, Kubo M, Lida M, Yamashita Y. Relationship between drinking and periodontitis: the Hisayama study. *Journal of Periodontology* 2005;76:1534-41.
- Shizukuishi S, Hayashi N, Tamagawa H, Hanioka T, Maruyama S, Takeshita T, Morimoto K. Lifestyle and periodontal health status of Japanese factory workers. *Ann Periodontol* 1998;3(1):303-11.
- Souza DM, Ricardo LH, Kantoski KZ, Rocha RF. Influence of alcohol consumption on alveolar bone level associated with ligature-induced periodontitis in rats. *Braz Oral Res* 2009;23:326-32.
- Standiford T, Danforth J. Ethanol feeding inhibits proinflammatory cytokine expression from murine alveolar macrophages *ex vivo*. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1212-7.
- Suda K, Udagawa N, Sato N, Takami M, Itob K, Woo JT, Takahashi N, Nagai K. Suppression of osteoprotegerin expression by prostaglandin E2 is crucially involved in lipopolysaccharide-induced osteoclast formation. *J Immunol* 2004;172:2504-10.
- Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999;20:345-57.
- Surkin PN, Ossola CA, Mohn CE, Elverdin JC, Fernandez-Solari J. Chronic alcohol consumption alters periodontal health in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38:2001-7.
- Susin C, Wagner MC, Haas AN, Oppermann RV, Albandar JM. The association between alcohol consumption and periodontitis in southern Brazilian adults. *J Periodontol Res* 2015;50:622-8.
- Szabo G, Mandrekar P, Girouard L, Catalano D. Regulation of human monocyte functions by acute ethanol treatment: decreased tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and elevated interleukin-10, and transforming growth factor-beta production. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:900-7.
- Szabo G, Mandrekar P. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:220-32.

Szabo G. Consequences of alcohol consumption on host defense. *Alcohol Alcohol* 1999;34:830-41.

Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontol* 1993;64:416-31.

Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol* 2005;76:2033-2041.

Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. Alcohol consumption and periodontal disease: the third national health and nutrition examination survey. *Journal of Clinical Periodontology* 2004;31:484-8.

Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. The effect of alcohol consumption on periodontal disease. *J Periodontol* 2001;72:183-189.

Torrungruang K, Tamsailom S, Rojanasomsith K, Sutthibhisal S, Nisapakultorn K, Vanichjakvong O, Prapakamol S, Prensirinirund T, Pusiri T, Jaratkulangkoon O, Unkurapinun N, Sritara P. Risk indicators of periodontal disease in older Thai adults. *J Periodontol* 2005;76:558-65.

Trevisiol CH, Turner RT, Pfaff JE, Hunter JC, Menagh PJ, Hardin K, Ho E, Iwaniec UT. Impaired osteoinduction in a rat model for chronic alcohol abuse. *Bone* 2007;41:175-80.

Turner RT, Kidder LS, Kennedy A, Evans GL, Sibonga JD. Moderate alcohol consumption suppresses bone turnover in adult female rats. *J Bone Miner Res* 2001;16:589-94.

Udagawa N, Takahashi N, Jimi E, Matsuizaki K, Tsurukai T, Itob K, Nakagawa N, Yasuda H, Goto M, Tsuda E, Higashio K, Gillespie MT, Martin TJ, Suda T. Osteoblasts/stromal cells stimulate osteoclast activation through expression of osteoclast differentiation factor/RANKL but not macrophage colony-stimulating factor. *Bone* 1999;25:517-23.

Vacas MI, Amer M, Chiarenza AP, Luchelli MA, Mandalunis PM, Elverdin JC. Influence of submandibulectomy on alveolar bone loss in rats. *J Periodontol* 2008;79:1075-80.

Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dental Res* 2003;82:82-90.

Van Dyke TE, Vaikuntam J. Neutrophil function and dysfunction in periodontal disease. *Curr Opin Periodontol* 1994;19-27.

Dirección para Correspondencia: Cátedra de Fisiología
Facultad de Odontología Universidad de Buenos Aires.
Cátedra de Fisiología
Marcelo T de Alvear 2142, CP 1125, Buenos Aires
E-Mail: javierfsolari@odon.uba.ar