

Área Periodontología

Tabaquismo: su influencia sobre la enfermedad periodontal

Smoking: Its influence on periodontal disease

AUTORES

PASCUCCI, JORGE ORLANDO

Doctor en Odontología Universidad Nacional de Córdoba; Especialista en Docencia Universitaria Universidad Nacional de Cuyo; Especialista en Periodoncia Sociedad Argentina de Periodontología (Asociación Odontológica Argentina). Profesor Titular Periodontología Facultad de Odontología Universidad Nacional de Cuyo. Categoría III Programa de Incentivo Docente.

E-mail: jorgepascucci@hotmail.com

GIAQUINTA, MARIA DE LOS ÁNGELES

Doctora en Odontología Universidad Nacional de Córdoba; Magíster en Bioética Universidad Nacional de Cuyo; Magíster en Comunicación y Educación Universidad Autónoma de Barcelona España; Especialista en Salud Pública Universidad Nacional de Cuyo; Especialista en Docencia Universitaria Universidad Nacional de Cuyo; Especialista en Periodoncia Ministerio de Salud Mendoza. Categoría III Programa de Incentivo Docente.

RESUMEN

Las enfermedades periodontales son infecciones asociadas a microorganismos patogénicos y alteraciones en la respuesta del huésped. Se desarrollan cuando se produce un desequilibrio entre los microorganismos y los mecanismos de defensa del individuo. Los factores ambientales como el tabaquismo pueden ejercer efectos inmunosupresivos, medioambientales negativos, incrementando la susceptibilidad a periodontitis. La evidencia demuestra que hay una clara asociación entre las enfermedades periodontales y el tabaquismo.

Palabras clave:

tabaquismo, enfermedad periodontal, hábito de fumar

ABSTRACT

Periodontal diseases are infections associated with pathogenic microorganisms and alterations in the host's response. They develop when disequilibrium between microorganisms and the individual's defense mechanisms is produced. Environmental factors such as smoking can exert immunosuppressive effects, which are environmentally negative, increasing a susceptibility to create periodontitis. The evidence shows that there is a clear association between periodontal diseases and smoking.

Key words

Smoking; periodontal disease, smoking habits

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades periodontales son consideradas como un grupo de enfermedades infecciosas, complejas, de etiología multifactorial, donde las bacterias son necesarias pero no suficientes para producir por sí mismas las patologías (1). La interacción de microfloras/huéspedes susceptibles y medio ambiente local conductor podrían facilitar el desarrollo de lesiones periodontales destructivas. Además de la microflora, son necesarios

otros factores contribuyentes para el desarrollo y progreso de las periodontitis: factores de riesgo tales como la diabetes mellitus, las alteraciones genéticas y el hábito de fumar, entre otros. Éstos influyen sobre la respuesta inmuno-inflamatoria del huésped, aumentando la susceptibilidad frente a la microbiota bacteriana, debido a alteraciones de los mecanismos defensivos (2, 3, 4, 5).

La adicción al tabaco es una enfermedad crónica que se caracteriza por la búsqueda

da y el uso compulsivo de una sustancia que conlleva a cambios moleculares y neuroquímicos en el cerebro; una vez que el sujeto se inicia en el tabaquismo, la nicotina comienza a jugar un papel importante en la persistencia del «hábito». De esta manera el tabaquismo genera una dependencia física y psicológica. Fumar cigarrillo es un hábito nocivo que además de causar enfermedades crónicas como el cáncer de pulmón y enfermedades cardiovasculares, incrementa la

Tabaquismo: su influencia sobre la enfermedad periodontal

Pascucci, Jorge Orlando; Giaquinta, María de los Angeles

incidencia y severidad de la enfermedad periodontal.

Se ha demostrado que el hábito de fumar afecta la vasculatura, la respuesta inmunitaria humoral y celular, los procesos de señalización intercelular y la homeostasis tisular (6, 7). Por consiguiente, tiene el potencial de modificar:

- La susceptibilidad a la enfermedad periodontal.
- La microbiota de la biopelícula dental.
- La expresión clínica de la enfermedad.
- La progresión de la enfermedad.
- La respuesta al tratamiento.

DESARROLLO

El inicio y progreso de la enfermedad periodontal se produce como consecuencia de la respuesta inflamatoria e inmunitaria del hospedador ante los agentes patógenos periodontopáticos. Esta respuesta del hospedador está condicionada por factores de riesgo.

El tabaco es el factor de riesgo evitable más importante en la incidencia y progresión de la enfermedad periodontal dado que se relaciona con una mayor prevalencia y mayor severidad de la misma. Bolin y cols. (8):

- Los fumadores tienen mayor prevalencia de enfermedad periodontal.
- La expresión de la enfermedad es más severa en fumadores, (5 veces o más).
- El nivel de riesgo es proporcional a la cantidad y tiempo fumado (Relación dosis-dependiente).
- Los efectos negativos son independientes al acumulo de biofilm.
- Desarrolla medio ambiente apto para patógenos periodontales.

Investigaciones sobre la asociación del tabaquismo con la enfermedad periodontal demuestran un riesgo de 2 a 8 veces mayor de pérdida de inserción y pérdida ósea en los sujetos fumadores, en función del grado de tabaquismo. El estudio epidemiológico NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) de

EEUU, contó con 12329 adultos mayores de 20 años. En este estudio encontraron que los fumadores tenían 4 veces más posibilidades de sufrir enfermedad periodontal que los no fumadores y los fumadores empedernidos (más de 30 cigarrillos/día) tenían más riesgo que los que fumaban 10 diarios (OR 5,6 y 2,8 respectivamente) (9).

En una población de Brasil se encontró que el riesgo de enfermedad periodontal era de 5 a 8 veces mayor en fumadores que en no fumadores. En Europa se determinó 3 veces más probable el riesgo de pérdida de inserción en fumadores (9).

En nuestro medio el riesgo a desarrollar periodontitis en sujetos fumadores es mayor a 3 veces OR 3,36 IC 95 % (1,6 a 7,0), trabajo de Tesis Doctoral Pascucci (10).

Sustancias tóxicas del tabaco

El tabaco contiene más de 2000 sustancias potencialmente tóxicas. Las sustancias tóxicas más importantes son la nicotina, el alquitrán y el monóxido de carbono.

- **La nicotina:** tiene efectos fisiológico-adictivos. Induce liberación de adrenalina, dopamina, provocando aumento de presión arterial e intensa vasoconstricción periférica. La nicotina como tal es cancerígena.
- **Alquitrán:** componente más tóxico, contiene más de 500 sustancias. Es irritante y cancerígeno.
- **Monóxido de carbono:** es competidor del oxígeno por la hemoglobina, uniéndose a ésta. Afecta a todas las células. Además altera el potencial óxido-reducción, promoviendo el desarrollo de bacterias anaerobias tales como *Porphyromonas gingivalis* (Pg) y *Prevotella intermedia* (Pi).

El consumo de tabaco además produce humo y calor producidos por la combustión y también provocan efectos nocivos, por el contacto directo con los tejidos.

La sustancia principal en los efectos negativos en el tejido periodontal es la nicotina, que actúa como vasoconstrictor

provocando isquemia, reducción de la respuesta inflamatoria vascular y reparación celular. Además, se ha afirmado que actúa directamente sobre los macrófagos y fibroblastos con el resultado de retrasar la cicatrización de las heridas (11).

Efectos negativos del tabaco

El cigarrillo es un factor de riesgo para la enfermedad periodontal porque afecta con sus productos a las células del huésped, el perfil de citoquinas y el ecosistema bucal, dado que interactúa con los mecanismos centrales de la respuesta del huésped y microbiológica.

Los efectos del tabaco sobre la respuesta del huésped son a través de la nicotina, en especial a uno de sus metabolitos, la cotinina, que afecta al huésped:

- Por daño directo sobre los tejidos (fibroblastos, osteoblastos).
- Por alteración de la respuesta inmune (neutrófilos, anticuerpos y monocitos).
- Por alteraciones en la producción de citoquinas (perfil de citoquinas destructivas)
- Por alteraciones vasculares (disfunción endotelial).

Tipton (12), demostró que la nicotina no sólo inhibe la proliferación, sino además la producción de fibronectina, colágeno tipo I y aumenta la actividad de la colagenasa (Esquema 1). También encontró efecto negativo sobre el hueso por la estimulación de la diferenciación de osteoclastos e inhibición de expresión de factores de crecimiento.

Se ha observado daño en fibroblastos periodontales de manera que la adherencia celular es significativamente menor en las superficies radiculares de los fumadores empedernidos (13).

Giannopoulou (14), encontró que la nicotina reduce los niveles de producción de fosfatasa alcalina, lo cual altera el proceso de remineralización de los huesos.

El humo del tabaco también puede regular directamente la producción de citoquinas de fibroblastos gingivales humanos, los cuales juegan un papel importante en

Tabaquismo: su influencia sobre la enfermedad periodontal

Pascucci, Jorge Orlando; Giaquinta, Maria de los Angeles

la destrucción de tejidos, dando como consecuencia el retraso de la cicatrización de heridas (Esquema 1) (15).

El tabaquismo provocaría actividades más destructivas de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (LPMNs), aumenta la liberación de productos de estallidos oxidativos potencialmente destructivos como el superóxido y el peróxido de hidrógeno (Esquema 2) (16).

El tabaquismo inclina la balanza hacia un perfil más inflamatorio/destructivo. Giannopoulou (14), encontró en el fluido gingival de fumadores niveles muy bajos de interleuquina 4 (IL-4), es un factor de crecimiento de los linfocitos B y niveles elevados de factores proinflamatorios como factor de necrosis tumoral (FNT α) e interleuquina 8 (IL-8).

Bostrom L, Linder LE, Bergstrom J. (17) encontraron en el fluido gingival de fumadores niveles alto de interleuquina 6 (IL 6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (Esquema 3).

El fumar induce liberación de catecolaminas que provocan vasoconstricción periférica. Este efecto fisiológico reduce el flujo sanguíneo, lo que reduce el drenaje de los catabolitos residuales, la irrigación y oxígeno de los tejidos, altera el pH (Esquema 4) (18).

La nicotina y sus productos disminuyen la respuesta humoral, con disminución de inmunoglobulinas, lo que facilita la infección periodontal (Esquema 5) (19).

Lehr y col. (20) encontraron que en fumadores era común una disfunción endotelial periférica, incluso sin alteraciones importantes en los marcadores moleculares de la coagulación y del sistema de fibrinólisis. Los efectos del tabaco en la microcirculación consisten en disfunción de las células endoteliales, relajación de los vasos, agregación plaquetaria y adhesión de leucocitos (Esquema 6).

La cicatrización se ve afectada por la nicotina al aumentar la adhesión plaquetaria, el riesgo de oclusión microvascular trombocítica y la isquemia tisular, redu-

ciendo la proliferación de:

* *células sanguíneas rojas*

* *fibroblastos y macrófagos* (21)

El monóxido de carbono producido por el cigarrillo altera el potencial óxido reducción de las superficies mucosas y dentarias, favoreciendo el desarrollo de especies anaerobias en el biofilm subgingival (7). La flora bacteriana en los fumadores cambia a un perfil más patogénico.

Haffajee y Socransky (22) observaron que el porcentaje de sitios colonizados con Pg, *Tanarella forsythia* (Tf) y *Treponema denticola* (Td) era mayor en fumadores, en profundidad de sondaje 4 mm. Eggert y cols. (23) observaron cantidades considerablemente mayores de Pg y Pi en profundidad de sondaje 5 mm en fumadores. Zambon (24) encontró una mayor proporción de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), Pg y Tf en pacientes fumadores. Van Winkelhoff (25) encontró diferencias en la microflora de fumadores, observando Pi y Pg en grandes cantidades.

En los pacientes fumadores se encuentra aumentada la temperatura subgingival, que es indicador de inflamación y promueve el desarrollo de Pi, Pg, Aa (26). El fumar aumenta la secreción salival parotídea y aumenta la concentración de Calcio, por lo que el biofilm se mineraliza más rápidamente (27).

El tabaco tiene efectos adversos negativos sobre el abordaje terapéutico, ocasionando mayor resistencia bacteriana, menor respuesta de los tejidos al tratamiento y mantenimiento más difícil (28).

Efectos periodontales negativos del tabaquismo:

- Aumento de la prevalencia de posibles patógenos periodontales.
- Inhibición del crecimiento de fibroblastos y disminución de la producción de colágeno.
- Menor producción de inmunoglobulina G2.
- Alteración en la función de los neutró-

filos, con perfil de actividades destructivas.

- Efectos negativos sobre la producción de citocinas y factor de crecimiento por parte del macrófago.

- Reducción crónica del flujo sanguíneo y alteraciones de la vascularidad.

El tabaco, la genética, la diabetes y el estrés psicosocial pueden interactuar entre sí para exacerbar las rutas inflamatorias y destructivas de las enfermedades periodontales. La combinación de los dos factores de riesgo contribuye sinérgicamente a la pérdida de inserción clínica. En los diabéticos dependientes de insulina que fumaban, el RR de pérdida de inserción clínica fue 4,4 veces superior al de los individuos diabéticos que no fumaban.

Un estudio de pérdida dentaria tras el tratamiento periodontal encontró un OR similar entre no fumadores con polimorfismo y fumadores sin polimorfismo; había un efecto adicional adictivo en el acople del polimorfismo con el hábito tabáquico: Polimorfismo OR de 2,7; Tabaquismo OR de 2,9; Combinados OR de 7,7 (29).

Aspecto clínico

El paciente fumador con periodontitis presenta características clínicas que suelen ser diferentes a las de un paciente no fumador con periodontitis. Estos signos clínicos pueden enmascarar la enfermedad periodontal si no se realiza un correcto examen al paciente (30).

Haber (31) define la enfermedad periodontal asociada con el tabaco como una categoría de enfermedad diferente, cuyas manifestaciones clínicas son: enfermedad periodontal generalizada, tejido gingival fibrótico con márgenes gruesos, mínimo enrojecimiento y edema, mayor pérdida de inserción periodontal, con mayor daño en región palatina anterior, menor sangrado al sondaje, mayor recesión gingival en molares superiores por palatino, pérdida de hueso y pérdida de órganos dentarios.

Las características clínicas periodontales de los pacientes fumadores son (17):

Tabaquismo: su influencia sobre la enfermedad periodontal

Pascucci, Jorge Orlando; Giaquinta, María de los Ángeles

- Encía fibrótica, color rosado, consistencia firme y con márgenes gruesos y redondeados.
- Escasos signos de inflamación: mínimo edema, disminución fluido gingival, sangrado tardío.
- Bolsas más profundas en palatino y lingual.
- Temperatura subgingival aumentada.
- Índice de cálculo y pigmentaciones alto.
- Mayor pérdida de inserción y ósea.
- Aumento de recesiones y cavidades clase V.

Alteraciones en la cavidad bucal

Andersson (32) describió las siguientes alteraciones bucales relacionadas con el tabaquismo:

- *Lesiones en mucosa premalignas y malignas*: se relaciona a la absorción de compuestos terminales como los alquitranes y resinas, los cuales son productos irritantes que llevan a desarrollar cáncer bucal.
- *Estomatitis nicotínica*: también llamada paladar del fumador, se caracteriza por una zona generalizada opaca que presenta puntos rojos correspondientes a los conductos de las glándulas salivares. Su etiología es el calor y el humo provenientes de la combustión del tabaco.
- *Pigmentación lingual y gingival*: se presenta por la acumulación de los residuos del humo del tabaco sobre las papilas gustativas y células epiteliales.
- *Halitosis*.
- *Alteraciones del gusto*.
- *Aumento transitorio del flujo salival*.
- *Sequedad bucal*.

El abandono del hábito de fumar

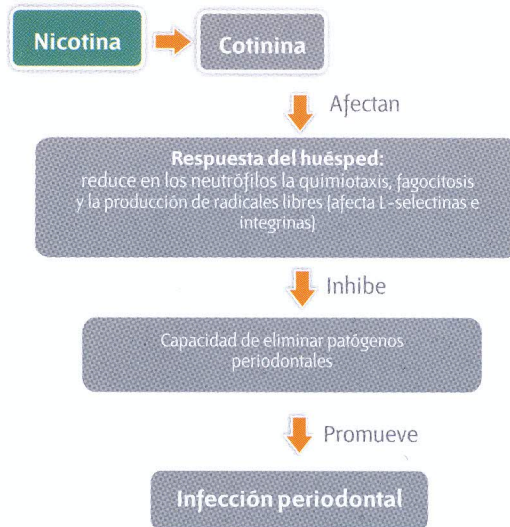
Entre los 5 y 10 años de interrumpir el hábito, el riesgo del exfumador es sólo algo mayor que el no fumador. Produce efectos favorables con respecto a la respuesta al tratamiento. Mejora notablemente en los mecanismos de defensa y cicatrización.



Esquema 1. Tripton (1995).

Bolin y cols. (9), en un estudio longitudinal, analizaron el comportamiento del hueso alveolar en quienes abandonan el hábito de fumar y encontraron: en no fumadores una pérdida ósea marginal de 3,9%; en fumadores una pérdida ósea marginal de 6%; y en ex-fumadores una pérdida ósea marginal de 4,4%. En los pacientes fumadores las bolsas se reducen menos, al evaluar los parámetros clínicos, se observó que la mejoría fue del

50-75% de la obtenida por los no fumadores (33). Los medicamentos complementarios, tales como antibióticos administrados por vía sistémica y local y la doxiciclina de dosis subantimicrobiana, combinados con terapia mecánica y una asistencia de mantenimiento regular, pueden ser beneficiosos para el tratamiento de los efectos negativos del tabaquismo (34). El tratamiento antimicrobiano complemen-



Esquema 2. Ryder (1998).

Tabaquismo: su influencia sobre la enfermedad periodontal

Pascucci, Jorge Orlando; Giaquinta, Maria de los Ángeles

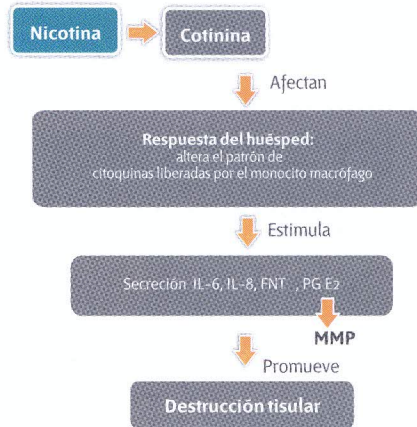
tario hace que la respuesta de los fumadores sea igual a la de los no fumadores que se someten únicamente a raspaje y alisado radicular. No están indicadas cirugías regenerativas (35).

CONCLUSIÓN

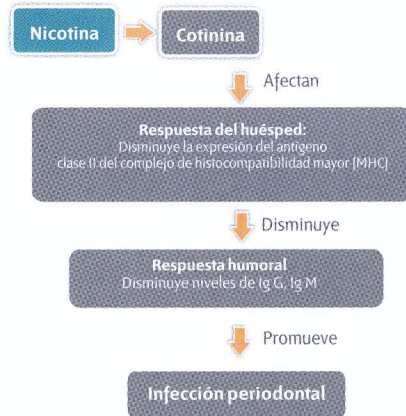
El tabaco participa en la progresión de la enfermedad periodontal, a la que confiere características particulares de evolución y tratamiento. Altera las respuestas defensivas del huésped y estimula los efectos destructivos. Interfiere con la cicatrización de las heridas. Afecta el pronóstico en pacientes con y sin tratamiento. Es considerablemente más difícil estabilizar la condición periodontal. El riesgo de recidiva de enfermedad periodontal es mayor en fumadores. Afecta la tasa de supervivencia de los implantes oseointegrados.

La interacción de factores de riesgo aumenta la susceptibilidad.

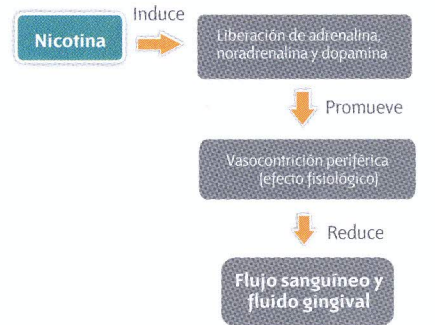
Se recomienda aconsejar y motivar al paciente a dejar el hábito de fumar, colaborando con él en programas interdisciplinarios de ayuda para abandonar el hábito.



Esquema 3

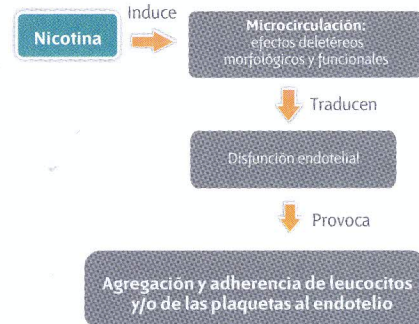


Esquema 5. Mooney (2001).



Bergstrom [19]

Esquema 4. Bergstrom (1994).



Esquema 6. Lehr HA (2000).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- COSTERTON JW, LEWANDOWSKI Z, CALDEWELL DE ET AL (1995). *Microbial biofilms. Ann Rev Microbiol* 49: 711-745.
- 2- BERGSTROM J, ELIASSON S (1987). *Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health. J Period Res* 22: 513-517.
- 3- GENCO R. (1996). *Current view of risk factors for periodontal disease. J Periodontol* 67:1041-1049.
- 4- THORSTENSSON H, HUGOSON A (1993). *Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. J Clin Periodontol* 20: 352-358.
- 5- WILLIAMS TJ, YARWOOD H. (1990). *Effect of glucocorticosteroids on periodontal disease. J Clin Periodontol* 17: 352-358.

BIBLIOGRAFÍA

- roids on microvascular permeability. *Am Rev Respir Dis* 141: S39-S43.
- 6- **KINANE DF, PETERSON M, STATHOPOULOU PG (2006)**. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontol* 2000 40 : 107-119.
- 7- **PALMER RM, WILSON RF, HASAN AS ET AL (2005)**. Mechanisms of action of environmental factors – tobacco smoking. *J Clin Periodontol* 32: 180–195.
- 8- **BOLIN Y COLS. (1993)**. The effect of changed smoking habit on marginal alveolo bone loss. A longitudinal study. *Swedish Dental J* 17: 211-216.
- 9- **TANUR E, MCQUADE MJ, MCPHERSON JC ET AL (2000)**. Effects of nicotine on the strength of attachment of gingival fibroblasts to glass and non-diseased human root surfaces. *J Periodontol* 71: 717–722.
- 10- **PASCUCCI J (2010)**. Correlación entre estrés psicosocial, tabaquismo y estado periodontal en adultos. Tesis Doctoral Universidad Nacional de Córdoba República Argentina.
- 11- **LORDELOM (2005)**. El tabaco y su influencia en el periodonto. *Av. Periodont Implant* 17(1): 121-128
- 12- **TIPTON DA, DABBOUS MK (1995)**. Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 66 (12) : 1056-1064.
- 13- **JAMES JA, SAYERS NM, DRUCKER DB ET AL (1999)**. Effect of tobacco products on the attachment and growth of periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol* 70 (5) : 518-525.
- 14- **GIANNOPOULOU C, KAMMA JJ, MOMBELLI A (2003)**. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 30: 145–153.
- 15- **JACOB V, VELLAPPALLY S, SMEJKALOVA J (2007)**. The influence of cigarette smoking on various aspects of periodontal health. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 50(1):3-5
- 16- **RYDER MI, FUJUTAKI R, LEBUS S ET AL (1998)**. Alterations of neutrophil L-Selectin and CD18 expression by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *J Periodontol Res* 33: 359–368.
- 17- **BOSTROM L, LINDER LE, BERGSTROM J (1999)**. Smoking and cervicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 26: 352–357.
- 18- **BERGSTROM J, PREBER H (1994)**. Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol* 65: 545-550.
- 19- **MOONEY J, HODGE PJ, KINANE DF (2001)**. Humoral immune response in early-onset periodontitis: influence of smoking. *J Periodontol Res* 36: 227–232.
- 20- **LEHR HA (2000)**. Microcirculatory dysfunction induced by cigarette smoking. *Microcirculation* 7: 369-384.
- 21- **SILVERSTEIN P (1992)**. Smoking and wound healing. *Am J Med* 93 (1A): 22-24.
- 22- **HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS (2001)**. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 28: 377–388.
- 23- **EGGERT FM, MCLEOD MH, FLOWERDEW G (2001)**. Effects of smoking and treatment status on periodontal bacteria: evidence that smoking influences control of periodontal bacteria at the mucosal surface of the gingival crevice. *J Periodontol* 72: 1210–1220.
- 24- **ZAMBON JJ, GROSSI SG, MACHTEI EE ET AL (1996)**. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol* 67: 1050–1054.
- 25- **VAN WINKELHOFF AJ, BOSCH-TIJHOF CJ, WINKEL EG (2001)**. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol* 72: 666–671.
- 26- **DINSDALE CR, RAWLINSON A, WALSH TF (1997)**. Subgingival temperature in smokers and non-smokers with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 24 (10):761-766.
- 27- **JOHNSON G, GUTHMILLER J (2007)**. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. *Periodontol* 2000 44: 178-194.
- 28- **BERGSTROM J ET AL (1994)**. Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol* 65: 545-550.
- 29- **MCGUIRE MK, NUNN ME (1999)**. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype inaccurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol* 70: 49–56.
- 30- **ALBANDAR J, STRECKFUS C, ADESANYA M ET AL (2000)**. Cigarette, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Cl Periodontol* 71: 1874-1881.
- 31- **HABER J, WATTLES J, CROWLEY M (1993)**. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *J Periodontol* 64: 16-23
- 32- **ANDERSSON G, KAZEMI VALA E, CURVALL M (1997)**. The influence of cigarette consumption and smoking machine yields of tar and nicotine on the nicotine uptake and oral mucosal lesions in smokers *J Oral Pathol Med* 26 : 117-123.
- 33- **LABRIOLA A, NEEDLEMAN I, MOLES DR (2005)**. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000 37: 124–137.
- 34- **NOVA KMJ, JOHNS LP, MILLER RC (2002)**. Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis. *J Periodontol* 73: 762–769.
- 35- **TONETTI M (1998)**. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol* 3(1): 88-101.