**Artículo de Revisión** **DOI: https://doi.org/10.61154/holopraxis.v7i2.3309**

# Atención odontológica en pacientes con cirrosis hepática, una praxis que necesita ser considerada.

## *Dental care in patients with liver cirrhosis a praxis that needs to be considered*

*Ingrid Viridiana Hernández-González [a], Moisés Martínez-Castillo [b], Gabriela Gutiérrez-Reyes [c], Lía Alioth Hoz-Rodríguez [d]*

[a] Cirujano Dentista, Estudiante, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Email: ingridhergonz@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0009-0008-7304-0499

[b] Doctor en Infectómica y Patogénesis Molecular, Académico, Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Email: mpcastillo@comunidad.unam.mx ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9569-0064

[c] Doctora en Ciencias Biológicas, Profesor Titular, Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Email: gabgurey@yahoo.com.mx ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1961-9885

[d] Doctora en Ciencias, Profesor-Investigador, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Email: liahoz@comunidad.unam.mx, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8284-0745

**Entregado:** 3 de febrero de 2023
**Aprobado:** 12 de junio de 2023

## RESUMEN

El ecosistema de la cavidad oral es abierto y dinámico con factores que condicionan su composición y que continuamente se expone a modificaciones que afectan las características intrínsecas del microbiota bucal dando lugar a la sustitución de los microorganismos; teniendo una relación directa e indirecta con tejidos y órganos distantes de manera bidireccional. A la fecha, el efecto sistémico, clínico y microbiológico de la cavidad oral y la enfermedad hepática crónica no ha sido del todo descrita. El objetivo de este artículo fue exponer la importancia del estado de salud hepático en pacientes de la consulta odontológica, con la finalidad de realizar los procedimientos y tratamientos odontológico-adecuados. Como estrategia metodológica se realizó un estudio descriptivo a partir de una búsqueda sistematizada del acervo bibliográfico disponible en MEDLINE/PubMed, SCOPUS, ISI web Knowledge, IME), sin restricción de fecha de publicación. Este análisis arrojó como resultado que la cirrosis hepática como condición sistémica, su efecto y correlación con la cavidad oral a nivel clínico y microbiológico es poco considerada durante la atención odontológica. Por lo cual, se concluyó que es fundamental realizar un cuestionamiento dirigido a los pacientes que acuden a atención odontológica respecto al estado de salud hepático con la intención de tener una buena praxis clínica de estos pacientes.

**Descriptores:** Microbiota; cavidad oral; cirrosis hepática; odontología; hepatotóxico

## ABSTRACT

The ecosystem of the oral cavity is open and dynamic with factors that condition its composition and that it is continuously exposed to modifications that affect the intrinsic characteristics of the oral microbiota, giving rise to the substitution of microorganisms, having a direct and indirect relationship with distant tissues and organs in a bidirectional way. To date, the systemic, clinical, and microbiological effect on oral cavity and chronic liver disease has not been fully described. The objective of this article was to expose the importance of considering the liver health status of patients in the dental office to perform the appropriate dental procedures and treatments. As a methodological strategy, a descriptive study was carried out based on a systematic search of the bibliographical heritage available in MEDLINE/PubMed, SCOPUS, ISI web Knowledge, IME), without publication date restriction. This analysis showed that liver cirrhosis as a systemic condition, its effect and correlation with the oral cavity at a clinical and microbiological level is poor considered during dental care. Therefore, it was concluded that it is important to question the patients who come to dental care about the liver health status with the intention of having a good clinical praxis of these patients.

**Descriptors:** Microbiota; oral cavity; hepatic cirrhosis; odontology; hepatotoxic

## INTRODUCCIÓN

El ecosistema de la cavidad oral es abierto y dinámico con factores que condicionan su composición, y que continuamente se expone a modificaciones que afectan las características intrínsecas del microbiota bucal. El hígado, es uno de los órganos más prominentes, que desempeña más de 500 funciones distintas. Desafortunadamente, las enfermedades hepáticas crónicas representan la principal causa de morbilidad y mortalidad con millones de individuos afectados a nivel mundial. En México la cirrosis hepática es la 6ª causa de mortalidad general, lo que refleja que México sea el 13avo país con mayor mortalidad en el mundo. Se ha reportado que la cirrosis es una alteración crónica e irreversible que representa la etapa final del efecto de diversos agentes que afectan el parénquima hepático tales como son virus de la hepatitis B y C, el consumo crónico de alcohol y el hígado graso no alcohólico.

Las enfermedades hepáticas como se mencionó previamente se pueden separar en tipo infecciosas (infecciones virales, hepatitis A, B, C, D y E) y no infecciosas (consumo de alcohol, autoinmunes, metabólicas, entre otras) (Gutierrez-Reyes, Gutierrez-Ruiz, & Kershenobich, 2007; Osna, Donohue, & Kharbanda, 2017). Dentro de la historia clínica de las enfermedades hepáticas se ha descrito perfectamente que pueden presentarse diversas fases, que incluye esteatosis (acumulación de grasa), estatohepatitis (acumulación de grasa acompañada de inflamación) y acumulación de matriz extracelular (MEC) en el parénquima hepático, es decir fibrosis, que puede progresar a cirrosis y/o hepatocarcinoma celular (Alukal & Thuluvath, 2019; Bataller & Gao, 2015; Cheema, Hyachwan, Markert, Triplett, & Krishnamurthy, 2020; Marcellin, Asselah, & Boyer, 2002).

La evolución y progresión dependerá de la exposición al agente etiológico y a la combinación de estos, así como de otros factores (genética, estilo de vida, alimentación, etc.). En conjunto todos los agentes etiológicos contribuyen a que la cirrosis hepática sea la sexta causa de muerte en México causando aproximadamente 40,000 defunciones anualmente (INEGI, 2022). A nivel mundial estos datos no son muy distintos ya que se estima que hasta 2017 aproximadamente 1.5 billones de personas

presentaron alguna de las diferentes hepatopatías, afectando en ambos sexos principalmente en la cuarta década de vida, presentándose hasta 2 millones de muertes anualmente (Asrani, Devarbhavi, Eaton, & Kamath, 2019).

En la cavidad oral, las manifestaciones clínicas de la cirrosis hepática son diversas y están íntimamente ligadas al grado de cronicidad y avance de esta; puede presentarse desde una simple palidez en las mucosas, hemorragias gingivales y xerostomía, además de ser un coadyuvante para que exista un cambio en el ecosistema oral (Aberg & Helenius-Hietala, 2022).

En la literatura se describe de forma aislada, cierta relación entre la cirrosis hepática asociada a alcoholismo y la incidencia de problemas periodontales (Gronkjaer, 2015; Novacek et al., 1995). Mientras que en hepatitis C, diversos estudios mencionan que existe una relación impar para el desarrollo de liquen plano y posteriormente su transformación a carcinoma de células escamosas, sin embargo, existen datos controversiales entre la real asociación (Asaad & Samdani, 2005; Georgescu et al., 2019; Zychowska, 2020). Por otra parte, se ha reportado que la ingesta de varios medicamentos de acceso libre o bajo receta pueden causar daño agudo y/o crónico en el hígado, según los esquemas de administración y las dosis (Bjornsson, 2020; Lucena, Sanabria, Garcia-Cortes, Stephens, & Andrade, 2020; Suh, 2020).

Por todo lo anterior, los expertos en la salud bucal deben considerar el estado de salud hepática de los pacientes, previo al manejo y atención en la clínica odontológica; ya que en primera instancia puede ser una fuente de contagio tanto para el personal de salud como para otros pacientes (en los casos de enfermedades virales o infecciosas). Además, del hecho que dichos sujetos con enfermedad hepática pueden presentar hemorragias debido a déficit de factores de coagulación, mostrando un retraso en la capacidad de sanar y mostrar mejoría. Por su parte, el manejo de anestesia, antibióticos y otros compuestos químicos de uso rutinario en la atención de la salud oral pueden tener un impacto negativo en los pacientes que cursan una enfermedad hepática sin saberlo. El objetivo del presente artículo es revisar tanto a nivel clínico y/o microbiológico el comportamiento de las enfermedades hepáticas en la cavidad oral. Permitiendo, identificar alteraciones particulares de acuerdo con el agente inductor y así implementar los procedimientos y tratamientos odontológico-adecuados.

## DESARROLLO

La deficiente salud bucal, así como la gran incidencia de enfermedades orales son un tema de alta recurrencia en pacientes cirróticos. En los últimos años se ha prestado atención a la conexión entre la salud oral y la enfermedad hepática. En 2021, un grupo de investigadores en Dinamarca reportaron que pacientes con enfermedades orales (caries, lesiones periapicales, lesiones de la mucosa y periodontitis) presentaban una mayor mortalidad y complicaciones comparado con pacientes cirróticos sin enfermedades orales (Ladegaard Gronkjaer, Holmstrup, Jepsen, & Vilstrup, 2021). Esta evidencia acompañada por otros estudios sugiere que el microbiota bacteriano y la inflamación sistémica participan en esta tasa de morbilidad y mortalidad. No obstante, la asociación real del efecto de cada enfermedad bucal y su efecto directo al funcionamiento hepático no es del todo esclarecido. Dentro de la evidencia más sólida está relacionada con la periodontitis, en donde se reportó que el tratamiento de la periodontitis reduce los niveles séricos de proteína C reactiva, IL-6, TNF-α, fibrinógeno y colesterol total (Aberg & Helenius-Hietala, 2022). Además, estos pacientes con periodontitis, pero sin enfermedad sistémica presentan un aumento de lipopolisacárido (LPS) en circulación. Siendo que dicha concentración de LPS se reduce de manera significativa después de la intervención de tratamiento contra periodontitis. Inclusive bajo tratamiento de periodontitis, se han reportado una reducción significativa de especies reactivas de oxígeno (EROS) (Onder et al., 2017). Adicionalmente, a esta evidencia, el tratamiento de *P. gingivalis* en pacientes con enfermedad hepática no alcohólica resulta en una disminución significativa de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) (Yoneda et al., 2012). Además, el tratamiento periodontal en pacientes con cirrosis mostró una reducción de endotoxonemia e inflamación, así como mejora en los valores del índice de pronóstico de mortalidad por enfermedad hepática (MELD, Model for End-stage Liver Disease) y encefalopatía (Bajaj et al., 2018). Tanto los mediadores inflamatorios (citocinas), patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS, como el LPS) y estrés oxidativo son factores que tienen un papel en el inicio (hepatitis, fibrosis) y progresión de la enfermedad hepática (cirrosis y hepatocarcinoma).

La cavidad oral puede manifestar cambios que reflejan la disfunción hepática, tales como son: petequias, hematomas, ictericia de mucosas, liquen plano, glositis, equimosis etc. Dentro de las consideraciones de manejo de pacientes de servicio odontológico debe realizarse un escrutinio del estado de salud general e incluir el estado de salud hepático de los pacientes. Historia dental completa, hepatitis, ictericia, consumo de alcohol, cáncer, desordenes autoinmunes, uso de drogas, etc. debe considerarse que la enfermedad hepática puede conllevar a problemas en los factores de coagulación, por lo cual la hemostasis debe ser evaluada previo a una intervención que implique procedimientos quirúrgicos. El uso de sedantes y de anestésicos que tengan que sean metabolizados en hígado deben ser cuidadosamente seleccionados (Golla, Epstein, & Cabay, 2004). En este trabajo de revisión, se hace énfasis en el manejo adecuado de un paciente con enfermedad hepática crónica durante la atención odontológica siendo fundamental para una buena praxis clínica de la salud bucal de este tipo de pacientes, tomando en consideración que la enfermedad hepática es una constante y que va en aumento, principalmente en lo que respecta a la enfermedad hepática alcohólica y la no alcohólica (Asrani et al., 2019; Bjornsson, 2020).

**La cavidad oral: Un ecosistema complejo**

En la cavidad oral los microorganismos (bacterias, arqueas y hongos) se relacionan en un ambiente inespecífico con elementos abióticos mejor conocido como *“hábitat”*. Es así como, factores conocidos como determinantes ecológicos regularan la coexistencia de los microorganismos (Contaldo et al., 2021; Reitano et al., 2021; Thomas et al., 2021). Es importante destacar que mientras exista un equilibrio entre la microbiota y los tejidos del ecosistema el proceso de *“eubiosis”* estará presente, por otro lado, si este equilibrio se rompe, la boca estará enferma y el proceso de *“disbiosis”* se hará presente (Khor et al., 2021; Tungland, 2018).

Actualmente, se conocen aproximadamente 700 especies que pueden estar presentes en la cavidad oral, sin embargo, la mayor parte es transitoria y sólo 20 especies son residentes (Verma, Garg, & Dubey, 2018). La respuesta a la sustitución de un microorganismo que afecta directamente a las características intrínsecas del lugar donde habitan se conoce como *“sucesión”.* Entender las interacciones de los microorganismos en el ecosistema oral, así como, los diferentes factores que resultan

influyentes para diversos procesos, es indispensable para entender el binomio salud-enfermedad en diferentes condiciones sistémicas (Contaldo et al., 2021; Khor et al., 2021; Reitano et al., 2021).

Por su parte, la mucosa oral juega un papel determinante como puerta de entrada entre el cuerpo humano y el medio ambiente del que estamos rodeados, por lo tanto, podemos describirla como la primera línea de defensa y puede ser beneficiosa o potencialmente patógena de acuerdo con su equilibrio (Aberg & Helenius-Hietala, 2022). Es así como el equilibrio entre el microbiota oral y el sistema inmune son importantes en el proceso de homeostasis (Khor et al., 2021).

Las capas superficiales de células epiteliales junto con las secreciones salivales de la mucosa bucal serán decisivos en la limitación de la colonización bacteriana; haciéndola beneficiosa y/o exacerbando el proceso de las enfermedades (Aberg & Helenius-Hietala, 2022; Reitano et al., 2021). Es posible entender, que existe una gran carga microbiana que da lugar a una inflamación mínima en los individuos sanos, sin embargo, cuando se genera un descontrol en ella, hay una probabilidad de desarrollo de algunas enfermedades crónicas como la enfermedad periodontal (Gronkjaer, 2015; Novacek et al., 1995). Las interacciones entre el hospedero y ciertos microorganismos de la enfermedad periodontal son características de los diversos procesos de remisión y exacerbación que empieza desde la infección subgingival, y continúa con la colonización de toda la mucosa. El epitelio del surco gingival en combinación con las fimbrias y las moléculas salivales, coadyuvan para que los patógenos invadan la encía, por medio de la producción de leucotoxinas que promueven la supresión de linfocitos, propiciando la destrucción de los tejidos periodontales, a través de la liberación de colagenasas y diferentes enzimas (Gursoy, Gursoy, Liukkonen, Suominen, & Kononen, 2023; Nusrat, Rahman, & Karim, 2023). Por lo tanto, se induce inflamación local y disbiosis microbiana. La disbiosis oral tiene un efecto variable en la etapa de cirrosis compensada, comparada con la descompensada; es así como los cambios microbianos se hacen presentes en la composición y en la función; sin embargo, los tratamientos actuales conocidos no abordan el microbioma oral; aunque puede tener un papel determinante para retrasar la progresión de dicha enfermedad, debido a que existe un

estrecho vínculo entre ambas (Gronkjaer, 2015; Movin, 1981; Novacek et al., 1995; Tungland, 2018).

**Eje boca-tracto gastrointestinal**

La primera puerta para la digestión es la boca, donde el alimento ingerido contiene secreciones digestivas, la cual es reabsorbida para evitar el desequilibrio hidroeléctrico y ácido-base (Senel, 2021).

La relación entre la cavidad oral, el intestino delgado y el hígado, es relativamente estrecha (Contaldo et al., 2021; Khor et al., 2021). En la enfermedad hepática por alcohol, se promueve un aumento de la permeabilidad intestinal debido a que las proteínas de las uniones estrechas de los enterocitos son alteradas, lo que permite la translocación de endotoxinas o LPS de la membrana de las bacterias Gram negativas, que a través de la vena porta, las cuales llegan al hígado donde las células de Kupffer (macrófagos del hígado) y los hepatocitos los reconocen mediante los receptores Toll (TLR), en particular TLR-4. Finalmente, este reconocimiento de receptores celulares activa vías de señalización celular, que producen citocinas proinflamatorias como Factor de necrosis tumoral (TNF-α), Interleucinas (IL)- 1, 6, 8 entre otras. Si el daño es sostenido por periodos largos de tiempo, la inflamación se convierte en un evento crónico. Además, se promueve un aumento de la microbiota patógena del intestino y de la cavidad oral, ocasionando una disbiosis sistémica (Hosseini, Shor, & Szabo, 2019; Kawaratani et al., 2013; Seki, Park, & Fujimoto, 2011; Zhou, Wu, Dong, Jacob, & Wang, 2008).

La relación entre la enfermedad periodontal y las enfermedades sistémicas se hace presente principalmente a causa de una deficiencia en la higiene bucal, a los factores de riesgo compartidos y a los procesos inflamatorios que tienen como resultado una afectación en la inmunidad de las enfermedades respiratorias y la bacteriemia (Chen et al., 2023; Contaldo et al., 2021).

En los pacientes con cirrosis hepática se han asociado a una mayor susceptibilidad a infecciones virales y bacterianas (Dunn & Shah, 2016; Lemmers et al., 2009). Esto puede deberse a modificaciones en la activación, la capacidad efectora y muerte celular de los linfocitos T cooperadores y citotóxicos.

A medida que la cirrosis progresa, en la microbiota oral existe un predominio de *Porphyromonas gingivalis* y una mayor incidencia de inflamación gingival y pérdida de inserción clínica y ósea (Contaldo et al., 2021; Reitano et al., 2021), esto indica que la cronicidad de la periodontitis es consistente con el descuido de la salud oral y la cirrosis. De manera interesante, se ha reportado que la eliminación de *P. gingivalis* inhibe la progresión de la fibrosis hepática y reduce la inflamación en la enfermedad hepática no alcohólica (esteatohepatitis) (Contaldo et al., 2021; Nagasaki et al., 2021; Yao et al., 2023). Se ha descrito que, la falta de neutrófilos en el periodonto es un factor que promueve el desarrollo de la enfermedad periodontal (Aberg & Helenius-Hietala, 2022; Gronkjaer, 2015; Kinane, Stathopoulou, & Papapanou, 2017). El estado de inflamación y la pérdida de hueso, se ha correlacionado con los niveles de IL-17. La inhibición de esta citocina favorece el reclutamiento de los neutrófilos a los tejidos periodontales reduciendo la inflamación, el daño a los tejidos periodontales y la pérdida de hueso (Kinane et al., 2017).

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Staphylococcus aureus* son los principales agentes etiológicos de diversos tipos periodontitis agresivas crónicas. Dentro de sus factores de patogenicidad se incluye la producción de leucotoxinas, las cuales inducen la lisis de neutrófilos, a su vez actúa como activador de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), lo que favorece la quimiotaxis de las células de defensa y por consiguiente la migración de estas bacterias y sus PAMS de la cavidad oral al hígado; lo que tiene como consecuencia agravar la condición de fibrosis hepática (Contaldo et al., 2021; Nusrat et al., 2023). Además, otra vía de comunicación son los niveles salivales en genotipo de fimbrilla A que se presentan en pacientes que desarrollan fibrosis hepática (Sultan et al., 2019).

La enfermedad periodontal tiene una prevalencia en pacientes con hepatopatías del 25% al 68% en comparación con pacientes sanos (Rincic et al., 2021).Generalmente, la prevalencia de periodontitis tiende a concentrarse en pacientes con cirrosis hepática alcohólica, debido a la mala higiene que estos pacientes presentan. La periodontitis resulta estar asociada con las enfermedades hepáticas debido a que el hígado representa una fuente de vinculación entre el intestino y la cavidad oral a través de una permeabilidad alterada que permite la translocación directa de compuestos bacterianos

a la circulación sistémica (Aberg & Helenius-Hietala, 2022; Gronkjaer, 2015; Novacek et al., 1995).

Actualmente, la administración oral de probióticos como los *Lactobacillus rhamnosus* dos veces al día durante ocho semanas favorece una abundancia relativa reducida de *Earobacteriacea*, *Clostridiales incertae sedis* y *Lachnospiraceae* autóctonas en las heces indicando una reducción en la disbiosis, las endotoxinas y los mediadores inflamatorios, pero no reduciendo la gingivitis y la enfermedad periodontal (Acharya, Sahingur, & Bajaj, 2017). Por su parte, la administración oral de rifaximina (dos veces al día de 550 mg) la cual está indicada en el síndrome de intestino irritable y pacientes con cirrosis, tendrá como consecuencia cambios en la microbiota oral y funcionalidad (Acharya et al., 2017).

**Enfermedad hepática crónica**

De manera general el daño producido al hígado por las diversas etiologías, pueden presentar etapas muy características tales como son: esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y pudiendo continuar hasta la hepatocarcinoma celular.

En la fase aguda de daño, el hígado puede restaurar su masa de manera íntegra, al igual que su arquitectura original en un intervalo relativamente corto, incluso cuando se destruye una gran parte del órgano. En contraste, la lesión hepática crónica, resulta en una capacidad regenerativa alterada, marcada por un infiltrado inflamatorio alterado y una respuesta de cicatrización crónica. Dentro de la respuesta crónica se incluyen eventos de necrosis y/o apoptosis de células parenquimatosas, las cuales son reemplazadas por matriz extracelular (MEC) (Atzori, Poli, & Perra, 2009; Bataller & Gao, 2015; Bi et al., 2017)

En el caso de los individuos con infección aguda por VHC (Virus de Hepatitis C), se ha reportado que solo del 15 al 25% desarrollan una enfermedad sintomática claramente distinguible. No obstante, las manifestaciones clínicas suelen ser similares entre los diferentes tipos de hepatitis virales; presentando fatiga, mialgias, fiebre baja, ictericia, orina oscura, náuseas, vómitos y dolor en el cuadrante superior derecho, los cuales no son signos patognomónicos de la enfermedad hepática (Gutierrez-Reyes et al., 2007; Szabo et al., 2018).

Las manifestaciones clínicas suelen ser evidentes en etapas avanzadas de daño, principalmente en la cirrosis. La cirrosis se desarrolla en aproximadamente un 20 a 30% de los sujetos que están en continuo estimuló con algún agente agresor durante un período de 25 a 30 años (Asrani et al., 2019). Una vez que se desarrolla la cirrosis, los pacientes están en riesgo de descompensación hepática, carcinoma hepatocelular y muerte (Campos-Varela & Castells, 2008; Martinez-Castillo, Altamirano-Mendoza, Zielinski, et al., 2023; Mendez-Sanchez et al., 2005). La escala de Child-Pugh ha sido utilizada ampliamente para evaluar la supervivencia de pacientes con cirrosis (Peng, Qi, & Guo, 2016). Se clasifican en clase A si la puntuación es de 5-6 puntos, clase B si es de 7-9 puntos y clase C si es de 10-15 puntos. En donde la clase A tiene la mayor supervivencia al cabo de 1 año (100%) y la clase C tiene supervivencia estimada al año de un 45% y a los dos años de solo el 35% (Peng et al., 2016) (Tabla 1).

**Tabla 1.**

Clasificación funcional de Child- Pugh en la cirrosis hepática.

| **Criterio** | **1 punto** | **2 puntos** | **3 puntos** |
|---|---|---|---|
| Albuminemia (g/dl) | >3.5 | 2,8-3,5 | <2.8 |
| Bilirrubinemia (g/dl) | <2.0 | 2,0-3,0 | >3.0 |
| Actividad de protrombina (INR/%) | <1,7/>50% | 1,7-2,3/30-50% | >2.3/<30% |
| Encefalopatía | Inexistente | Grados1-2 | Grados 3-4 |
| Ascitis | Inexistente | Fácil de controlar | Difícil de controlar |
| Clase A: 5-6 puntos, Clase B: 7-9 puntos, Clase C: >9 puntos | | | |

**Fuente:** Elaboración propia

En cuanto a los signos y síntomas en cirrosis descompensada se pueden considerar los siguientes:

**Alteraciones cutáneas-ungueales**: Telangiectasias, eritema palmar, hipertrofia parotídea, contractura de dupuytren, acropaquia, leuconiquia, hepatomegalia y esplenomegalia (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018).

**Alteraciones endocrinas**: Atrofia testicular, disminución de la libido, impotencia coeundi, ginecomastia, alteraciones en el ciclo menstrual, anormalidad de la distribución

del vello (axilas y pubis principalmente) (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018).

**Manifestaciones hemorrágicas**: Equimosis, gingivorragias, epistaxis y hemorragia de tubo digestivo alto y/o bajo.

**Complicaciones:** Edema generalizado, peritonitis bacteriana, síndrome hepatorrenal, encefalopatía hepática, hemorragia gastrointestinal, hipertensión portal, sensibilidad a medicamentos y resistencia a la insulina (European Association for the Study of the Liver. Electronic address & European Association for the Study of the, 2018).

**Etapa subclínica de la cirrosis**

A) Diagnóstico: Para determinar el agente etiológico de la cirrosis debe consistir en una historia clínica completa, para valorar estilo de vida y analizar los datos bioquímicos. Así mismo, en la historia clínica se puede valorar el consumo de sustancias toxicas (alcohol, drogas y otros agentes químicos) prácticas de riesgo (tatuajes, perforaciones, transfusiones). El riesgo y abuso del consumo de alcohol pueden evaluarse por medio de cuestionario como son el AUDIT y el DSM-V. En cuanto, a las enfermedades virales deben realizarse pruebas rápidas y de carga viral, es importante comentar que desafortunadamente la identificación de una infección viral puede progresar sin que el paciente sea consciente.

B) Tratamiento: De acuerdo con el agente inductor pueden realizarse medidas para disminuir el daño hepático. En el caso de HGNA una dieta baja en grasas y carbohidratos, así como una rutina de ejercicio, han mostrado un impacto favorable en la disminución de las etapas de daño hepático (Addolorato, Vassallo, Mirijello, & Gasbarrini, 2019; Alukal & Thuluvath, 2019). Una vez, que se cursa una etapa muy avanzada de daño hepático, la posibilidad de un trasplante de hígado es la única alternativa (Martinez-Castillo, Altamirano-Mendoza, Zielinski, et al., 2023).

**Protocolo Odontológico para Pacientes con Hepatopatías**

Los pacientes hepáticos representan una de las dificultades más importantes y actuales para el odontólogo; por tanto, un paciente con antecedentes de alguna condición que afecte directamente el funcionamiento del hígado obliga al clínico dental a indagar sobre varios aspectos fundamentales: la confirmación del diagnóstico, el daño hepático

acumulado, la condición funcional y el potencial agente infectante o estimulo agresor. (Tabla 2).

**Tabla 2.**

Hallazgos intraorales en pacientes con hepatopatías.

| |
|---|
| Mucosa oral pálida o anaranjada |
| Xerostomía |
| Parotiditis |
| Candidiasis |
| Hipertrofia parotídea o submaxilar |
| Estomatitis urémica |
| Disestesia del borde lingual con hormigueo o embotamiento |
| Edemas intrabucales en úvula y lengua. |
| Radiográficamente se observan alteraciones óseas con pérdida lámina dura, desmineralización y lesiones radiotransparentes |
| Gingivorragias |
| Petequias |
| Sialoadenosis |
| Hematomas orales |
| Riesgo de aparición de caries |
| Riesgo de aparición de liquen plano (Hepatitis C) |

**Fuente:** Elaboración propia

Principales consideraciones

A) Procedimientos quirúrgicos a realizar.

B) Elección de anestesia.

C) Medicamentos prescritos.

D) Control de infecciones cruzadas.

E) Elección de materiales para uso odontológico (Tabla 3).

**Tabla 3.**

Materiales hepatotóxicos utilizados en Odontología.

| | |
|---|---|
| Hipoclorito de sodio | Es un agente oxidante, puede provocar irritación y quemaduras en mucosas, labios, boca, lengua, garganta, esófago y estómago. Corrosión de los dientes, respiración corta y agitada, piel fría, salivación profusa, delirio, dolor abdominal, náuseas y vómito con sangre. En grandes cantidades causa perforación del esófago o gástrica desarrollando mediastinitis, peritonitis, fiebre intensa y |

| | |
|---|---|
| | acidosis metabólica. En odontología se usa a concentraciones entre 0,5% y 5,25%. Tomar en cuenta que el daño depende de la concentración que se utilice (Peck, Workeneh, Kadikoy, Patel, & Abdellatif, 2011). |
| EDTA | Produce una reacción inflamatoria moderada en los tejidos y una ligera y reversible descalcificación del hueso periapical. Recientemente se ha comprobado que el EDTA puede alterar la interacción de diferentes moléculas con sus receptores de membrana. Inhibición por el EDTA de la unión del macrófago a los trombocitos tratados con sialidasa, inhibe la interacción entre el macrófago y la proteína C-reactiva (El-Naggar et al., 2020). |
| Flúor | Interactúa directamente en los procesos celulares como la expresión de genes, el ciclo celular, la proliferación, la migración, el metabolismo, la apoptosis, la necrosis e induce al estrés oxidativo en hígado, eritrocitos y procesos neurológicos principalmente, además pueden agravar la enfermedad periodontal (Barbier, Arreola-Mendoza, & Del Razo, 2010). |
| **BisGMA** | Puede llegar a filtrarse de las resinas restauradoras y activar mediadores de inflamación en un entorno periférico y así inducir óxido nítrico, ROS y citocinas inflamatorias en los macrófagos, mediante la activación de NF-κB, la degradación de IκB y la activación de p-Akt.; agravando la inflamación hepática. Otros efectos adversos se incluyen en la salud perinatal, infantil y adulta; debido a que ocasiona efectos reproductivos y de desarrollo; las enfermedades metabólicas y otros efectos sobre la salud (Al-Odayni et al., 2019). |

**Fuente:** Elaboración propia

Consideraciones del Tratamiento Odontológico en pacientes con enfermedad hepática

1. Si el paciente está controlado (compensado), se puede llevar a cabo cualquier tratamiento odontológico.

2. Si no existe control, sólo urgencias e infecciones graves.

3. Para evitar complicaciones orales se deben realizar revisiones frecuentes y motivación en la higiene oral.

4. Antes de llevar a cabo una cirugía se debe valorar un panel viral, los problemas de sangrado, infección y cicatrización.

**Fármacos usados en Odontología con potencial efecto hepatotóxico**

1. Anestésicos locales tipo amidas: lidocaína, mepivacaína, prilocaína, bupivacaína, oxetacaína, etidocaína, ropivacaína, levobupivacaína, por lo que a medida de lo posible

se debe evitar realizar tratamientos invasivos que comprometen la salud sistémica del paciente (Barbaresso, Rau, Zgarian, Meghea, & Ghica, 2014; Lino et al., 2019; Rodriguez Martinez, Talavan Serna, & Silvestre, 2016). Así mismo el uso de compuestos de uso rutinario en medicina dental esta reportado que pueden inducir daño hepático (Al-Odayni et al., 2019; Barbier et al., 2010; El-Naggar et al., 2020; Peck et al., 2011).

2. Los antinflamatorios no esteroideos (AINES), inducen hemorragias digestivas y deterioran la función renal porque interfieren con la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (Rodriguez Martinez et al., 2016), por lo cual un selecto número de fármacos son los de elección en hepatopatías (Tabla 4).

**Tabla 4.**

AINES recomendados en pacientes con hepatopatías.

| **Nombre** | **Posología** | **Forma farmacéutica y formulación** |
|---|---|---|
| Clonixinato de lisina | Parenteral<br>I.M o I.V. 1-2 ampolletas cada 6-8 horas. | 100 mg/ Vehículo, c.b.p. 2 m |
| Acetaminofén | La vida media se prolonga en los pacientes con daño hepático, pero no se ha definido la necesidad de realizar ajustes en la dosis del medicamento en este grupo de pacientes y, en general, se considera seguro administrar la dosis normal en pacientes con padecimientos hepáticos crónicos estables.<br>La dosis normal para analgesia y el control de la fiebre es de 325 a 1,000 mg cada cuatro horas, hasta un máximo de 4 gramos al día, en adultos. | SOLUCIÓN<br>Paracetamol (acetaminofén).....100 mg<br>TABLETA<br>Paracetamol (acetaminofén).....500 mg |

**Fuente:** Elaboración propia

3. Evitar el uso de la codeína ya que su biotransformación depende de la enzima *cyp2d6* del sistema citocromo *P-450* (Barbaresso et al., 2014; Lino et al., 2019).

4. En los antibióticos se desaconseja el uso de cloranfenicol, tetraciclinas, cefalosporinas (carbenicilina y la ticarcilina); mientras que la clindamicina y el

metronidazol se deben reducir hasta en un 50% de su concentración (Barbaresso et al., 2014; Bjornsson, 2020; Vanoli, Nava, Invernizzi, Panizzuti, & Grassi, 2022) (Tabla 5).

**Tabla 5.**

Antibióticos recomendados en pacientes con hepatopatías.

| **Antibióticos** | **ClCr ml/min** | | | **Child-Pugh** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | >50 | 10-50 | <10 | A | B | C |
| Penicilina G | 1,5 E6UI/4–6h | 3 E6UI/8 | 2 E6UI/12h | SC | SC | SC |
| Penicilina V | 0,8–1,6 E6/6h | 0,8–1,6 E6/6h | 0,8–1,6 E6/12h | SC | SC | SC |
| Ampicilina | 0,5–2g/6–8h | 0,5–2g/12h | 0,5–2g/12–24h | SC | SC | SC |
| Amoxicilina | 1–2g/8h | 1–2g/12h | 1–2g/24h | SC | SC | SC |
| Amoxicilina/ clavulánico | 1–2g/6–8h | 0,5–1g/12–18h | 0,5–1g/24h | SC | SC | SC |
| Amikacina | 15mg/kg/24h | 9–12mg/kg/24h | 2–4mg/kg/24h | SC | SC | SC |
| Doxiciclina | 0,1g/12–24h | 0,1g/24h | 0,1g/24h | SC | SC | SC |
| Eritromicina | 0,1g/24h | SC | SC | 0,5g/8h | 0,3g/8h | 0,3g/8h |
| Azitromicina | 0,3g/8h | SC | SC | SC | SC | SC |
| Clindamicina | 0,3–0,9g/8h | SC | SC | SC | SC | SC |
| Metronidazol | 0,5g/8h | SC | SC | SC | 0,25g/8h | 0,25g/8h |
| Rifampicina | 0,6g/24h | 0,3–0,6g/24h | 0,3–0,6g/24h | SC | 0,3–0,6g/24ha | 0,3–0,6g/24ha |

**Fuente:** Elaboración propia

## Consideraciones Generales para el Tratamiento Farmacológico de los Pacientes con Hepatopatías

1. Debido a que el metabolismo hepático se encuentra alterado, la administración de medicamentos orales que son procesados por el hígado, no deben ser la recomendación de primera elección (Lucena et al., 2020; Rodriguez Martinez et al., 2016; Suh, 2020).

2. Al prescribir los fármacos deben de tenerse en primera elección los medicamentos por eliminación renal (Peck et al., 2011).
3. Los fármacos de administración oral sólo en casos donde no exista alternativa y en dosis al 50% o menores.

**Las Enfermedad Hepática y Desarrollo de Carcinomas Orales**

En la actualidad el cáncer oral constituye uno de los mayores problemas de salud mundial junto con el carcinoma hepatocelular en el que cada año fallecen más de 600, 000 personas a nivel mundial. Ambas enfermedades tienen una relevancia importante debido a que representan de las mayores complicaciones a nivel crónico en el grupo de afecciones hepáticas (Aberg & Helenius-Hietala, 2022). El liquen plano es una enfermedad inflamatoria, que afecta a la piel, mucosas, pelo y uñas. Es autolimitado y comúnmente aparece en adultos de edad media. No existe una etiología específica para esta enfermedad, sin embargo, las hipótesis patogénicas involucran factores inmunológicos y genéticos; algunas otras como estrés emocional, infecciones y alteraciones hepáticas (Aberg & Helenius-Hietala, 2022; Georgescu et al., 2019; Oleaga, Gardeazabal, Sanz de Galdeano, & Diaz, 1995).

Frecuentemente, el liquen plano es causado por una reacción de los linfocitos T, respuesta autoinmunitaria contra queratinocitos epiteliales basales (Asaad & Samdani, 2005; Oleaga et al., 1995). La insuficiencia hepática inducida por hepatitis C y cirrosis biliar primaria pueden llevar al desarrollo de esta enfermedad, aunque también algunos estudios arrojan que otras formas de hepatitis también son factores desencadenantes (Asaad & Samdani, 2005; Georgescu et al., 2019). De manera similar, el abuso en el consumo de alcohol favorece de forma significativa el riesgo de desarrollar una displasia o carcinoma, y al existir un cambio en la microbiota oral en los pacientes hepáticos hace más sencillo el desarrollo de cáncer oral (Contaldo et al., 2021; Gronkjaer, 2015).

El hígado es un órgano que cumple múltiples funciones interrelacionadas, cuando se presenta un trastorno hepático éstas se ven alteradas y comienzan los cambios microbiológicos a nivel sistémico (Kuscuoglu et al., 2018). Es así como la cirrosis hepática representa una de las principales causas de muerte en nuestro país (Asrani et al., 2019; Bjornsson, 2020; Mendez-Sanchez et al., 2005). Dicha enfermedad tiene diferentes causas que van desde factores genéticos, autoinmunes hasta el consumo de

alcohol excesivo o condiciones insalubres. A medida que pasa el tiempo la enfermedad va a desarrollarse y comenzarán a aparecer diferentes síntomas hasta el desarrollo de carcinomas (Adachi et al., 2007; Bataller & Gao, 2015; Higashi, Friedman, & Hoshida, 2017; Paik, Golabi, Younossi, Mishra, & Younossi, 2020). A nivel microbiológico, se presenta un proceso conocido como disbiosis que desencadena procesos inflamatorios a nivel oral, intestinal y hepático (Aberg & Helenius-Hietala, 2022; Acharya et al., 2017; Tungland, 2018).

Actualmente, la literatura menciona que hay una estrecha relación para el desarrollo e incidencia de la enfermedad periodontal en pacientes con cirrosis hepática, recientemente se demostró que los pacientes edéntulos tenían menos riesgo de enfermedad hepática no así con los pacientes con periodontitis avanzada no tratada (Helenius-Hietala et al., 2019) sin embargo, no se tienen los suficientes estudios que ayuden a determinar marcadores específicos en el tratamiento y reversión de dicha enfermedad. Por lo que, es de suma importancia que durante la atención odontológica es indispensable conocer la historia clínica de los pacientes, incluyendo las enfermedades hepáticas, ya que el uso de compuestos, fármacos y materiales de uso odontológico puede exacerbar alguna condición subyacente a nivel hepático.

## CONCLUSIONES

La enfermedad hepática crónica es causada por diferentes agentes etiológicos tales como son el consumo excesivo de alcohol, enfermedad hepática no alcohólica (antes NAFLD, ahora enfermedad metabólica asociada a hígado graso MAFLD, metabolic associated fatty liver disease) y hepatitis virales (Asrani et al., 2019; Bjornsson, 2020; Bradley et al., 2007). Los análisis de rutina de la valoración de la función hepática no son del todo sensibles y específicos para cada hepatopatía, además de que no siempre correlacionan con el grado de daño celular en el tejido hepático (Gressner, Weiskirchen, & Gressner, 2007; Tavakoli, Hull, & Okasinski, 2011). A nivel mundial la incidencia de la enfermedad hepática va en aumento, a pesar de que actualmente ya se cuenta con vacunas y tratamientos para la patología con origen viral (Martinez-Castillo et al., 2021; Martinez-Castillo et al., 2020). Sin embargo, el consumo de alcohol en nuestro país y a nivel mundial sigue en aumento, de igual manera se ha estimado que MAFLD ya es

considerada como una latente pandemia (Higuera-de-la-Tijera et al., 2022). Tanto la enfermedad causada por alcohol, como MAFLD puede ser revertidas por cambios de estilo de vida, no obstante, el apego a dietas y la abstinencia al alcohol no es una realidad (Martinez-Castillo, Altamirano-Mendoza, Sanchez-Valle, et al., 2023). Además, cabe mencionar que usualmente se acude a consulta médica, en etapas avanzadas de la enfermedad hepática (cirrosis, hepatocarcinoma).

Las infecciones orales tales como periodontitis, inducen la producción de mediadores inflamatorios, aumento de endotoxina y de EROS a nivel circulatorio, lo cual en conjunto con el estado de salud del paciente con enfermedad hepática crónica puede exacerbar el escenario de cronicidad e incluso aumentar el riesgo de muerte. Así mismo, el uso de fármacos y anestésicos locales de uso en la atención odontológica pueden tener un efecto negativo en el hígado desde etapas tempranas en aquellas personas que están cursando enfermedad hepática sin saberlo o sin haber presentado síntomas, promoviendo la progresión de la enfermedad.

Por su parte el clínico de la salud bucal debe solicitar paneles virales incluyendo virus hepáticos (virus de hepatitis C, B, etc) en los pacientes, con la finalidad de tomar medidas cautelares en la atención de pacientes. Debe tomarse en consideración la etapa que cursa al paciente para poder implementar una estrategia de atención adecuada. Incluso en el caso de trasplante hepático, la cual suele ser una opción terapéutica en etapas avanzadas, se considera la necesidad de tener una salud oral estable en aquellas personas que están en lista de espera (Hicks, 2015). Como especialistas en el área odontológica, es importante considerar que atender un paciente con enfermedad hepática crónica o aguda requiere de una gran responsabilidad ética, por lo cual es importante conocer los signos y síntomas que se presenta en la cirrosis hepática lo cual llevará a una mejor practica en el área de la Medicina bucal y en la Estomatología.

El realizar una historia clínica detallada es fundamental ya que es un instrumento de rápido escrutinio con el que el odontólogo cuenta para poder conocer de manera inmediata las enfermedades que aquejan a los pacientes que acuden a una consulta odontológica, este documento puede ser la diferencia entre prevenir y agravar patologías que el paciente presenta y así poder implementar un plan de tratamiento.

Actualmente, se requieren de más estudios clínicos que evalúen la interacción del binomio enfermedad periodontal–hepática, a través de la determinación de microorganismos orales que pueden llegar al hígado y que puedan exacerbar la condición del órgano. Así como también, conocer los diferentes fármacos y medicamentos que utilizamos en la práctica diaria y que pueda tener alguna repercusión directa o indirecta para los pacientes con algún padecimiento hepático.

**AGRADECIMIENTOS.** Se agradece al Dr. Juan Antonio Arreguin Cano por su revisión y ayuda en el diseño de tablas del manuscrito.

**Conflicto de interés**

Los autores no tienen conflictos de interés

**Financiación**

Este proyecto no contó con ninguna fuente de financiación

**Responsabilidades Éticas**

El proyecto fue aprobado por el comité de ética de la institución.

## REFERENCIAS

Aberg, F., & Helenius-Hietala, J. (2022). Oral Health and Liver Disease: Bidirectional Associations-A Narrative Review. *Dent J (Basel), 10*(2). doi:10.3390/dj10020016

Acharya, C., Sahingur, S. E., & Bajaj, J. S. (2017). Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. *Jci Insight, 2*(19). doi:10.1172/jci.insight.94416

Adachi, M., Sakamoto, H., Kawamura, R., Wang, W., Imai, K., & Shinomura, Y. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oxidative stress in cancer cells. *Histology and Histopathology, 22*(4), 437-442.

Addolorato, G., Vassallo, G. A., Mirijello, A., & Gasbarrini, A. (2019). Diagnosis and Management of Alcohol Use Disorder in Patients with Liver Disease: Lights and Shadows. *Neurotherapeutics 2019 17:1, 17*, 127-141. doi:10.1007/S13311-019-00802-8

Al-Odayni, A. B., Alfotawi, R., Khan, R., Sharaf Saeed, W., Al-Kahtani, A., Aouak, T., & Alrahlah, A. (2019). Synthesis of chemically modified BisGMA analog with low

viscosity and potential physical and biological properties for dental resin composite. *Dent Mater, 35*(11), 1532-1544. doi:10.1016/j.dental.2019.07.013

Alukal, J. J., & Thuluvath, P. J. (2019). Reversal of NASH fibrosis with pharmacotherapy. *Hepatology international, 13*(5), 534-545. doi:10.1007/s12072-019-09970-3

Asaad, T., & Samdani, A. J. (2005). Association of lichen planus with hepatitis C virus infection. *Ann Saudi Med, 25*(3), 243-246. doi:10.5144p/0256-4947.2005.243

Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J., & Kamath, P. S. (2019). Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol, 70*(1), 151-171. doi:10.1016/j.jhep.2018.09.014

Atzori, L., Poli, G., & Perra, A. (2009). Hepatic stellate cell: a star cell in the liver. *Int J Biochem Cell Biol, 41*(8-9), 1639-1642. doi:10.1016/j.biocel.2009.03.001

Bajaj, J. S., Matin, P., White, M. B., Fagan, A., Deeb, J. G., Acharya, C., . . . Sahingur, S. E. (2018). Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 315*(5), G824-G837. doi:10.1152/ajpgi.00230.2018

Barbaresso, R. C., Rau, I., Zgarian, R. G., Meghea, A., & Ghica, M. V. (2014). Niflumic acid-collagen delivery systems used as anti-inflammatory drugs and analgesics in dentistry. *Comptes Rendus Chimie, 17*(1), 12-17. doi:10.1016/j.crci.2013.07.007

Barbier, O., Arreola-Mendoza, L., & Del Razo, L. M. (2010). Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem Biol Interact, 188*(2), 319-333. doi:10.1016/j.cbi.2010.07.011

Bataller, R., & Gao, B. (2015). Liver Fibrosis in Alcoholic Liver Disease. *Seminars in Liver Disease, 35*, 146-156. doi:10.1055/S-0035-1550054

Bi, H. J., Ming, L. G., Cheng, R. P., Luo, H. L., Zhang, Y. J., & Jin, Y. (2017). Liver extracellular matrix promotes BM-MSCs hepatic differentiation and reversal of liver fibrosis through activation of integrin pathway. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 11*(10), 2685-2698. doi:10.1002/term.2161

Bjornsson, E. S. (2020). Epidemiology, Predisposing Factors, and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis, 24*(1), 1-10. doi:10.1016/j.cld.2019.08.002

Bradley, K. A., Debenedetti, A. F., Volk, R. J., Williams, E. C., Frank, D., & Kivlahan, D. R. (2007). AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care.

*Alcoholism, clinical and experimental research, 31*, 1208-1217. doi:10.1111/J.1530-0277.2007.00403.X

Campos-Varela, I., & Castells, L. (2008). Puntuaciones de pronóstico de la cirrosis. *Gastroenterología y Hepatología, 31*, 439-446. doi:10.1157/13125591

Cheema, B., Hyachwan, K., Markert, R. J., Triplett, D., & Krishnamurthy, P. (2020). Impact of Hepatitis C Treatment With Direct-Acting Antiviral Agents on Liver Stiffness Using Vibration-Controlled Transient Elastography and Fibrosis-4 Scores: A Prospective Study in the US Veteran Population. *American Journal of Gastroenterology, 115*, S537-S537.

Chen, L. Y., Yang, P. C., Hu, L. L., Yang, L., Chu, H. K., & Hou, X. H. (2023). Modulating phenylalanine metabolism by *L. acidophilus alleviates* alcohol-related liver disease through enhancing intestinal barrier function. *Cell and Bioscience, 13*(1). doi:10.1186/S13578-023-00974-Z

Contaldo, M., Fusco, A., Stiuso, P., Lama, S., Gravina, A. G., Itro, A., . . . Donnarumma, G. (2021). Oral Microbiota and Salivary Levels of Oral Pathogens in Gastro-Intestinal Diseases: Current Knowledge and Exploratory Study. *Microorganisms, 9*(5). doi:10.3390/microorganisms9051064

Dunn, W., & Shah, V. H. (2016). Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Clinics in Liver Disease, 20*, 445. doi:10.1016/J.CLD.2016.02.004

El-Naggar, S. A., El-Said, K. S., Elwan, M., Mobasher, M., Mansour, F., Elbakry, M., & Kabil, D. I. (2020). Toxicity of bean cooking media containing EDTA in mice. *Toxicol Ind Health, 36*(6), 436-445. doi:10.1177/0748233719893178

European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e. e. e., & European Association for the Study of the, L. (2018). Corrigendum to "EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis" [J Hepatol 69 (2018) 406-460]. *J Hepatol, 69*(5), 1207. doi:10.1016/j.jhep.2018.08.009

Georgescu, S. R., Tampa, M., Mitran, M. I., Mitran, C. I., Sarbu, M. I., Nicolae, I., . . . Popa, M. I. (2019). Potential pathogenic mechanisms involved in the association between lichen planus and hepatitis C virus infection. *Exp Ther Med, 17*(2), 1045-1051. doi:10.3892/etm.2018.6987

Golla, K., Epstein, J. B., & Cabay, R. J. (2004). Liver disease: current perspectives on medical and dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 98*(5), 516-521. doi:10.1016/S1079210404006432

Gressner, O. A., Weiskirchen, R., & Gressner, A. M. (2007). Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clin Chim Acta, 381*(2), 107-113. doi:10.1016/j.cca.2007.02.038

Gronkjaer, L. L. (2015). Periodontal disease and liver cirrhosis: A systematic review. *SAGE Open Med, 3*, 2050312115601122. doi:10.1177/2050312115601122

Gursoy, U. K., Gursoy, M., Liukkonen, A., Suominen, A. L., & Kononen, E. (2023). Salivary Human beta-Defensin 1-3 and Human alpha-Defensin-1 Levels in Relation to the Extent of Periodontal Disease and Tooth Loss in the Elderly. *Journal of Clinical Medicine, 12*(3). doi:10.3390/Jcm12030976

Gutierrez-Reyes, G., Gutierrez-Ruiz, M. C., & Kershenobich, D. (2007). Liver fibrosis and chronic viral hepatitis. *Arch Med Res, 38*(6), 644-651. doi:10.1016/j.arcmed.2006.10.001

Hicks, J. L. (2015). Oral care of the patient with liver failure, pretransplant--a retrospective study. *Spec Care Dentist, 35*(1), 8-14. doi:10.1111/scd.12075

Higashi, T., Friedman, S. L., & Hoshida, Y. (2017). Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev, 121*, 27-42. doi:10.1016/j.addr.2017.05.007

Higuera-de-la-Tijera, F., Lira-Vera, J. E., Morales-Gutierrez, O., Martinez-Castillo, M., Medina-Avila, Z., Servin-Caamano, A., . . . Gutierrez-Reyes, G. (2022). Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken), 19*(2), 63-67. doi:10.1002/cld.1164

Hosseini, N., Shor, J., & Szabo, G. (2019). Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol Alcohol, 54*(4), 408-416. doi:10.1093/alcalc/agz036

INEGI. (2022). Comunicado de prensa 24/22. *Instituto Nacional de Estadística y Geografía.*, 1-40.

Kawaratani, H., Tsujimoto, T., Douhara, A., Takaya, H., Moriya, K., Namisaki, T., . . . Fukui, H. (2013). The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. *Mediators of Inflammation, 2013*. doi:10.1155/2013/495156

Khor, B., Snow, M., Herrman, E., Ray, N., Mansukhani, K., Patel, K. A., . . . Machida, C. A. (2021). Interconnections between the Oral and Gut Microbiomes: Reversal of Microbial Dysbiosis and the Balance between Systemic Health and Disease. *Microorganisms, 9*(3). doi:10.3390/microorganisms9030496

Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers, 3*. doi:10.1038/Nrdp.2017.38

Kuscuoglu, D., Janciauskiene, S., Hamesch, K., Haybaeck, J., Trautwein, C., & Strnad, P. (2018). Liver - master and servant of serum proteome. *J Hepatol, 69*(2), 512-524. doi:10.1016/j.jhep.2018.04.018

Ladegaard Gronkjaer, L., Holmstrup, P., Jepsen, P., & Vilstrup, H. (2021). The impact of oral diseases in cirrhosis on complications and mortality. *JGH Open, 5*(2), 294-300. doi:10.1002/jgh3.12489

Lemmers, A., Moreno, C., Gustot, T., Maréchal, R., Degré, D., Demetter, P., . . . Devière, J. (2009). The interleukin-17 pathway is involved in human alcoholic liver disease. *Hepatology, 49*, 646-657. doi:10.1002/HEP.22680

Lino, P. A., Sohn, W., Singhal, A., Martins, M. A. P., Silva, M. E. D. E., & de Abreu, M. H. N. G. (2019). A national study on the use of opioid analgesics in dentistry. *Brazilian Oral Research, 33*. doi:10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0076

Lucena, M. I., Sanabria, J., Garcia-Cortes, M., Stephens, C., & Andrade, R. J. (2020). Drug-induced liver injury in older people. *Lancet Gastroenterol Hepatol, 5*(9), 862-874. doi:10.1016/S2468-1253(20)30006-6

Marcellin, P., Asselah, T., & Boyer, N. (2002). Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology, 36*, s47-s56. doi:10.1053/JHEP.2002.36993

Martinez-Castillo, M., Altamirano-Mendoza, I., Sanchez-Valle, S., Garcia-Islas, L., Sanchez-Barragan, M., Hernandez-Santillan, M., . . . Gutierrez-Reyes, G. (2023). Immune dysregulation and pathophysiology of alcohol consumption and alcoholic liver disease. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed), 88*(2), 136-154. doi:10.1016/j.rgmxen.2023.03.003

Martinez-Castillo, M., Altamirano-Mendoza, I., Zielinski, R., Priebe, W., Pina-Barba, C., & Gutierrez-Reyes, G. (2023). Collagen matrix scaffolds: Future perspectives for

the management of chronic liver diseases. *World J Clin Cases, 11*(6), 1224-1235. doi:10.12998/wjcc.v11.i6.1224

Martinez-Castillo, M., Hernandez-Barragan, A., Flores-Vasconcelos, I., Galicia-Moreno, M., Rosique-Oramas, D., Perez-Hernandez, J. L., . . . Gutierrez-Reyes, G. (2021). Production and activity of matrix metalloproteinases during liver fibrosis progression of chronic hepatitis C patients. *World Journal of Hepatology, 13*(2), 218-232. doi:10.4254/wjh.v13.i2.218

Martinez-Castillo, M., Rosique-Oramas, D., Medina-Avila, Z., Perez-Hernandez, J. L., Higuera-De la Tijera, F., Santana-Vargas, D., . . . Gutierrez-Reyes, G. (2020). Differential production of insulin-like growth factor-binding proteins in liver fibrosis progression. *Molecular and Cellular Biochemistry, 469*(1-2), 65-75. doi:10.1007/s11010-020-03728-4

Mendez-Sanchez, N., Villa, A. R., Chavez-Tapia, N. C., Ponciano-Rodriguez, G., Almeda-Valdes, P., Gonzalez, D., & Uribe, M. (2005). Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol, 4*(1), 52-55.

Movin, S. (1981). Relationship between periodontal disease and cirrhosis of the liver in humans. *J Clin Periodontol, 8*(6), 450-458. doi:10.1111/j.1600-051x.1981.tb00894.x

Nagasaki, A., Sakamoto, S., Arai, T., Kato, M., Ishida, E., Furusho, H., . . . Miyauchi, M. (2021). Elimination of Porphyromonas gingivalis inhibits liver fibrosis and inflammation in NASH. *J Clin Periodontol, 48*(10), 1367-1378. doi:10.1111/jcpe.13523

Novacek, G., Plachetzky, U., Potzi, R., Lentner, S., Slavicek, R., Gangl, A., & Ferenci, P. (1995). Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis--role of etiology of liver disease. *J Hepatol, 22*(5), 576-582. doi:10.1016/0168-8278(95)80453-6

Nusrat, F., Rahman, M. T., & Karim, M. M. (2023). Bacterial endotoxins in periodontal health and diseases. *Biocell, 47*(1), 81-89. doi:10.32604/biocell.2023.024635

Oleaga, J. M., Gardeazabal, J., Sanz de Galdeano, C., & Diaz, P. J. (1995). Generalized lichen planus associated with primary biliar cirrhosis which resolved after liver transplantation. *Acta Derm Venereol, 75*(1), 87. doi:10.2340/000155557587

Onder, C., Kurgan, S., Altingoz, S. M., Bagis, N., Uyanik, M., Serdar, M. A., . . . Gunhan, M. (2017). Impact of non-surgical periodontal therapy on saliva and serum levels of markers of oxidative stress. *Clin Oral Investig, 21*(6), 1961-1969. doi:10.1007/s00784-016-1984-z

Osna, N. A., Donohue, T. M., Jr., & Kharbanda, K. K. (2017). Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res, 38*(2), 147-161.

Paik, J. M., Golabi, P., Younossi, Y., Mishra, A., & Younossi, Z. M. (2020). Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology, 72*(5), 1605-1616. doi:10.1002/hep.31173

Peck, B., Workeneh, B., Kadikoy, H., Patel, S. J., & Abdellatif, A. (2011). Spectrum of sodium hypochlorite toxicity in man-also a concern for nephrologists. *NDT Plus, 4*(4), 231-235. doi:10.1093/ndtplus/sfr053

Peng, Y., Qi, X., & Guo, X. (2016). Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore), 95*(8), e2877. doi:10.1097/MD.0000000000002877

Reitano, E., de'Angelis, N., Gavriilidis, P., Gaiani, F., Memeo, R., Inchingolo, R., . . . Carra, M. C. (2021). Oral Bacterial Microbiota in Digestive Cancer Patients: A Systematic Review. *Microorganisms, 9*(12). doi:10.3390/microorganisms9122585

Rincic, G., Gacina, P., Jukic, L. V., Rincic, N., Bozic, D., & Badovinac, A. (2021). Association between Periodontitis and Liver Disease. *Acta Clinica Croatica, 60*(3), 510-518. doi:10.20471/acc.2021.60.03.22

Rodriguez Martinez, S., Talavan Serna, J., & Silvestre, F. J. (2016). [Dental management in patients with cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol, 39*(3), 224-232. doi:10.1016/j.gastrohep.2015.07.005

Seki, E., Park, E., & Fujimoto, J. (2011). Toll-like receptor signaling in liver regeneration, fibrosis and carcinogenesis. *Hepatology Research, 41*(7), 597-610. doi:10.1111/j.1872-034X.2011.00822.x

Senel, S. (2021). An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa. *Int J Mol Sci, 22*(15). doi:10.3390/Ijms22157821

Suh, J. I. (2020). Drug-induced liver injury. *Yeungnam Univ J Med, 37*(1), 2-12. doi:10.12701/yujm.2019.00297

Sultan, A. R., Hoppenbrouwers, T., Lemmens-den Toom, N. A., Snijders, S. V., van Neck, J. W., Verbon, A., . . . van Wamel, W. J. B. (2019). During the Early Stages of Staphylococcus aureus Biofilm Formation, Induced Neutrophil Extracellular Traps Are Degraded by Autologous Thermonuclease. *Infection and Immunity, 87*(12). doi:10.1128/IAI.00605-19

Szabo, G., Mitchell, M. C., McClain, C. J., Dasarathy, S., McCullough, A. J., Nagy, L., . . . Barton, B. (2018). IL-1 Receptor Antagonist in Combination with Pentoxifylline and Zinc for Severe Alcoholic Hepatitis: A Multicenter Randomized Double-Bind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Hepatology, 68*(6), 1445a-1445a.

Tavakoli, H. R., Hull, M., & Okasinski, L. M. (2011). Review of Current Clinical Biomarkers for the Detection of Alcohol Dependence. *Innovations in Clinical Neuroscience, 8*, 26.

Thomas, C., Minty, M., Canceill, T., Loubieres, P., Azalbert, V., Terce, F., . . . Blasco-Baque, V. (2021). Obesity Drives an Oral Microbiota Signature of Female Patients with Periodontitis: A Pilot Study. *Diagnostics (Basel), 11*(5). doi:10.3390/diagnostics11050745

Tungland, B. (2018). Oral Dysbiosis and Periodontal Disease: Effects on Systemic Physiology and in Metabolic Diseases, and Effects of Various Therapeutic Strategies. *Human Microbiota in Health and Disease: Pathogenesis to Therapy*, 421-461. doi:10.1016/B978-0-12-814649-1.00010-7

Vanoli, J., Nava, M., Invernizzi, C., Panizzuti, F., & Grassi, G. (2022). Metronidazole-induced hepatotoxicity in a patient with xeroderma pigmentosum: A case report. *Medicine (Baltimore), 101*(21), e29416. doi:10.1097/MD.0000000000029416

Verma, D., Garg, P. K., & Dubey, A. K. (2018). Insights into the human oral microbiome. *Archives of Microbiology, 200*(4), 525-540. doi:10.1007/s00203-018-1505-3

Yao, C., Lan, D. M., Li, X., Wang, Y., Qi, S. C., & Liu, Y. H. (2023). Porphyromonas gingivalis is a risk factor for the development of nonalcoholic fatty liver disease via ferroptosis. *Microbes and Infection, 25*(1-2). doi:10.1016/J.Micinf.2022.105040

Yoneda, M., Naka, S., Nakano, K., Wada, K., Endo, H., Mawatari, H., . . . Nakajima, A. (2012). Involvement of a periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Bmc Gastroenterology, 12*, 16. doi:10.1186/1471-230X-12-16

Zhou, M., Wu, R., Dong, W., Jacob, A., & Wang, P. (2008). Endotoxin downregulates peroxisome proliferator-activated receptor-γ via the increase in TNF-α release. *https://doi.org/10.1152/ajpregu.00340.2007, 294*, 84-92. doi:10.1152/AJPREGU.00340.2007

Zychowska, M. (2020). No evidence for association between cutaneous lichen planus and hepatitis B and C virus infection in south Poland - a case-control study. *Int J Dermatol, 59*(6), 698-703. doi:10.1111/ijd.14880

©2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/