

AVANCES EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA PERIODONTITIS JUVENIL

EDGARDO RODOLFO CARIDE

Profesor titular interino de Periodoncia
Facultad de Odontología de La Plata

Calle 53 N° 493 - 24- 3360

*A la memoria del Prof. Dr. Alberto Meiss - Educador
Investigador y Magnífico ser humano*

La periodontitis o enfermedad periodontal (E.P.) incluye un número de entidades clínicas, algunas de las cuales pueden ser asociadas con bacterias específicas.

Así se ha descripto que el bacteroides gingivalis, gran negativo anaerobio tiene un importante rol en muchos casos de periodontitis del adulto.

También se ha asociado al bacteroides intermedio junto a la espiroqueta en la gingivitis ulceronecrotizante (GUNA) y capnocytophaga se hallaron en casos de periodontitis avanzada en pacientes con diabetes juvenil, insulino dependientes y nuevamente al bacteroides intermedio en la gingivitis de embarazo.

Pero en los últimos años se halló una relación entre el actinobacilos actinomycetemcomitans (Aa), también llamado Haemophilus Actinomycetemcomitans (H.a) y la periodontitis juvenil (P. J.).

La P. J. es una enfermedad del periodonto que ocurre en adolescentes jóvenes, que se caracteriza por una marcada pérdida de inserción, que es muy rápida y afecta al tejido conectivo y al hueso alveolar. Según Baer hay dos formas de P. J.: una donde sólo son afectados los primeros molares e incisivos (P. J. localizada) y otra donde la lesión es generalizada y la mayor parte de la dentición está afectada (P. J. generalizada) (1). La edad de iniciación varía entre los 11 y 15 años, es más frecuente en mujeres que en hombres en una proporción de 3 a 1 y más común en la raza negra. Además existe una tendencia familiar a la enfermedad que se describirá más adelante. Clínicamente la encía en los sitios afectados por la P. J. L. puede presentarse con color y textura casi normales o bien aparecer como una gingivitis. Pero al sondaje hay bolsas muy profundas, que sangran fácilmente, movilidad y en casos de molares e incisivos se pueden observar extrusión, migraciones y distemas. En molares hay lesiones en furcaciones. Es importante la radiografía en el diagnóstico, ya que se presentan severas lesiones verticales o angulares que con casi siempre en primeros molares bilaterales o en espejo (2).

En los períodos iniciales es escasa o nula la presencia de placa bacteriana supragingival y de cálculo. La lesión se debe a la placa bacteriana sub-gingival asociada o frecuentemente dominada por el Aa y otras bacterias como Eikenella Corrodens y Capnocytophaga.

Otras características es la rapidéz de esta entidad. Waerhaug midió la pérdida ósea y observó que era de 3 a 5 micrones por día, o sea 1,8 mm. por año; en 10 años la pérdida de inserción llegaría al ápice (3). La prevalencia de la P. J. es baja, entre el 0,1% al 17%. Barnett y colaboradores estudiaron una población de 2.167 pacientes entre 13 a 30 años y encontraron una prevalencia del 2,4%. Caride E., Sierra L., Guevara R. y Vinai O., estudiaron primeros molares con la técnica radiográfica bitewing. Este estudio se efectuó sobre 500 estudiantes secundarios, cuyas edades oscilaban entre 13 y 15 años, y no observaron ninguna imagen ósea compatible con la P. J. localizada (4) y (5).

Este trabajo tiene como finalidad analizar la relación P. J. con el Aa, describir esta bacteria, actualizar las técnicas del tratamiento y mostrar un caso de P. J. con seguimiento clínico y radiográfico hasta 10 años.

CARACTERISTICAS DEL HAEMOPHILUS

Estudios recientes coinciden en que el haemophilus es patógeno humano oportunista y es un constituyente normal e inocuo de la flora oral, sitio que sería su nicho ecológico, Slots y Genco (6), en 1980, lo describen como integrante de la placa dental bacteriana, que puede ser hallado en bolsas periodontales. A veces fuertemente implicado en la P. J. localizada y a veces como agente relacionado con ciertas formas de periodontitis del adulto. Microbiológicamente es una gram negativo anaerobio que mide 0,7+ 0,1 por 1+ 0,4 micrones y que puede hallarse solo, de a pares o en pequeñas colonias. Se lo ha observado en gran cantidad en la P. J., mientras que no ha sido hallado o bien se lo encontró en bajas cantidades en casos de salud periodontal tanto en pacientes jóvenes o adultos o en adultos con periodontitis.

Zambon (7) en un estudio sobre 103 pacientes con P. J. localizada lo halló en muestra microbiológica en el 97% de los casos, en la zona sub-gingival o sea en fondo de bolsa.

Estudios de ultrastura revelaron las formas típicas de un gram negativo con una membrana citoplasmática interior, Bioquímicamente es fermentativo, indol negativo, no hemolítico y produce catalasas.

Histológicamente se ha observado que en presencia del Aa hay numerosas áreas de inflamación crónica que contiene

leucocitos P.M.N., linfocitos y gran cantidad de plasmocitos. La evidencia histológica de la inflamación es mayor en el epitelio gingival y en los tejidos conectivos sobre todo cercanos a la base de la bolsa periodontal. La inflamación gingival raramente se extiende a la encía marginal o al epitelio de la mucosa oral en la P. J.

Serologicamente en el Aa se han distinguido tres serotipos: a, b y c. Los serotipos a y b son los más comunes en la cavidad oral, mientras que el c., se lo halla sólo en el 10% de los casos. Los serotipos a y b tienen igual prevalencia en salud periodontal mientras que el b. aumenta en la P. J. Se ha mencionado que serotipo b es importante también en la patogénesis de la enfermedad periodontal (Zambon y colaboradores) (7). Todos los serotipos descriptos son detectables por inmuno fluorescencia.

EL HAEMOPHILUS EN LAS INFECCIONES NO ORALES

El Aa puede causar severas infecciones no orales, que incluyen abscesos en abdomen, cerebro, cara, glándulas tiroideas, meningitis, neumonía, septicemia, infecciones urinarias y especialmente endocarditis. De todos estos sitios el más relevante es la infección en zona cardíaca, ya que en más de 50 casos de endocarditis estudiadas se encontró que en las 2/3 partes había Aa. También se lo descubrió en casos de fiebre reumática y en reemplazo valvular cardíaco. Estos datos han llevado a Slots y colaboradores a indicar el uso de antibióticos a pacientes con P.J.L. o infectados con Aa. para evitar una posible endocarditis o algunas de las infecciones extraorales mencionadas como se analizará más adelante.

EL HAEMOPHILUS EN LA PERIODONTITIS JUVENIL

Se ha constatado una estrecha relación entre el haemophilus y la P. J.. Los estudios microbiológicos fueron los primeros en señalarlo. Fue Newman en 1976 uno de los primeros en demostrar que los pacientes con P.J. tenían una microflora sub-gingival diferente de los pacientes sanos o de los que tenían periodontitis del adulto. En la década del 70 era casi total el desconocimiento de la flora subgingival. Algunos estudios con microscopía electrónica mostraban en la P. J. muchas bacterias en la profundidad de la bolsa, pero estas no era identificadas. Fueron Bachni y colaboradores (8) en 1979 los primeros en identificar el Aa. Posteriormente, y al mejorar las técnicas de cultivo pudo observarse su presencia en otras lesiones periodontales. Así, Tanner y colaboradores (9) lo describen en adultos jóvenes con periodontitis severa y generalizada y Mashimo (10) y colaboradores en diabéticos juveniles insulina dependientes con periodontitis severa. Se observó que existe una elevada cantidad de anticuerpos del Aa en el suero de algunos pacientes con periodontitis rápida y visceversa en adultos jóvenes (Page (1) y colaboradores 1983).

Además se demostró que al usar antibióticos en el tratamiento, seguido con monitoreo microbiano sub-gingival, al mismo tiempo desaparecía del área del Aa, mejoraba la condición clínica de los pacientes.

Se comprobó también la capacidad de esta bacteria para invadir los tejidos sub-gingivales. Esto había mencionado Frank en (12) 1980 y Saglie (13) y Carranza en 1982, en casos de periodontitis severas del adulto con distintas formas bacterianas. Por lo tanto es importante la penetración bacteriana del Aa en los tejidos periodontales. Al estudiar los casos de P.J. con microscopía electrónica y con biopsias se lo halló en colonias en tejidos gingivales.

EL HAEMOPHILUS, LA PERIODONTITIS JUVENIL LOCALIZADA Y LOS PATRONES FAMILIARES.

La P.J. localizada puede ocurrir en miembros de una misma familia (14) y se sugiere que factores genéticos o hereditarios pueden encontrarse en la patogenia de esta enfermedad. Trabajos recientes indican que las personas que tengan un hermano o hermana con P.J.L. tiene un 50% de chance de desarrollar la enfermedad (2).

El componente genético de la P.J.L. se puede observar también al estudiar grupos sanguíneos y en antígenos de histocompatibilidad (4). A los A.H.C. se los encuentra con alta prevalencia en P.J., no así en pacientes sanos.

Se han mencionado dos factores como responsables de la naturaleza familiar de esta lesión. En primer lugar se describe que el Aa puede ser transferido a otros miembros de una misma familia, tal como pasó con el estreptococo y la faringitis o el estreptococo mutans y caries (5). En un estudio efectuado por Zambon y colaboradores (6) se demostró que el 44% de los miembros de una familia con P.J.L. tienen el Aa en distintos lugares de la boca y que esas personas portadores tienen el mismo biotipo y serotipo. Esto supone una ruta intrafamiliar infecciosa.

En segundo lugar hay que tener en cuenta que miembros de una misma familia pueden ser susceptibles al Aa asociados con lesiones periodontales, como consecuencia de alteraciones en el sistema Inmune.

Específicamente los leucocitos P.M.N. en el 80% de los pacientes con P.J.L. tienen alterada su quimotaxis. Esto hace que los tejidos del huésped no puedan ser defendidos de la infección producida por el Aa.

La combinación de estos dos factores de transmisión intrafamiliar del Aa y del defecto inmunológico mencionado pueden ser lo más importante patrones familiares de la enfermedad.

Esto hace necesario estudiar el grupo familiar clínica y radiográficamente.

EL Aa Y LOS FACTORES DE VIRULENCIA

Smith (15) en 1975 describió la condiciones que debía tener un microorganismo para ser patógeno: 1) Debe poder vincularse o conectarse con los tejidos del huésped: 2) Debe poder crecer y multiplicarse en los tejidos utilizando los elementos disponibles en el medio para nutrirse: 3) Debe poder evadir los medios defensivos del huésped y 4) Debe ser capaz de producir daños en los tejidos del huésped.

El *Haemophilus* reúne todas estas condiciones y tiene varios factores de virulencia capaces de alterar los tejidos preiodontales.

1) **Leucotaxina:** Esta toxina que al ser eliminada por el Aa produce la muerte de los leucocitos P.M.N (16) (17). Como se recordará, fue Metchnikoff quien al estudiarlos hace casi 100 años, estableció su capacidad fagocítica, al defender al huésped de la infección. Son los P.M.N. la primera barrera que el organismo le opone a la infección. Esta toxina mata también monocitos (18) (9).

2) **Quimiotaxis:** Cuando está alterada la quimiotaxis, los tejidos del huésped se hacen vulnerables. Se descubrió también que otros gram positivos hallados en la P.J. producen factores que no son tóxicos, pero actúan dificultando la quimiotaxis de los P.M.N. (20). Además, se observó que después de un tratamiento exitoso de la P.J. hay mejoría en el quimiotactismo de los P.M.N.

3) **ENZIMAS:** El Aa elabora enzimas proteolíticas que atacan al conectivo y produce destrucción colágena (21). Se ha sugerido que la collagenasa sería la responsable por dos mecanismos a) sería producida por el Aa y b) al morir los

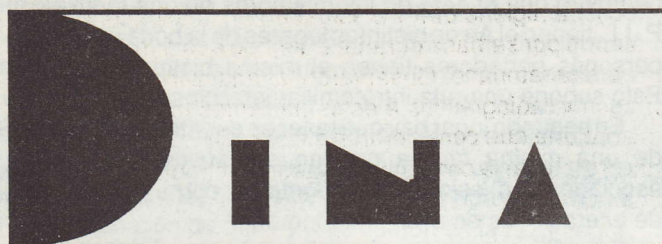
P.M.N. por la acción de la leucotoxina se liberaría gran cantidad de esta enzima.

4) **Endotoxinas:** El Aa produce un lipopolisacárido que puede causar destrucción tisular (22). Esto también lo producen otros gram negativos en otros sitios del organismo. El lipopolisacárido del Aa puede participar en otros fenómenos biológicos: reacción de Schwartzman, activación macrofágica, agregados de plaquetas, activación del complemento y demás en un mitógeno que produce reabsorción ósea en cultipo de tejidos óseos.

5) **Citotoxicidad fibroblástica:** Se comprobó que otro factor de virulencia del *haemophilus* es el de poder inhibir el crecimiento y proliferación de los fibroblastos (23). Este hecho puede interferir en la síntesis del colágeno y dar como consecuencia una deficiente curación gingival.

6) **Macrófagos y pérdida ósea:** Se demuestra que el Aa y también el bacteroides gingivales son capaces de activar monocitos-macrófagos y estos producirían interluquinas -1 (IL-1) y factores de Necrosis tumoral (F.N.T). Ambas monoquinas serían capaces de inducir reabsorción ósea. También se vió que el factor de activación osteoclástica (F.A.O.) y la interluquina L-1 beta (IL-1B) tienen la misma molécula. Se sabe que el F.A.O. está siempre presente en la patogenia de lesiones inflamatorias incluida los distintos tejidos de enfermedad periodontales.

Ambas bacterias gram negativas son potentes estimulantes de los monocitos. Es conocido además que la activación de monocitos-macrófagos producen la liberación de otros mediadores además de la I.L. 1 y del F.N.T., como son el interferon y las prostoglandinas (P.G.). Denarello y



**PRODUCTOS
PARA LA
SALUD
BUCA L**

CALLE 49 N° 372 (2 y 3)

Tel.: 24 - 56 45

LA PLATA

Rayos Panoramic

Gabinete de Radiología Odontológica

Cefalometrías : Steiner - Tweed

Wyllie

Schwartz

Rx Intraorales - Oclusales -

Condilografías - Panorámicas -

Telerradiografías - Senos Maxilares -

- Cavum -

Ricketts Sistema DIAGNOSTICO COMPUTARIZADO

Perfilometrias : Ricketts, Holdaway

9 N° 614 Tel.: 24-3758 La Plata

colaboradores demostraron que al administrar F.N.T. induce a los mediadores P.G.E.2. Y IL-1.

Recientemente Dewhirsts y colaboradores demostraron que la PGEZ inter actúa sinérgicamente con la IL-1 e incrementa al máximo la reabsorción del hueso fetal de ratas en cultivos de tejidos.

Estos trabajos tienden a demostrar que los efectos de las bacterias gram negativos mencionadas al interactuar con células de defensa pueden alterar producir monoquinas que podrías iniciar la reabsorción ósea en el hueso periodontal y contribuir a la severa pérdida ósea en la P.J.L.

TRATAMIENTO

La periodontitis juvenil presentó siempre dificultades en su tratamiento. Ello se debió en parte al desconocimiento casi total de su Etiopatogenia y también la tendencia recidivante de esta lesión, la que hacía que sólo el tiempo transcurrido permitiera constatar el éxito o el fracaso de la técnica empleada.

Así se han descripto técnicas convencionales y no convencionales para tratarla. Entre las primeras está el raspaje y alisado radicular acompañado de colgajos y un control de la higiene oral. Entre los segundos se han descripto radiculotomía de la raíz más involucrada; trasplante del tercer molar al lugar del primero; ortodoncia; autoinjerto de hueso para rellenar los defectos angulares,

etc.

Sin embargo, fueron Faen y Socransky (24), en 1979 los primeros en sugerir el uso de antibióticos para el tratamiento de la P.J.

Posteriormente Neuman (25), en un curso dictado en nuestro país en 1980 aconsejaba también el uso de fármacos y entre ellos las tetraciclinas.

Luego fueron Slots y Rosling (26) en 1983 los que probaron que el Aa no era totalmente eliminado en las bolsas periodontales por los métodos clásicos de raspaje y alisado radicular y cirugía periodontal. Además estos autores recordaron la capacidad del haemophilus para invadir el tejido conectivo, donde se hace más virulento (Penetración bacteriana).

Al estudiar qué antibacteriano podría usarse con éxito se constató *in vitro* que los tetraciclinas eran activos contra el Aa. Se conocieron además otras cualidades de este fármaco, tales como al ser administrado en forma sistémica, como lo demostraron Caride E. y Meiss A., alcanzaba concentraciones en fluido gingival de dos a diez veces mayor que en los niveles sanguíneos (27) (28).

Algo similar hallaron Caride E. y Meiss A. (29) estudiando la minociclina, derivado semisintético de la tetraciclina, que determina concentraciones cinco veces mayores de fluido gingival, respecto a los niveles sanguíneos. (30).

También se demostró que esa elevada concentración en fluido gingival podía inhibir la acción de la colagenasa (31). Se supo que al inhibir a la colagenasa se facilita la reparación del conectivo, lo que se observó clínicamente al aumentar la resistencia al sondaje (32).

Las tetraciclinas son capaces de inhibir la acción de los osteoclastos *in vitro* (33). Como se ha dicho la pérdida ósea en P.J. es severa y rápida. Esta droga colaboraría en dos aspectos; por un lado y al comienzo del tratamiento, en la detención de la pérdida ósea y luego lo haría en la reparación ósea, que es también notable en muchos casos de PLJ (véase caso clínico).

Todos estos factores parecen darle a las tetraciclina una acción multifactorial, que modularía no sólo la microflora subgingival sino también actuaría sobre los mecanismos de destrucción y reparación tisular.

Varios autores como Genco (34) y Korman (35), la utilizan en dosis de 1 gramo diario durante 15 días y efectúan además raspajes y alisado radicular, acompañados de cirugía periodontal.

Otros autores dicen que esta combinación logra controlar el Aa de la bolsa periodontal, de la superficie dentaria (esmalte y dentina) y sobre todo en los tejidos periodontales que la bacteria ha invadido (36). Mandell y Sacransky (37) en 1988 demostraron que la cirugía periodontal acompañada de la terapia tetraciclínica, efectivamente elimina el Aa de las bolsas periodontales y demostraron que se ganó inserción en los doce meses que duró la experiencia.

También comprobaron que en los pacientes en los que se mantenían altos niveles del Aa en bolsas periodontales continuaba la destrucción periodontal.

Novak, Polson y Adaiz en publicación de 1988 (38), demostraron que la combinación de tetraciclinas con control de placa supra-gingival solamente, es decir sin efectuar raspaje y alisado radicular o cirugía periodontal, era efectivo en el control de la P.J.L. en sus estudios iniciales. Para ello indicaban 1 gramo diario de la droga durante 3 a 6 semanas, vale decir que la extendía en su administración sistémica. Además, en los pacientes estudiados hacían un severo control de higiene oral y efectuaban en la experiencia dos profilaxis por semana durante el tiempo que duraba la toma del antibacteriano. Observaron, al analizar con controles clínicos y radiográficos a estos pacientes experimentales, una mejoría que consideraron similar a la lograda por otros autores al usar la combinación raspaje - cirugía - tetraciclina (39).

Como se ve, distintas formas de tratamiento se han propuesto, pero desde que se conoce la existencia del haemophilus el tratamiento va dirigido a eliminarlo de los sitios subgingivales donde se halla (40).

También es importante evaluar que el raspaje y alisado radicular acompañados de la cirugía periodontal son insuficientes para el tratamiento. Además se ha mencionado la posibilidad de que al hacer sólo el tratamiento mecánico, éste elimina a las bacterias que comúnmente se hallen en las lesiones periodontales y dejen al Aa como causante de una monoinfección bacteriana.

Por todo lo mencionado parece racional pensar que la combinación de los métodos mecánicos-quirúrgicos y antibióticos serían los de elección. Un prolijo raspaje y en

áreas de poca accesibilidad, el colgajo tipo Widman, que es el más usado. Las tetraciclinas, al sumarse, permitirá el control del haemophilus.

Sería conveniente simplificar las técnicas de cultivo bacteriano para poder controlar durante el tratamiento y a distancia la presencia o ausencia del Aa.

RESUMEN

- (1) La P.J.L. se ve en adolescentes jóvenes de 11 a 15 años, es muy rápida y se da más en sexo femenino. Hay bolsas profundas y pérdidas óseas severas y movilidad acentuada en primeros molares e incisivos.
- (2) El Aa o Haemophilus es la bacteria más frecuentemente asociada a la P.J.L. Se la asocia a infecciones no orales y en boca tiene gran virulencia.
- (3) Puede verse en miembros de una misma familia.
- (4) No ataca la dentición primaria.
- (5) El tratamiento actual es una combinación de antibacterianos, raspaje, cirugía a colgajos y correcta higiene oral. Deben hacerse controles a distancia.

Las radiografías pre y pos tratamiento fueron tomadas por el Dr. Roberto Guevara.

CASO CLINICO DE P. J. LOCALIZADA

Paciente sexo femenino - 13 años de edad.

Fue tratada en 1980 con antibióticos (Tetraciclina), raspaje, cirugía a colgajo e higiene oral y controles periódicos (cada 6 meses).



FIG. 1

Severa lesión en 1º molar derecho que compromete la bifurcación. Ensanchamiento del ligamento periodontal en raíz mesial y pérdida ósea vertical.



FIG. 2

Pérdida ósea en incisivos inferiores ensanchamiento de ligamento periodontal y movilidad.

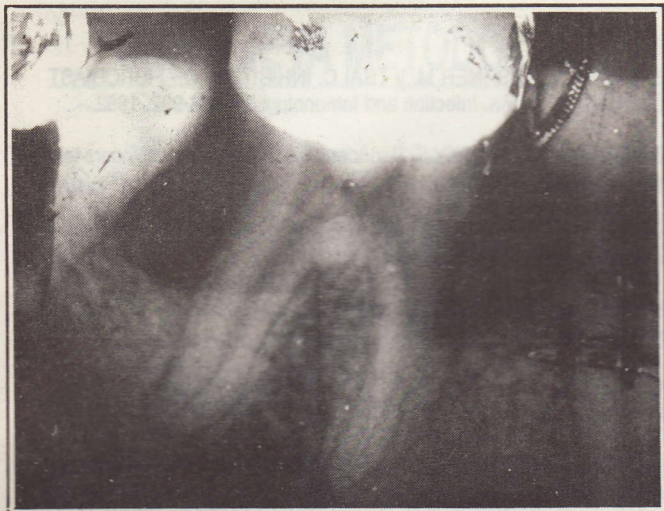


FIG. 3 - Lesión ósea en 1º molar izquierdo. No hay compromiso de furcación

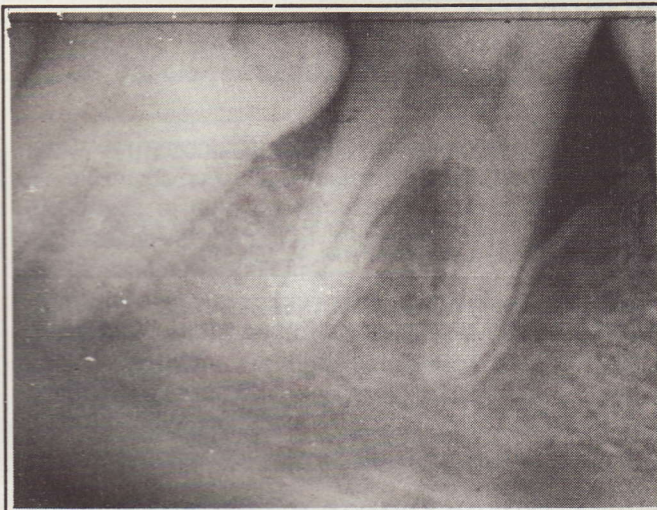


FIG. 4 - 1º molar inferior derecho 10 años después. Hubo neoformación ósea en furcación y en pérdida ósea vertical mesial. Neoformación de ligamento periodontal y cortical.

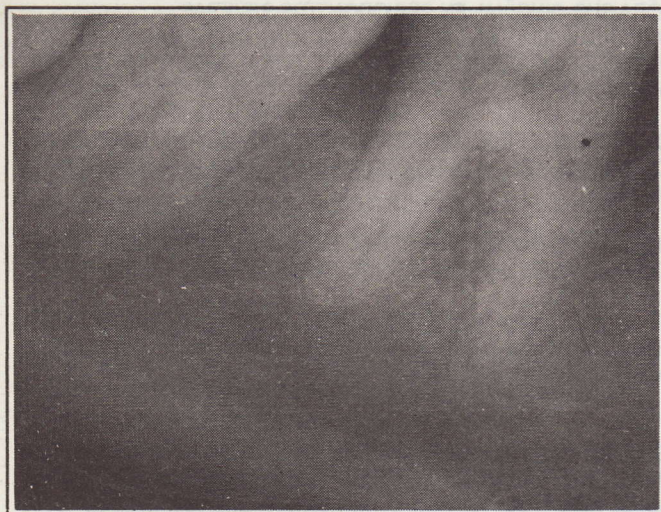


FIG. 5 - Radiografía de 1º molar inferior izquierdo. Neoformación ósea con cortical de crestas en mesial y distal

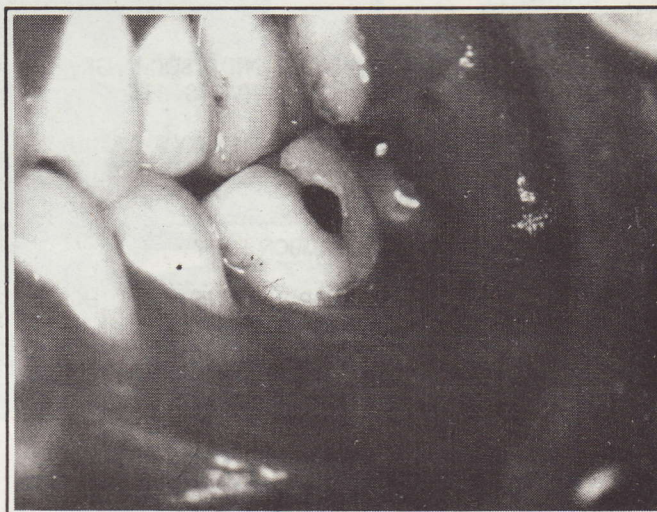


FIG. 6 - Caso clínico de 1º molar izquierdo diez años después.

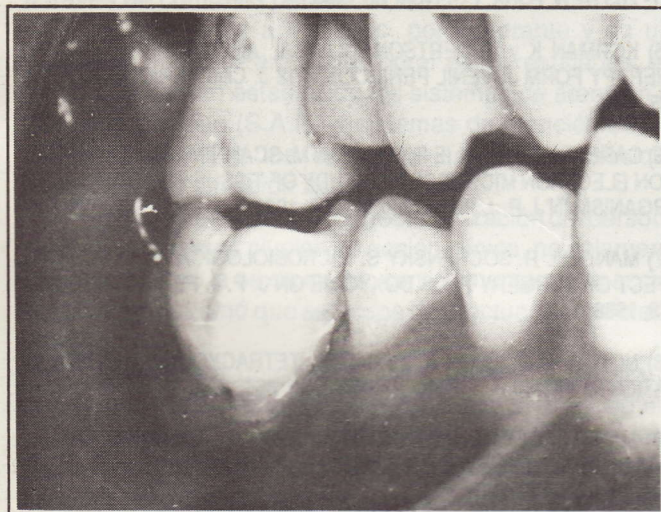


FIG. 7 - Caso clínico. 1º molar inferior derecho 10 años después.

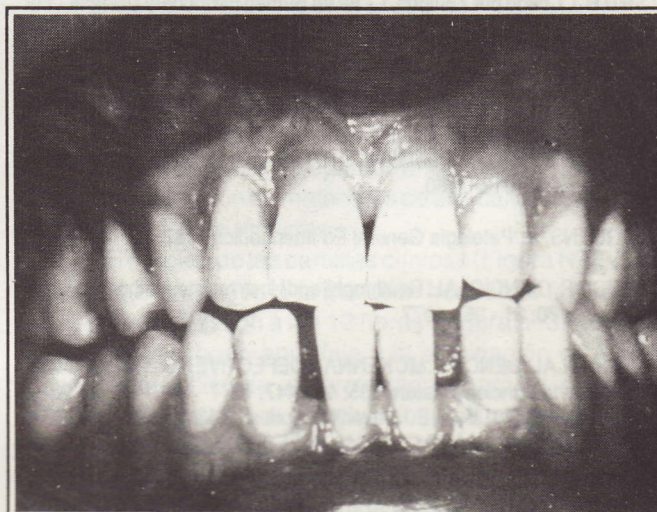


FIG. 8 - Caso clínico. 10 años después.

BIBLIOGRAFIA

- (1) BAER P.N.: THE CASE OF PERIODONTOSIS Aa. A CLINICAL ENTITY. J. PERIODONTOL 42: 55, 16-20-1971.
- (2) HORMAN J. y FRANDSEN A.: JUVENIL PERIODONTITIS, J. Clin Periodontol 6: 407-416. 1979.
- (3) WAERHAUG J. SUBGINGIVAL PLAQUE AND LOSS OF ATTACHMENT IN PERIODONTOSIS - J. PERIODONTOL 48: 125, 1977.
- (4) BARNETT M. BAKER R., YANCEY J. THE PREVALENCE OF JUVENIL PERIODONTITIS EN A DENTAL SCHOOL POPULATION J. Dent Res 61: 391. 1982.
- (5) CARIDE E., SIERRA L., GUEVERA R. y VINAI O., PERDIDAS OSEAS PERIODONTALES EN 1843 PRIMEROS MOLARES DE JOVENES ARGENTINOS. REVISTA de la A.O.A. 77 Nro. 3 y 4 - 1989.
- (6) SLOTS J. REYNOLD H. Y GENCO R. ACTINOBACILLUS ACTINOM Y CETEMCOMITANS IN HUMAN PERIODONTAL DISEASE - INFECT IMMUN 29: 1013, 1980.
- (7) ZAMBON J. Aa in HUMAN PERIODONTAL DISEASE, J. Clin Period. d12. 1-20 1985.
- (8) BAEHNI P. TSAIC, Mc. ARTHUR, W, HAMMOND B. SOCRANSKY S.A. ACTINOM Y CETEMCOMITANS - I.A.D.R. ABSTRACTS - 1980.
- (9) TANNER A., HAFFER C., VISCONTI R. y SOCARNSKY S.: A STUDY OF THE BACTERIA ASSOCIATED WITH ADVANCING PERIODONTITIS IN MAN; J. Clin Periodontol 6, 278, 307 - 1979.
- (10) MASHIMD ét al - 1983 Citado por ZAMBON J. en 7
- (11) PAGE R. LYMPHOID CELL RESPONSIVENESS AND HUMAN PERIODONTITIS - en GENCO y MERGENHAGEN P.P. 217. 224 - 1982
- (12) FRANK R. M. BACTERIAL PENETRACION IN THE APICAL POCKET WALL OF ADVANCED PERIODONTITIS J. PERIODON. Res. 15. 563 - 1980
- (13) SAGLIE R., CARRANZA F. NEWMAN M. Bacterial INVASION OF FIFTH IN ADVANCED PERIODONTITIS; J. Periodontol 53-217-222. 1982
- (14) BAER P. BENJAMIN S. ENFERMEDAD PERIODONTAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. Ed. MUNDI. Bs. As. 1975.
- (15) SMITH J. Citado por Zampon J. - Aa en Human Periodonta Disease - Ver 7.
- (16) TAICHMAN P. WILTON J. Citotoxicidad of Aa Leucotoxin - I A Dr. Nro. 224 . 1980.
- (17) SLOTS, REYNOLDS H. an GENCO R. Aa in human. Periodontal Disease - Infect Immun 29. 1013- 1980.
- (18) LAGUENS, R. Patología General Ed Intermedica 1987.
- (19) GENCO R, CIANCIALI L. Reuthrophil and Host resistance in periodontitis Alpha Omega 70: 31 - 35 - 1977.
- (20) CIANCIALI L. GENCO R. MCKENNA J. DEFECTIVE POLYMORPHONUCLEAR Leucocyte Function - Nature 265: 445-447. 1977
- (21) LILJENBERG B y LINDHE J. Juvenil Periodontitis MICROBIOLOGICAL, HISTOPATOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS. J. Clin Period. 7, 48, 61 . 1980.
- (22) MANSHEIN B., ORDENDONK A. y KASPER D. IMMUNOCHEMICAL AND BIOLOGIC STUDIES OF THE LIPOPOLYSACCHARIDE OF BACTEROIDES and Aa; Journal of Immunology 120-72, 78. 1978.
- (23) SHENKER B. KUSHNER M. y TSAI C. INHIBITION OF FIBROBLAST PROLIFERATION By Aa. Infection and Immunology 38, 986-992. 1982
- (24) BAER P. y SOCRABNSKY S. Periodontosis. case report with course follow up. Periodont Case Rep. 1: 1, 1979.
- (25) NEWMAN M. 9 - Conceptos actuales sobre microbiología de la enfermedad Periodontal. En la SAP Buenos Aires 18-8 1980.
- (26) SLOTS J. and ROSLINGS B. Microflora in Localized Juvenil Periodontitis. J. Clin Periodontol 10: 463, 1979.
- (27) GONDON J. WALBEN C. MURPHY J. Tetracycline: levels in gingival crevice fluid and in vitro. Part I. J. Periodontal. 52: 602- 1981
- (28) CARIDE E. MEISS A. PIAZZA N. TOBIAS N. Comparación de los Resultados Obtenidos con Diferentes Tratamiento Antibacterianos en Pacientes con E. PERIODONTAL Severa. XVIII REUNION ANUAL de la ASOCIACION INTERNACIONAL DE INVESTIGACION ODONTOLOGICA SECCIONAL ARGENTINA (D.A.A.I.O.) Córdoba 1985.
- (29) CARIDE E. MEISS A.: EFECTOS DE LA MINOCICLINA SOBRE LA FLORA SUB-GINGIVAL EN PERIODONTITIS SEVERAS. XVIII REUNION ANUAL ASOCIACION INTERNACIONAL DE INVESTIGACION ODONTOLOGICA, SECCIONAL ARGENTINA (DAAIO). Córdoba 1985.
- (30) GOLUB L., LEE H., LEHRER G. MINOCYCLINE Reduces GINGIVAL COLLAGENOLYTIC ACTIVITY DURING DIABETES, J. Periodontol RES. 18: 516, 1983.
- (31) GOLUB L. GOODSON J. LEE M. TETRACYCLINES INHIBIT TISSUE COLLAGENASES. J. PERIODONTOL (SUPPL) 93, 1985.
- (32) GOLUB L. RAMAMURTHY N. y MC NAMARA T. TETRACYCLINE A NEW MECHANISM IN THE TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE, J. Periodontol Res. 19. 651. 1984.
- (33) GOMES B. GOLUB L. RAMAMURTHY N. TETRAC y CLINES INHIBIT PARATHYROID HORMONE INDUCE BONE RESORPTION EXPERIMENTAL 40; 1273, 1984.
- (34) GENCO, R. SLOTS J. and MOUTON C SYSTEMIC IMMUNE RESPONSES TO ORAL ANAEROBIC ORGANISM. ANAEROBIC BACTERIA 227- 283 NEW YORK. PCENUM Co 1980.
- (35) KORMAN K y ROBERTSON. CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL THERAPY FORM JUVENIL PERIODONTITIS J. Clin PERIODONTOL 12 465, 1985.
- (36) CARRANZA F. SAGLIE R. WEYMAN M. SCANNING And TRANSMISSION ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF TISSUE INVADING MICRO ORGANISM IN J. P. J. Periodonto 54, 598, 1983.
- (37) MANDELL R. SOCRANSKY S. MICROBIOLOGICAL AND CLINICAL EFFECT OF SURGERY PLUS DOXYCINE ON J. P. J. PERIODONTOL 55 373, 1988.
- (38) NOWAK M. POLSON A. y ADAIR S. TETRACYCLINE THERAPY IN PATIENTS WITH J.P. J. PERIODONTOL 59, 366. 1988
- (39) CHRISTERSSON L. ROSLING B And GENCO R. MICROBIOLOGICAL AND CLINICAL EFFECTS ON SURGICAL TREATMENT OF J. P. J. Clin Periodont 12, 465. 1985
- (40) POLSON A. GOODSON M. PERIODONTAL DIAGNOSIS J. PERIODONTOL 56, 25, 1985.