

Información Importante

La Universidad Santo Tomás, informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea del CRAI-Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la CRAI-Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento, para todos los usos que tengan **finalidad académica**, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de grado y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el Artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, la Universidad Santo Tomás informa que “los derechos morales sobre documento son propiedad de los autores, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.”

Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación, CRAI-Biblioteca

Universidad Santo Tomás, Bucaramanga

TRATAMIENTO DE PERIODONTITIS AGRESIVA LOCALIZADA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

María Alejandra Nivia
Tatiana Pinzón Contreras
Rodolfo Quintero Torres

Trabajo de grado para optar al título de odontólogo

Director
Ángela Martínez Santamaría
Odontóloga – Especialista en Periodoncia

Universidad Santo Tomás, Bucaramanga
División Ciencias de la salud
Facultad de Odontología
2017

Tabla de Contenido

Resumen.....	6
1. Introducción	8
1.1 Planteamiento del problema.....	8
1.2. Justificación	9
2. Marco Teórico.....	10
2.1. Periodontitis agresiva.....	10
2.1.1 Definición	10
2.2. Microbiología oral en pacientes con PAL y PAG	11
2.2.1 Microorganismos, caracterización	11
2.2.2. Etiología microbiana en PA.	12
2.4. Diagnóstico de periodontitis agresiva	17
2.4.1. Pruebas clínicas, microbiológicas y genéticas	18
2.4.2 Características clínicas de PAL	19
2.4.3 Características radiográficas de PAL.....	20
2.5 Tratamiento de PAL.....	20
2.5.1 Tratamiento con terapia regenerativa.....	24
3. Objetivos	25
3.1. Objetivo general	25
3.2. Objetivos específicos	25
4. Materiales y Métodos.....	26
4.1. Tipo de estudio.....	26
4.2 Universo y muestra	26
4.2.1. Criterios de selección.....	26
4.3. Estrategias de búsqueda	26
4.3.1 Descriptores temáticos	26
4.4 Variables	27
4.5 Criterios bioéticos	28
5. Procedimiento	28
5.1. Protocolo	29
5.2 Estudio Piloto.....	29
6. Resultados	29
6.1 Estrategia de Búsqueda desarrollada (PRISMA).....	29
6.2 Descripción de los resultados.....	30
6. Discusión.....	35
7. Conclusiones.....	37
8. Recomendaciones	38
Apéndices.....	39
A.....	39
B.....	39
C.....	39
D.....	40
E.	40
Referencias Bibliográficas	42

Lista de Tablas

Tabla 1 Ecuaciones de búsqueda	27
Tabla 2 Análisis de resultados	32
Tabla 3 Análisis de resultados	34

Lista de figuras

Figura 1 Flujograma que sintetiza la revisión bibliográfica realizada con sus resultados. Adaptado de la “Declaración PRISMA” (79).....	30
--	----

Resumen

Introducción: La periodontitis agresiva localizada consiste en una enfermedad de origen infeccioso destructiva generada por microorganismos patógenos asociados a la enfermedad tales como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*; los tratamientos periodontales buscan minimizar la presencia bacteriana. Esta revisión se enfoca en hacer una búsqueda y análisis de los distintos tratamientos de la enfermedad periodontal agresiva referida principalmente a los microorganismos patógenos y en determinar, de manera acertada o aproximada, qué tratamiento funciona mejor. **Objetivo:** Realizar una revisión sistemática de la literatura, con el propósito de comparar la efectividad de los diferentes tratamientos de la Periodontitis agresiva localizada. **Materiales y métodos:** El estudio es una revisión sistemática ya que sigue una metodología determinada mediante los criterios de la guía Prisma, donde se realizó una búsqueda de las publicaciones referidas al tema de interés. **Resultados:** Se obtuvieron 315 artículos como resultado de la estrategia de búsqueda realizada para las 4 bases de datos, donde fueron seleccionados 11 artículos que cumplieron los criterios de inclusión los cuales se incluyeron en la revisión, presentando cada uno las características específicas para evaluar los tratamientos que permiten dar una mejor atención a la afección. **Conclusiones:** El mejor tratamiento para estos pacientes parece consistir en una combinación de tratamiento convencional, Raspado y Alisado Radicular (RAR) con terapia antimicrobiana y un seguimiento detallado de su evolución. La modulación coadyuvante del huésped, aunque sólo sea de interés emergente, puede resultar prometedora en el tratamiento de pacientes con Periodontitis Agresiva Localizada (PAL). En cuanto al tratamiento de la PAL, la terapia mecánica ligada a la administración de antibióticos tales como: Azitromicina (AZT) o Amoxicilina+ Metronidazol (AMX+MTZ) presenta resultados eficientes en la reducción de aspectos clínicos y microbiológicos propios de la PAL cuando se compara con la terapia mecánica como único tratamiento.

Palabras clave: periodontitis, microbiota, desinfección, terapia periodontal, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, inflamación.

Abstract

Introduction: Localized aggressive periodontitis is a disease of destructive infectious origin with pathogenic microorganisms associated with the disease, such as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*; The periodontal treatments seek to minimize the bacterial incidence. This review focuses on a search and analysis of the different treatments of aggressive periodontal disease referred mainly to pathogenic microorganisms and to determine, in a correct or approximate way, which treatment works best. **Objective:** To perform a systematic review of the literature in order to compare the effectiveness of different treatments of localized aggressive periodontitis. **Materials and methods:** A systematic review since it follows a methodology determined by the criteria of the Prisma guide, where a search of the publications related to the topic of interest will be carried out. **Results:** 315 articles were obtained as a result of the search strategy performed for the 4 selected databases, selecting 14 articles that were included in the document, presenting each one of the specific characteristics and treatments that allowed evaluating the treatments that allow giving a Better care of the condition. **Conclusions:** The optimum treatment for patients with LAP seems to consist in a combination of conventional treatment (RAR) with antimicrobial therapy and a detailed follow-up of their evolution. The adjuvant modulation of the host, although only of emergent interest, can be hopeful in the treatment of patients with localized aggressive periodontitis. Mechanical therapy, surgical and non-surgical, combined with systemic administration of antibiotics such as: Azithromycin (AZT) or Amoxicillin + Metronidazole (AMX + MTZ) in the treatment of PALs, achieves better clinical and microbiological results when compared to mechanical therapy alone.

Keywords: *periodontitis, microbiota, disinfection, periodontal therapy, Aggregatibacter Actinomycetemcomitans, Porphyromas gingivalis, inflammation.*

1. Introducción

La periodontitis agresiva es una enfermedad de origen infeccioso destructiva caracterizada por la afectación de múltiples dientes con un patrón de pérdida de tejido periodontal y una alta tasa de progresión de la enfermedad; se presenta con mayor incidencia en personas adultas jóvenes entre los 13 a los 26 años y clínicamente se caracteriza por presentarse de manera local en los molares e incisivos presentando una pérdida de inserción interproximal. La periodontitis agresiva puede diferenciarse de la periodontitis crónica por la edad de inicio, la rápida evolución de la enfermedad y la naturaleza y composición de la microbiota subgingival (1,2).

Este tipo de periodontitis se desarrolla en dos formas de crecimiento bacteriano; uno localizado y otro generalizado invadiendo sitios periodontales múltiples o individuales dentro de la cavidad oral. La periodontitis agresiva presenta una serie de revelaciones clínicas y de laboratorio que permiten identificarla claramente, lo cual crea una diferenciación entre la periodontitis crónica y agresiva, siendo la agresiva más común (3).

Las bacterias periodonto patógenas asociadas a la enfermedad periodontal agresiva son: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*. El cuadro clínico de la patología permite evidenciar falta de inflamación clínica a pesar de la presencia de bolsas periodontales profundas. Además, la cantidad de placa bacteriana en los dientes afectados es mínima e inconsistente con la cantidad de destrucción periodontal presente. La biopelícula que está presente forma un *biofilm* delgado en los dientes y rara vez se mineraliza para formar el cálculo. Aunque la cantidad de placa puede ser limitada, a menudo contiene niveles elevados de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y en algunos pacientes, *Porphyromonas gingivalis*, lo cual presenta características de rápida pérdida de inserción y destrucción ósea vertical, dando como resultado inflamación del tejido gingival (4).

Así mismo, en la periodontitis agresiva, puede presentarse fagocitosis anormal y una respuesta desmesurada del fenotipo de los macrófagos, elevando los niveles de Prostaglandina E2 (PgE2) e Interleuquina-1beta (IL-1 β) (5).

Los tratamientos periodontales buscan minimizar la incidencia bacteriana, controlar la enfermedad periodontal disminuyendo la inflamación hasta la supresión total de dicha flora, periodonto patógena subgingival (6). No obstante, la terapia clásica se ha enfocado solamente en el raspaje y alisado radicular del área afectada; sin embargo, los avances farmacológicos han permitido llegar a mitigar la infección de la cavidad oral con el uso de antibióticos generales coadyuvantes con mejor control de microorganismos y eficiencia ante la periodontitis agresiva (7).

Esta revisión se enfoca en hacer una búsqueda y análisis de estudios que emplean distintos tratamientos de la enfermedad periodontal agresiva referida principalmente a los microorganismos patógenos ya descritos como agentes etiológicos de esta enfermedad y la respuesta inmunológica del paciente.

1.1 Planteamiento del problema

La enfermedad periodontal agresiva se presenta en edades de 13 a 26 años. (8) Pudiendo determinar que esta patología se encuentra con mayor frecuencia en adultos jóvenes.

El profesional en odontología debe tener la capacidad de abordar un tratamiento sistémico y mecánico debido a que esta patología tiene influencia directa sobre el tejido periodontal incluyendo cambios como aparición de bolsas periodontales, reabsorción ósea, movilidad y pérdida dental, siendo importante en este caso determinar cuál sería el tratamiento que genere mejores resultados en los cambios mencionados anteriormente.

La periodontitis agresiva localizada fue descrita por primera vez por Gottlieb en 1923 y le dio el nombre de atrofia difusa del hueso alveolar. Este autor también habló de la pérdida de las fibras de colágeno en el ligamento periodontal, las cuales eran remplazadas por tejido conectivo laxo y una extensa reabsorción ósea causada por el ensanchamiento del ligamento periodontal (9). Gran parte de los pacientes que presentan Periodontitis Agresiva Localizada (PAL) muestran usualmente alteraciones de tipo estético y funcional, de tal manera que una terapia adecuada no sólo debe estar enfocada al cuadro infeccioso sino también a las diferentes alteraciones derivadas (10,11).

En la actualidad el bienestar y la salud bucal en adultos jóvenes se relacionan con la estética dental, teniendo en cuenta que esta patología de patrón incisivo – molar (12) es agresiva y de rápida evolución donde puede conllevar a la pérdida de piezas dentales afectando el aspecto físico siendo este de vital importancia para esta población. Por tal motivo es necesario identificar aquellos tratamientos más efectivos que de acuerdo con las manifestaciones, es decir, los signos y síntomas, permitan realizar una revisión del plan de tratamiento, para llegar a un diagnóstico final y de esta manera definir con mayor exactitud qué manejo terapéutico es mejor y por qué.

De acuerdo con lo anterior, se hace necesario plantear la siguiente pregunta de investigación:

Teniendo en cuenta la literatura, ¿Qué tratamiento para la periodontitis agresiva localizada presenta mayor eficacia en la ganancia de nivel de inserción clínica, disminución de los microorganismos y disminución de la profundidad del sondaje a nivel de cavidad oral en el paciente?

1.2. Justificación

La alta prevalencia (54.08%) de la enfermedad periodontal (13), específicamente en la periodontitis agresiva localizada es la motivación de la revisión sistemática; esta patología, obliga a tener un amplio conocimiento a la hora de implementar un tratamiento adecuado; así mismo el estudio de su etiología microbiana permite, como profesionales de la salud, tener el conocimiento suficiente para orientar al paciente en la prevención de la PAL.

La periodontitis agresiva localizada consiste en una patología de orden infeccioso e inflamatorio con características multifactoriales, poligénicas y microbianas que se desarrolla en la cavidad oral específicamente en los molares e incisivos. Esta patología cuenta con tratamientos que van desde el raspaje y alisado radicular hasta la intervención con antibióticos y cirugía, terapias que deben ser abordadas por personal interdisciplinario, no sólo en términos de reducir los problemas derivados de la patología, sino en eliminar las secuelas estéticas y funcionales que se desprenden de la pérdida de inserción (14).

Con el paso del tiempo, los estudios realizados han permitido establecer diversas técnicas para combatir esta enfermedad, ya sea reparando o regenerando los daños causados, teniendo como objetivo mejorar las condiciones periodontales, así como mantener la función y la estética (14).

Esta investigación busca brindar a los profesionales de la odontología la capacidad de implementar tratamientos para dicha enfermedad en las clínicas, con la finalidad de beneficiar a los pacientes que presenten la patología y así poder intervenirla de la mejor manera. Por lo anterior, se hace imperativo conocer qué tipo de procedimiento se considera más eficaz a la hora de tratar la PAL, debido a que las enfermedades que rodean el periodonto suelen ser en lapsos cortos de tiempos muy agresivas y afectando de manera directa a los adultos-jóvenes. Por este motivo este trabajo aporta información actualizada del manejo de la patología a odontólogos generales, pero generando mayores beneficios a los especialistas en periodoncia.

2. Marco Teórico

La periodontitis agresiva localizada (PAL) es una enfermedad inflamatoria de origen microbiano y crecimiento exponencial acelerado, es poligénica, de etiología multifactorial, se presenta en humanos de distintas edades en un rango de los 13 años a los 26 años, con presentación clínica polimorfa (15).

Esta patología involucra una rápida destrucción ósea y poca acumulación de placa. Se relaciona con la prevalencia de patógenos en el periodonto y con la reacción sobresaltada del huésped (15).

En cuanto a los antecedentes familiares, se asocia a un patrón hereditario y acondicionamiento del huésped, ya que la composición de la micro flora subgingival de la PAL se identifica en individuos al parecer sanos con presencia de enfermedad sistémica (16).

Existen algunos factores de riesgo directamente relacionados con la PAL, tales como microorganismos periodonto patógenos, la agregación familiar, enfermedades sistémicas como la diabetes y patologías de orden inmunológico. Algunos otros factores de riesgo, pero de menor relevancia, son aquellos relacionados con la edad, el género, etnia y el tabaquismo (17,18).

La periodontitis agresiva localizada afecta sitios periodontales individuales (patrón inciso molar con pérdida de inserción interproximal); la periodontitis agresiva generalizada contiene una infección que se enfoca en atacar sitios periodontales múltiples (patrón inciso molar más dos piezas dentales adicionales).

2.1. Periodontitis agresiva

2.1.1 Definición

La Periodontitis Agresiva Localizada (PAL): llamada actualmente así, reemplazando el antiguo término de periodontitis juvenil localizada o de aparición temprana, dado que la incidencia se presenta en la edad circunspuberal. Esta patología se da en un espacio corto de tiempo presentando pérdida severa de inserción localizándose únicamente a nivel inciso/molar (20,21).

Periodontitis Agresiva Generalizada (PAG): Reemplaza el concepto de periodontitis juvenil generalizada en donde se afecta más de una pieza dental (en la mayoría de casos 2, sin tener en cuenta los incisivos y primeros molares). Se presenta con mayor frecuencia en adultos de

respuesta inmune disminuida, presentando problemas óseos, pérdida de inserción y molestia general a nivel de cavidad oral (20,21).

Las características encontradas a nivel clínico y microbiológico en la enfermedad periodontal agresiva localizada se describen a continuación:

- Vertiginosa pérdida de inserción y destrucción ósea (20,21).
- Patrón incisivo-molar (20,21).
- Transferencia familiar (20,21).
- La cuantía de los depósitos microbianos presentes no concuerdan con la gravedad de la destrucción del tejido periodontal (20,21).
- Alta cantidad de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) y la presencia de *Porphyromonas gingivalis*, puede ser elevada (20,21).
- Fagocitosis anormal (20,21).

2.2. Microbiología oral en pacientes con PAL y PAG

En relación con los microorganismos asociados a la PAL y PAG, existen múltiples estudios que evaluaron el *A. actinomycetemcomitans* encontrando que se presenta con mayor aparición que otros microorganismos (22).

Diferentes autores como Di Rienzo y cols (1990), Preus y cols (1992), Petit y cols (1993), Poulsen y cols (1994) y finalmente Von Troil Linden y cols (1995) reportaron acerca de la transferencia de Aa entre seres humanos y concuerdan con los análisis efectuados por Alaluusua en 1991, y Watson en 1994 en donde se afirmó que si el huésped (niño) contiene un patógeno periodontal, también existe la probabilidad de que alguno de los padres muestre el mismo patrón bacteriano.

La prevalencia de la enfermedad periodontal temprana en infantes de Norte América, según estos estudios es mínima, oscilando el 1% de la población,; así mismo, encontraron que luego de realizado el estudio radiográfico y fueran determinadas las profundidades de bolsa, no fue posible demostrar una respuesta inflamatoria persistente de acuerdo a la presencia de bacterias. Kononen y Matto en sus estudios, reportaron que la transmisión vertical de la micro flora periodontal se da de madre a hijo. Este mismo estudio determinó que luego de realizado el examen N-Benzoyl -DL – Arginina – Natilamida, los hijos de padres con muestras bacterianas también contaban con recuento de bacterias.

2.2.1 Microorganismos, caracterización

Aggregatibacter actinomycetemcomitans y *Porphyromonas gingivalis* son aquellas bacterias patógenas que se encuentran en la cavidad oral y son responsables de los cuadros clínicos de periodontitis agresiva localizada (22).

Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)

Bacteria patógena, se encuentra en cavidad oral, mucosa, placa dental y bolsas periodontales, es no esporulada ni flagelada (22). Esta bacteria fue la primera especie en obtener el reconocimiento como patógeno periodontal debido a su alta incidencia en distintos casos asociados a lesiones de Periodontitis juvenil localizada, antes de que el diagnóstico fuera ajustado (23,24).

Las tipologías morfológicas del *A. actinomycetemcomitans (Aa)* se presentaron primero por Klinger en 1912, quien le dio el nombre de *Bacterium actinomycetemcomitans*, su morfología es la de un cocobacilo gram negativo de aproximadamente 0.4x1.0µm de tamaño (24). Para 1929 fueron Topley y Wilson quienes cambiaron el nombre al *Haemophilus actinomycetemcomitans* (25). Actualmente el nombre aceptado y utilizado en la literatura corresponde a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* que se deriva del usado por Zambon, 1985 *Actinobacillus actinomycetemcomitans* usado hasta hace algunos años en la literatura.

Esta bacteria es un capnofílico, es decir, necesita una atmósfera con 5 - 10% de dióxido de carbono para su crecimiento (24). Las observaciones en medio de cultivo selectivo son las de colonias en forma de estrella interior, circular transparentes y de bordes irregulares.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans es un anaerobio facultativo que produce fuertes fosfatasas alcalinas y ácidas, reduciendo el nitrato a nitrito (25,26). Este es un microorganismo indol negativo que produce catalasa y presenta la reducción de nitratos; así mismo es productor de fosfatasas ácidas y alcalinas, tiene la capacidad y función de fermentar. Esta bacteria puede crecer sin los factores de crecimiento conocidos como hemina, adenina y dinucleótido. De esta bacteria es posible encontrar 8 biotipos basados en los distintos mecanismos de fermentación con galactosa, manitol y xilosa, (27).

Porphyromonas gingivalis (Pg)

P. gingivalis es una bacteria con forma de cocobacilo y su volumen esta entre las 0.5-0.8 µm x 1-3.5 µm (28), es anaerobio estricto, gram negativo, predominante en las bolsas periodontales, específicamente en el biofilm subgingival (29).

Los cocobacilos de *P. gingivalis* presentan endotoxinas, son capsulados, no esporulados, sin flagelos, tiene forma de caña pequeña, organizados en colonias de color marrón, que tiene áreas de hemólisis y abundantes fimbrias de diferentes tipos. En pared celular y membrana presenta vesículas que contienen distintos enzimas incidentes en los factores de virulencia y otras como las proteasas encargadas de degradar compuestos proteicos (28,30).

2.2.2. Etiología microbiana en PA. El papel microbiano en la patogénesis de la periodontitis humana se basa en la aparición de bacterias de manera abundante y en la alta frecuencia de aislamiento junto con la capacidad de adherirse a las células epiteliales y la capacidad de producir numerosos factores virulentos como las proteínas de la matriz extracelular, la proteasa, la collagenasa, la endotoxina (LPS), Bacteriocinas, inhibidores hemotáticos, leucotoxinas, citotoxinas, sustancias metabólicas tóxicas (H₂S, putricinas), proteínas inmunosupresoras, etc.

Este papel de la placa microbiana en la patogénesis de la PA fue explicado y definido en el informe de consenso de 1999. Los dos microbios dominantes en la causa de la enfermedad se establecieron como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* (31).

Su vivacidad patológica es atribuible a los diversos factores de virulencia que estos microorganismos exhiben para mantener su presencia en la proximidad cercana al periodonto. El factor de virulencia de importancia primordial segregado por A.a es leucotoxina que destruye las células inmunes innatas y obstaculiza la respuesta inmune (31).

La bacteriocina por otro lado impide el crecimiento de especies beneficiosas. Las colagenasas, secretadas por la mayoría de los patógenos, causan la degradación del colágeno, el fundamento del aparato de fijación del periodonto. Otras enzimas secretadas por P.g incluyen hialuronidasa, nucleasa, gelatinasa que debilitan la respuesta inmune del huésped.

Mientras que *A. actinomycetemcomitans* se asocia ampliamente con la PAL, la *P. gingivalis* se considera como el principal agente causal en la periodontitis crónica PC. Otras bacterias periodontopáticas, como *P. gingivalis* también se sospecha que participan en la PAL. Se admite que la PAL no es una enfermedad mono-infecciosa, y que el perfil bacteriano de esta entidad no ha sido estudiado en profundidad (32).

En múltiples estudios se ha reportado que la *A.actinomycetemcomitans* muestra un rol fundamental en la PAL, de acuerdo a la literatura, un caso reportado en Japón indicó el uso de método de cultivo para un paciente en donde no fue posible encontrar esta especie, sin embargo cuando se ejecutó la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en un niño del mismo estudio, este reaccionó positivamente (33).

La relación de la etiología bacteriana de la PAL se dificulta porque clínicamente no es evidente la placa en pacientes con esta enfermedad, es por este motivo que adquieren relevancia los estudios de casos avanzados de PAL por microscopia, ya que muestran el conjunto de bacterias justamente en la superficie de la raíz (34).

Aggregatibacter Actinomycetemcomitans (Aa)

La virulencia es la capacidad de un organismo para causar infección y en los microbios incluye la capacidad de entrar en el anfitrión, encontrar un nicho ecológico único, subvertir las defensas normales del anfitrión, replicarse en el nuevo entorno y expresar características patógenas especializadas. Para producir la enfermedad periodontal, *A.actinomycetemcomitans* debe ser capaz de infectar los sitios periodontales uniéndolos a células epiteliales, microbios existentes o a la superficie del diente, compitiendo con la flora residente de una manera eficaz y también superando las células y humoral Mecanismos de defensa del anfitrión (35,36).

Estructura superficial de *A.actinomycetemcomitans*

Fimbriae: Estos son pequeños apéndices de la superficie celular que están asociados con la colonización bacteriana del tejido del huésped. Las fimbrias son peritricas, tienen más de 2 µm de longitud y 5 nm de diámetro.

Las vesículas o ampollas son una característica prominente de *A.actinomycetemcomitans*. Éstas son unidades del *lipopolysaccharide*, es continua con la membrana externa por lo que las cepas leucotóxicas tienen abundantes vesículas membranosas extracelulares con endotoxinas, adhesiones, bacteriocinas y actividad de resorción ósea. Se ha encontrado que las bacterias en

contacto con la superficie celular presentan vesículas, sin embargo, el papel de las vesículas como factor de virulencia aún no ha sido determinado de manera concluyente (35,36).

Material amorfo extracelular: Con frecuencia este material incorpora células adyacentes en una matriz. La producción de este material se basa en las condiciones de cultivo. La adhesión del microbio se incrementa con este material y es transportada como resultado de una transferencia directa del material sobre la superficie de la bacteria. La leucotoxina del *Aa* tiene la capacidad de destruir leucocitos polimorfonucleares (PMN), macrófagos y linfocitos, pero no las células endoteliales ni fibroblastos. Esta toxina penetra y forma poros trans-membranosos en la célula objetivo, formando canales de iones que llevan a la despolarización de la membrana, pérdida del potasio intracelular y dilatación osmótica seguida de la muerte celular (35,36).

La leucotoxina es uno de los factores de virulencia más importantes de *A.actinomycetemcomitans*. Es una exoproteína RTX que juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad periodontal. Esta leucotoxina es letal para los neutrófilos de humanos y algunos primates no humanos, pero las células de otras especies de mamíferos no se ven afectadas in vitro. Es un miembro de las toxinas que forman los poros. Se pensó que la toxina permanece asociada con la célula bacteriana en lugar de ser liberada en el medio de cultivo. Sin embargo, los últimos estudios muestran que algunas cepas secretan la toxina en el medio ambiente durante la fase inicial de crecimiento (37).

Bacteriocinas: Estas son proteínas producidas por bacterias, que son letales para otras cepas y especies de bacterias. *Actinobacillin* es una bacteriocina que es activa contra *S.sanguis*, *S.uberis* y *Actinomyces viscosus*. Está asociado tanto con la superficie de la célula bacteriana como con las vesículas extracelulares. Actúa aumentando la permeabilidad de la membrana celular al bacilo diana. Puede ser responsable de la relación recíproca entre *A.actinomycetemcomitans* y *S.sanguis* / *Actinomyces viscosus* en la placa y en pacientes con periodontitis agresiva localizada (38).

Colagenasa: La actividad de la colagenasa es comúnmente observada en *A.actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*. Esto puede causar la reducción en la densidad del colágeno, que es una característica común de la enfermedad periodontal (39).

Citotoxinas: *A.actinomycetemcomitans* produce una citotoxina lábil al calor que exhibe virulencia por su impacto sobre la actividad de los fibroblastos. La mayoría de las cepas de *A.actinomycetemcomitans* producen una proteína lábil al calor de 115 KDa que específicamente lisa los leucocitos polimorfonucleares humanos y los macrófagos (40).

Factores inmunosupresores: *A.actinomycetemcomitans* produce un factor inmunosupresor que afecta tanto a los linfocitos B como a las células T reguladoras. El factor es una proteína capaz de inhibir las células T de ADN, ARN y proteína activadas por mitógenos o antígenos.

Lipopolisacárido: El lipopolisacárido de *A.actinomycetemcomitans* contiene 30% de carbohidratos, 30% de lípidos A, 10 - 12% de hexosamina, 03 - 10% de fosfato, heptosa. Se sabe que inhibe la síntesis de colágeno y ADN, así como la estimulación de la resorción ósea de una manera dependiente de la dosis. Estimula el inhibidor de la interleucina 1 (interleuquina-1ra) liberado por los macrófagos. Esto desempeña un importante papel meditativo en el desarrollo de la enfermedad periodontal.

Resorción ósea: *A.actinomycetemcomitans* estimula la resorción ósea mediante mecanismos mediados por lipopolisacáridos, factor sensible a la proteólisis en microvesículas, material

asociado a la superficie (chaperone molecular GroEL). La reabsorción ósea muestra un fenómeno de quemado por el que la resorción ósea se reduce debido a la respuesta inmune del huésped (41).

La Invasión del *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* a las células epiteliales KB es un proceso que ocurre dentro de los 15 minutos post-infección. La actina, enzima de la célula del huésped es polimerizada alrededor de la bacteria. La bacteria entra a través de una región de la membrana de la célula del huésped (42).

El proceso de internalización de la bacteria desencadena la formación de una vesícula sobre la bacteria. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ocupa una vacuola, pero se le ve libre en el citoplasma por un corto periodo de tiempo (41).

Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa) puede salir a través de las células epiteliales y ser liberado desde la célula del huésped en alrededor de 5 horas (43).

Fives-Taylor et al. Sugieren la hipótesis de que el Aa utiliza la invasión de las células epiteliales como un mecanismo para penetrar más profundamente los tejidos periodontales mediante propagación de célula a célula (43).

La saliva inhibe esta unión en una manera de dosis dependiente. El *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* invade las células KB a través de los microvilli presentes en estas células, mediante una señal de contacto enviada por el microorganismo, (43).

Clínicamente el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* invade mejor a las células gingivales humanas que a las células KB. En los experimentos de laboratorio reportados por Christersson LA et al. Se consolida el uso de la línea de células KB como un modelo para la invasión y un rol para la invasión del *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in vivo. Aa entra a las células epiteliales mediante un proceso endocítico que requiere la producción de energía tanto por el *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* como por la célula epitelial (44).

***Porphyromonas Gingivalis* (PG)**

La *P. gingivalis* comienza su acción mediante la perturbación de las células epiteliales por las bacterias, la cual es considerada como la primera etapa en la iniciación de los procesos inflamatorios e inmunes que eventualmente causan la destrucción de los tejidos que rodean y el apoyo de los dientes que dan lugar a la pérdida de los dientes.

Porphyromonas gingivalis puede invadir localmente los tejidos periodontales y evadir los mecanismos de defensa del huésped. Luego, utiliza un panel de factores de virulencia que causan la desregulación de las respuestas inmunes e inflamatorias innatas. *Porphyromonas gingivalis* se adhiere rápidamente a la superficie de la célula huésped, seguida por la internalización de los vasos sanguíneos y la ignición de la bacteria en los fagosomas tempranos. De igual manera activa la autofagia celular para proporcionar un nicho replicativo mientras suprime la apoptosis. La vacuola de replicación contiene proteínas huésped suministradas por la autofagia que son utilizadas por este patógeno asacarolítico para sobrevivir y replicarse dentro de la célula huésped. (45).

La *P. gingivalis* contribuye a la patogénesis de la periodontitis agresiva induciendo altos niveles de citoquinas proinflamatorias, tales como IL-1 β e IL-6 por las células auxiliares CD4 + periféricas. Los serotipos K1 y K2 de *Porphyromonas gingivalis*, pero no otros, están

asociados con un aumento de la producción del factor RANKL relacionado con la osteoclastogénesis.

Esta importante información sugiere que estos serotipos podrían provocar una mayor resorción ósea in vivo y tener un papel significativo en la patogénesis de la periodontitis. La periodontitis destructiva está asociada con una respuesta inmune y la activación de osteoclastos inducidos por RANKL. Además, los serotipos K1 y K2 de *P. gingivalis* inducen una fuerte respuesta. Estos serotipos de *P. gingivalis* inducen una mayor activación de los osteoclastos, mediante un aumento de la producción de RANKL (46).

Entre los factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis* podemos destacar los siguientes:

Porphyromonas gingivalis produce grandes cantidades de cisteína proteasas específicas de arginina y lisina en formas asociadas a células y secretoras. Estas enzimas, denominadas gingipanes, escinden los sustratos proteicos y peptídicos después de residuos de arginina (gingipain R) y lisina (gingipain K), y se ha encontrado que ninguno de los dos es fácilmente inhibido por los inhibidores de la proteinasa del huésped (46). Los efectos de esta proteólisis no controlada son el desarrollo de edema (activación de la vía kalicreína / kinina por gingipain R), infiltración de neutrófilos (activación de la vía del complemento por gingi-dolor R) y hemorragia (degradación del fibrinógeno por gingipain).

La estructura cristalina del dominio K1, un módulo de adhesina de la gingipaína de lisina (Kgp) expresada en la superficie celular por la bacteria anaerobia periodontopática, *Porphyromonas gingivalis*, es comparable a las estructuras previamente determinadas de los homólogos K2 y K3, siendo representativos los tres miembros de la familia del dominio de la adhesina escindida. En consecuencia, es muy probable que todos los dominios de adhesina escindidos de Kgp contribuyan a la patogenicidad de *Porphyromonas gingivalis* de formas más complejas que simplemente la mediación de la adherencia bacteriana (47,48).

Porphyromonas gingivalis contiene concentraciones excesivamente altas de proteinasas de cisteína con actividad similar a tripsina que ha sido implicada como un factor de virulencia en la periodontitis de inicio en adultos. Varias de estas enzimas se expresan aparentemente como productos proteolíticos activos después del procesamiento de proteínas precursoras más grandes. Además, datos más recientes han sugerido una estrecha relación entre algunas de estas enzimas y otros dos factores potenciales de virulencia de *Porphyromonas gingivalis*: hemaglutininas y colagenasas (48).

LPS lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis* es un factor clave en el desarrollo de la periodontitis. Los fibroblastos gingivales, que son los principales constituyentes del tejido conectivo gingival, pueden interactuar directamente con *Porphyromonas gingivalis* y sus productos bacterianos, incluido el lipopolisacárido, en lesiones de periodontitis. Debido a su capacidad de activar las respuestas inflamatorias e innatas de la defensa, se ha propuesto que funcione como una molécula importante alertando al huésped de la posible infección bacteriana (46). Estudios liderados por LA, Albin B y Zambon JJ mostraron que los lipopolisacáridos producidos por *P. gingivalis* pudieron incitar la producción de Prostaglandinas de los fibroblastos gingivales humanos (47)

2.4. Diagnóstico de periodontitis agresiva

Diagnóstico clínico

Para diagnosticar la enfermedad, es necesario realizar el examen físico completo, evaluación radiográfica, sondaje de las bolsas periodontales y una correcta anamnesis donde son recolectados una serie de datos provenientes de la historia clínica del paciente, tomando los antecedentes médicos y a su vez el examen clínico del periodonto, (49,50).

En el consenso de 1999, concluyeron que, para realizar un diagnóstico fiable, este puede ceñirse en datos clínicos, radiográficos y en la historia clínica. También se observó que, aunque los exámenes de laboratorio sirven en algo, no son esenciales para llegar a un diagnóstico certero (49).

Para un diagnóstico clínico exacto, se toma en cuenta la pérdida de inserción para luego confirmar la presencia de periodontitis mediante el tipo de diagnóstico clínico que describa mejor la enfermedad: crónica o agresiva. Actualmente la clasificación está basada en una combinación de factores clínicos presentes de la enfermedad, de qué tan rápido progresa y si hay algún patrón familiar con ausencia de enfermedad sistémica (49).

El odontólogo debe identificar todas las causas de pérdida de inserción mediante la mezcla de los resultados del examen clínico y la historia clínica odontológica. Antes de evaluar la pérdida de inserción, tenemos que prever que se pueden dar casos en que esta pérdida sea un resultado de acontecimientos patológicos diferentes a la periodontitis. Tal como lo observó Kugelberg (1992) esta pérdida se puede observar en lesiones traumáticas, extracciones, cuando existen dientes retenidos, de acuerdo con la posición de los dientes, por movimiento de ortodoncia, caries avanzada etc. (49).

El diagnóstico de las distintas formas de periodontitis involucra la destrucción periodontal mientras se presenta una ausencia de enfermedades sistémicas que pueden repercutir de manera negativa en el sistema inmune del huésped. Por esto se pone mucho énfasis en la elaboración de la historia clínica e identificar cualquier afección sistémica que el paciente pueda presentar. Esto se logra mediante preguntas acerca de patrones infecciosos permanentes, o temas de incidencia familiar. Incluso en casos de duda se debe consultar con el profesional de familia y solicitar exámenes de laboratorio si fuera necesario. Algunas de las enfermedades que están frecuentemente asociadas con periodontitis son: Diabetes Mellitus no controlada, trastornos hereditarios como Síndrome de Papillon-Lefevre y el de Heim-Munk. También existen defectos congénitos como la deficiencia en adherencia de leucocitos (49).

Para el diagnóstico de PA se consideran algunos criterios:

- a) Ausencia de enfermedad sistémica
- b) Rápida pérdida ósea y de inserción
- c) Casos presentes en el grupo familiar
- d) Discordancia entre niveles de placa y severidad de la destrucción periodontal (49,51).

Uno de los criterios más importantes para el diagnóstico de PA es la rapidez de la destrucción periodontal. Para aplicar este criterio se debe tener datos clínicos y radiográficos completos.

Se considera que, de acuerdo con la edad, la destrucción puede ser mayor o menor lo cual es un indicador adecuado para asumir si la progresión es rápida o no (52)

La presencia de agregación familiar se evalúa al realizar historias y exámenes clínicos a los miembros de una misma familia. Lamentablemente, aun no se conoce cuál es la mejor manera de abordar el tema en aras de estimar la agregación familiar, (52).

Se ha observado que hay una destrucción periodontal superior a la esperada en varios, pero no todos los casos de PA; esto se debe a la acumulación de factores locales. La significativa destrucción del tejido periodontal sumado a la divergencia de los factores locales, indican que la infección está colonizada por microorganismos altamente virulentos o en su defecto, que el huésped es muy susceptible. Esta información es de gran utilidad al momento de determinar el proceder terapéutico, el manejo de antibióticos y en el propósito de ver cómo la mala higiene oral puede convertirse en un factor de riesgo para que se presente la enfermedad, (53).

Cuando se ha llegado al diagnóstico de PA, es necesario distinguir entre PAL y PAG. Actualmente se dice que la PAL se presenta en adolescentes de 13-14 años, aunque puede presentarse a edades más tempranas, antes de la pubertad o incluso en la dentición decidua. La destrucción en la PAL en un principio se detecta en edades mayores a los 25 años y cabe mencionar que en personas mayores la forma de PAL puede diseminarse a la forma generalizada. El diagnóstico se realiza al observar la aparición circumpuberal y evaluando su localización en primeras molares e incisivos. Hay pérdida de inserción a nivel interproximal en por lo menos dos piezas, una de las cuales es una primera molar, y no afecta a más de dos dientes que no son primeros molares ni incisivos (53,54)

La PAG aparece mayormente en adolescentes o adultos jóvenes menores de 30-35 años y la pérdida de inserción se generaliza, afectando por lo menos 3 dientes permanentes distintos a los primeros molares e incisivos. También, se observa una gran destrucción ósea y pérdida de inserción, (53, 54,55)

Para el diagnóstico debemos tomar en cuenta también los factores contribuyentes o de modificación, por ejemplo, el tabaquismo o la drogadicción, ya que con una buena intervención pueden modificarse (55).

Uno de los impedimentos es que la destrucción periodontal se diagnostica cuando la pérdida de inserción ya está avanzada. Las alteraciones en la morfología del periodonto y los daños tisulares son necesarias para concluir con un eficiente diagnóstico. Cuando la enfermedad se encuentra en sus inicios no es posible detectarla clínicamente, por lo tanto, no hay manera de interceptarla y tratarla. Una ayuda ante estas dificultades es el monitoreo estricto en pacientes con riesgo alto, (55).

2.4.1. Pruebas clínicas, microbiológicas y genéticas

2.4.1.1 Diagnóstico Microbiológico. La presencia de microorganismos específicos, principalmente *A.actinomycetemcomitans*, representa una de las características secundarias de PA. Por este motivo la identificación de microorganismos es de gran utilidad para establecer un buen diagnóstico. En estudios se observó que gran parte del tratamiento de PAL depende de eliminar el Aa. En la PAG se debe determinar si está asociada con

A.actinomycetemcomitans, *P. gingivalis* o con una combinación de varios patógenos periodontales y de acuerdo a esto se escogerá la terapia apropiada, (55)

El diagnóstico microbiológico se puede usar en distintos momentos del tratamiento. En algunos casos primero se eliminan mecánicamente los depósitos de bacterias y luego se llevan a cabo las pruebas microbiológicas. Se debe considerar que al reducir la carga bacteriana aumenta la posibilidad de obtener resultados negativos falsos en pruebas poco sensibles. En el caso de PAL no se necesita una prueba microbiológica pero el tratamiento debe estar orientado a la máxima eliminación de *A.actinomycetemcomitans* ya que estos pacientes están infectados con este patógeno. Se sabe que los patógenos de un paciente periodontal se pueden transmitir a otros miembros de la familia, por lo tanto, en cónyuges, hijos o hermanos de éstos es menester llevar a cabo este análisis para interceptar la enfermedad en etapas tempranas (55).

Clínicamente se presentan dos métodos para la detección de los microorganismos, así:

1. Cultivo específico: El cual presenta conteos de cantidad y medición de la calidad de la placa y determina si hay indicios de patógenos vivos (56).
2. Sondas de detección del ADN: La mayoría de veces detecta la composición cualitativa pero no la cantidad (56).

El proceso de tomar una muestra se realiza de la siguiente manera: primero, usando el periodontograma, se seleccionan los lugares de mayor profundidad al sondaje (Bolsas mayores 4mm). Con una cureta estéril se procede a eliminar la superficie supragingival que se encuentra en el surco gingival; inmediatamente después es introducida la punta de papel estéril hasta el fondo de cada bolsa; en relación con los resultados, estos dependen del método de análisis que se siga (56).

En un estudio en Colombia se describe la PCR como el método más empleado para diagnosticar patógenos periodontales. Lau y col observaron un 81% de *Pg* en Periodontitis Crónica in vivo y un 84.4% mediante cultivo. En el caso de *Tannerella forsythia* se determinó que su frecuencia de detección en Periodontitis crónica fue significativa, debido a que este organismo es difícil de cultivar. Podemos concluir por esto que la técnica de cultivo es aún una herramienta útil siempre que se realice en condiciones óptimas, (57).

2.4.2 Características clínicas de PAL

2.4.2.1 Características Clínicas . Se distingue por su establecimiento durante la pubertad y la presencia localizada afectando incisivos y primeros molares (34); esta distribución no tiene una razón exacta, pero se han propuesto varias alternativas: Los incisivos y las primeras molares son los primeros dientes en erupcionar. El *A.actinomycetemcomitans* coloniza estas piezas dentarias evadiendo las defensas del huésped mediante mecanismos como la fabricación de factores inhibidores de la quimiotaxis de leucocitos PMN, endotoxina, colagenasas, leucotoxinas y los demás factores de virulencia anteriormente mencionados. Esto favorece la colonización bacteriana en las bolsas periodontales y destruyen los tejidos periodontales. Luego de esta primera invasión por *A.actinomycetemcomitans*, las defensas inmunitarias estimulan la producción de anticuerpos. Éstos favorecerán la eliminación y fagocitosis de los patógenos periodontales y neutralizan la actividad de la leucotoxina para de este modo impedir la progresión de la enfermedad a otros sitios (58).

Las bacterias antagónicas de *A.actinomyetemcomitans* van a invadir y colonizar los tejidos periodontales y su función es impedir que el patógeno siga avanzando a diversos sitios, de esta manera la infección sólo es localizada. Por razones no conocidas el *A.actinomyetemcomitans* pierde su capacidad para producir leucotoxina y esto evita la colonización por parte de este patógeno; por ende, la enfermedad se detiene, (58).

Se ha evaluado la posibilidad de que un defecto en la formación de cemento sea la causa de que las lesiones sean localizadas. En pacientes con PA se ha encontrado que el cemento de las superficies radicales es hipoplásico ya que el número de células se encuentra por debajo de lo normal (58).

Una de las características más relevantes de esta enfermedad es la falta de inflamación clínica a pesar de que hay presencia de bolsas periodontales profundas que a veces llegan a alcanzar 10-12 mm de profundidad. La cantidad de placa que se encuentra en las superficies es mínima, sólo hay presencia de una delgada biopelícula que raramente se mineraliza para formar cálculo. Cabe resaltar que, si hay presencia de bolsas por varios años, la placa, el cálculo, y la inflamación, serán más evidentes. La poca cantidad de placa que se observa en la mayoría de los casos es contradictoria con la destrucción periodontal existente ya que ésta es extensa. Sin embargo, en esta pequeña cantidad de placa, los niveles de patógenos son elevados e incluyen *A.actinomyetemcomitans*, y en algunos pacientes *P. gingivalis*, (58,59).

La PAL es de progresión rápida, la pérdida ósea en PAL es tres veces más rápida que en la periodontitis crónica. Otra de sus características resaltantes es la “*migración disto vestibular de los incisivos superiores*” (58) seguido de un diastema. También hay movilidad de los primeros molares, sensibilidad a los cambios de temperatura y a la percusión de las superficies radicales expuestas con dolor irradiado, profundo y apagado durante la masticación. Aquí aparecen abscesos periodontales y aumento de volumen de ganglios linfáticos. La velocidad de progresión de esta enfermedad no es siempre la misma. En algunos pacientes la pérdida de inserción y ósea es auto limitante mientras que en otros puede extenderse hasta ocasionar una gran destrucción (58).

2.4.3 Características radiográficas de PAL. La forma localizada de PA produce la pérdida rápida e intensa de hueso alveolar. Radiográficamente se puede observar que existe una pérdida ósea que tiene una forma típica vertical o angular y se encuentra limitada a la zona de primeros molares e incisivos. Las causas de esta localización específica son inciertas. En estas piezas se puede observar que la destrucción es aún mayor que en aquellas que presentan factores irritantes locales, tales como placa o cálculo subgingival. Usualmente las piezas superiores están más afectadas que las inferiores con simetría izquierda-derecha. La pérdida de hueso es en patrón de forma de arco y tiene una extensión que abarca desde la cara distal del segundo premolar a la cara mesial del segundo molar. Dentro de los rasgos comunes de PAL se encuentra la pérdida ósea bilateral y en algunos casos puede haber lesiones de furca. La destrucción de hueso puede disminuir después de periodos iniciales de destrucción rápida, (60,61).

2.5 Tratamiento de PAL

La PAL por ser una enfermedad de origen bacteriano es muy persistente y de difícil control aun cuando se usan terapias regenerativas modernas, la destrucción ósea y de tejidos persiste.

La mayoría de los procedimientos terapéuticos están orientados a detener la inflamación mediante tratamientos conservadores o quirúrgicos para suprimir el crecimiento de patógenos periodontales (53).

Estas terapias son puramente mecánicas y no tienen impacto en el potencial regenerativo genéticamente determinado de cada paciente de manera individual. El monitoreo de genes y el diagnóstico oportuno permite identificar personas que tienen alta predisposición para desarrollar PAL (62).

Con el uso del raspaje y alisado radicular (RAR) se ha logrado la disminución de las bacterias supra y subgingivales, sin embargo, el microorganismo patógeno *A.actinomycetemcomitans* no es eliminado por esta técnica ya que penetra en los tejidos periodontales y se encuentra en lugares inalcanzables para los instrumentos manuales (58).

La baja inmunológica del huésped favorece la viabilidad de *A.actinomycetemcomitans*, y su persistencia en los tejidos debe de ser resuelta por tratamiento quirúrgico con el fin de eliminar dichos tejidos invadidos (53).

Los distintos tratamientos para la Periodontitis Agresiva Localizada se incluyen desde los tratamientos clásicos como las extracciones hasta las terapias regenerativas.

1. Extracción: Una vez retirados los primeros molares, se observa la cicatrización sin embargo estas extracciones facilitan el aumento del tamaño del seno maxilar, dificultando el tratamiento de las piezas vecinales (58).

2. Tratamiento periodontal mecánico: Comprende Raspado y Alisado Radicular (RAR), procedimientos de colgajo con y sin injertos óseos, amputaciones y hemisecciones radiculares, ajuste oclusal acompañado del control de la placa bacteriana.

El raspado y aislado radicular (RAR) es uno de los procedimientos más comúnmente efectuados como terapia inicial en el tratamiento de la enfermedad periodontal y se ha utilizado como terapia estándar en comparación con otros procedimientos terapéuticos. No sólo se utiliza en la fase inicial de la terapia, sino también para mantener las condiciones logradas y la prevención de la recurrencia de la enfermedad. Los efectos clínicos de RAR indican que este disminuye la profundidad de la bolsa al sondaje y permite la ganancia de nivel de inserción. El tratamiento mecánico, permite la estabilización de la mayoría de los casos de periodontitis, eliminando la carga bacteriana microbiana de las bolsas periodontales y eliminando los factores etiológicos locales, se realiza en el cuadrante invadido con un intervalo de 2 semanas (59). Sin embargo, en el caso de invasión tisular por patógenos periodontales, como *P. gingivalis* (*Pg*) o *A. actinomycetemcomitans* (*Aa*), la terapia mecánica no es suficiente para eliminar las bacterias de la bolsa (60). Por lo tanto, a pesar de un tratamiento cuidadoso, se produce una rápida progresión de la pérdida de inserción y de la reabsorción ósea alveolar (61). Estos tratamientos poseen un índice de éxito bajo debido a que la reacción es impredecible y se debe tener un riguroso control de mantenimiento (62).

3. Tratamiento antibiótico: La presencia de patógenos periodontales, *A. actinomycetemcomitans*, ha sido implicada como la razón por la cual la periodontitis agresiva no responde solo al tratamiento convencional. Estos patógenos se sabe que permanecen en los tejidos después de la terapia RAR y son recurrentes al infectar las bolsas nuevamente. La identificación de *A. actinomycetemcomitans* como principal agente microbiano y el

descubrimiento de que este organismo penetra en los tejidos ofreció otra perspectiva a la patogénesis de la periodontitis agresiva, proporcionando una nueva esperanza para el éxito terapéutico, a saber, los antibióticos. Se pensó que el uso de antibióticos sistémicos era necesario para eliminar las bacterias patógenas de los tejidos (63).

Existe evidencia convincente de que el tratamiento antibiótico adyuvante con frecuencia resulta en una respuesta clínica más favorable que la terapia mecánica sola. De hecho, varios autores han reportado éxito en el tratamiento de la periodontitis agresiva utilizando antibióticos como complementos a la terapia estándar (63). El artículo publicado por Rose L y colaboradores trata la PAL con RAR y conjuntamente usa tetraciclina de 250 mg cuatro veces al día durante 14 días ya que se evidencio su efecto antimicrobiano específico para *A. actinomycetemcomitans* (64). Luego de 18 meses de tratamiento y evaluación de los defectos verticales se observó que no hubo más pérdida ósea mientras que en un tercio de los defectos el nivel óseo había incrementado (65).

Un antibiótico ideal para el uso en la prevención y el tratamiento de la enfermedad periodontal debe ser específico para los patógenos periodontales, alogénicos y no tóxicos, sustantivos, no en uso general para el tratamiento de otras enfermedades, y de bajo costo (66). Aunque las bacterias orales son susceptibles a muchos antibióticos, ningún antibiótico único a concentraciones alcanzadas en los fluidos corporales inhibe todos los patógenos putativos periodontales. De hecho, se sugiere que una combinación de fármacos puede ser necesaria para eliminar todos los patógenos putativos de algunas bolsas periodontales (63).

Algunos de los antibióticos más usados son los siguientes:

- Tetraciclinas
- Doxiciclina
- Metronidazol
- Amoxicilina
- Amoxicilina-Clavulanato de potasio
- Ciprofloxacina
- Macrólidos

4. Terapia fotodinámica e irradiación láser: Estos han sido probados como complementos a la terapia mecánica para inhibir las bacterias patógenas en las bolsas periodontales (67).

La terapia fotodinámica (TFD) es un enfoque fotoquímico no invasivo para el control de infecciones que mezcla el poder de un agente químico no tóxico o fotosensibilizador con bajo nivel de energía luminosa el cual ha mostrado evidencia clínica de erradicación eficiente de las bacterias periodontales en los sitios subgingivales. Este nuevo enfoque terapéutico de la terapia antimicrobiana parece prometedor y está recibiendo atención recientemente, ya sea como una monoterapia o como un complemento a RAR en la terapia no quirúrgica para la PA (68,69).

La irradiación con láser de sitios subgingivales para erradicar microorganismos periodontopatógenos también se está considerando en el tratamiento no quirúrgico de pacientes con periodontitis. El tratamiento con láser de diodo ha demostrado un efecto clínico y microbiológico superior cuando se utiliza junto con RAR, en comparación cuando se usa RAR solamente o la terapia con láser se realiza solamente en pacientes con periodontitis agresiva (70).

5. Tratamiento quirúrgico más antibiótico: Lilijenberg y Lindhe reportan haber tratado pacientes con PAL mediante colgajos modificados de Widman además de tetraciclina de 250 mg, cuatro veces al día durante dos semanas. El control se realizó cada mes durante seis meses y después una sesión cada tres meses. Se observó que hubo una rápida y mejor cicatrización de las lesiones en pacientes con PAL que en personas con lesiones ocasionadas por periodontitis crónica. Al término de cinco años los resultados que se observaron reevaluaron que ya no persiste inflamación gingival, encontrándose ganancia de inserción clínica y relleno de hueso en defectos angulares (71).

López R y Col, en su estudio demostraron que la PAL no es bien controlada por un tratamiento local y simple, ya que es posible encontrar *A. actinomycetemcomitans* dentro de los tejidos después del tratamiento y conllevando a que la bolsa vuelva a presentar infección, es por esto que el uso de antibiótico sistémico es necesario para erradicar el microorganismo (72).

En pacientes con periodontitis es posible tomar un tratamiento con o sin cirugía, ya que por los dos tratamientos se busca detener la evolución de la patología en los pacientes, sin embargo, no siempre la respuesta del individuo es positiva al tratamiento (72).

Algunos autores han identificado como un alto factor de riesgo microbiano al *A. actinomycetemcomitans* al no ser de fácil tratamiento para combatirlo sin recaer en una infección microbiana. De modo que, si se ejerce control sobre el microorganismo patógeno, se ejerce control sobre la infección. Se asocian algunas especies a la mala respuesta a tratamiento: *P. gingivalis* y *Bacteroides forsythus*. Cuando estas especies se encuentran presentes, hay solo una leve reducción del sangrado, poca disminución de la profundidad de las bolsas periodontales, ganancia de NIC (nivel de inserción clínica) moderada y mayor pérdida de hueso (70,71).

Autores como Moreira R, 2007 afirman que el tratamiento periodontal básico de 4 – 6 semanas de duración puede ser reemplazado por uno de 24 horas, con el fin de mitigar la contaminación cruzada de las zonas no tratadas y las bolsas periodontales ya instrumentadas, que conllevaría a una posible reinfección; También sugieren el reemplazo del tratamiento mecánico por el uso local de clorhexidina, ya sea por enjuague bucal, gárgaras, cepillado o irrigación sublingual (71).

Entre otros antibióticos prescritos están la clindamicina que controla la extensión y progresión de la enfermedad, este antibiótico penetra en el líquido gingival pero no es potente contra *A. actinomycetemcomitans* y *Eikenella corrodens*. Haciendo un buen RAR y usando 150 mg de clindamicina, cuatro veces al día por una semana, resulta en la disminución de incidencia de la enfermedad (58).

Las mezclas de antibióticos o el sinergismo potencializan el tratamiento. El hecho de combinar amplía el espectro antimicrobiano además de prevenir o dificultar la aparición de la resistencia bacteriana. Dentro de las diversas combinaciones encontramos: metronidazol-amoxicilina para tratar enfermedad periodontal relacionada a *Aa*, metronidazol-doxiciclina para periodontitis recurrente y amoxicilina-doxiciclina para tratar infecciones por *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* (72).

Purucker P. en su artículo menciona la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico, con este coctel de antibióticos los pacientes refirieron ligeros síntomas gastrointestinales pero que

no interfirieron con el cumplimiento total del tratamiento. El estudio demostró que una terapia antibiótica combinada puede mejorar los parámetros clínicos independiente de si la aplicación es local o sistémica, (73).

Por su parte Travis J, Pike R y col, ha sugerido el coctel antibiótico amoxicilina sistémica y metronidazol. Los hallazgos de este estudio demuestran que los pacientes con PA experimentan rápida resolución de la enfermedad una vez que son sometidos a terapia mecánica o quirúrgica junto con terapia antimicrobiana periodontal, lo que resulta en cambios en el nivel de inserción clínica de 2.2 mm después de la terapia activa. En un escenario no quirúrgico (RAR más terapia de amoxicilina y metronidazol) las respuestas resultaron en una disminución de sólo 1.4mm, (74).

Un mejor tratamiento en el control y destrucción de la enfermedad periodontal agresiva localizada incluye procedimientos mecánicos/quirúrgicos y un tratamiento antimicrobiano combinado. El tratamiento tiene como fin el remodelado quirúrgico de los tejidos periodontales inflamados y el control de microorganismos periodontales provocando el reclutamiento de leucocitos por administración sistémica de antibióticos (75).

Para los casos de resistencia microbiana por parte de *A. actinomycetemcomitans* a la tetraciclina se debe suministrar amoxicilina y metronidazol. Según investigaciones se comprobó que la administración de amoxicilina/metronidazol poco después del RAR inicial, favorece con una mayor reducción de la profundidad al sondaje y ganancia del NIC en los puntos inicialmente profundos (75).

Arcuri A. Reporto en el 2013 que el plasma rico en plaquetas puede ser una terapia periodontal alternativa, ya que es posible biológicamente que una concentración alta de plaquetas pueda ayudar en la cicatrización de heridas e iniciar una respuesta celular más rápida que el coágulo sanguíneo normal (69).

Los efectos microbiológicos de la terapia periodontal inicial se valoran utilizando sondas de ADN y PCR, indicando que la terapia convencional inicial puede eliminar *Porphyromonas gingivalis* y *forsythus Bacteroides*, pero no *A.actinomycetemcomitans*, esto sugiere que el control de los niveles de estas bacterias periodontales y la eliminación de los tres microorganismos es un paso importante en el éxito del tratamiento(76).

La resistencia a los antibióticos se ha descrito entre las especies bacterianas que colonizan las bolsas periodontales. Algunas cepas de *A.actinomycetemcomitans* se han encontrado resistentes a metronidazol, sin embargo a la combinación de amoxicilina y metronidazol no ha evidenciado resistencia alguna por parte de *A.actinomycetemcomitans* así como también ha demostrado ser eficaz contra flora mixta aeróbicas y capnophilic subgingivales(77).

Otros antibióticos como la pristinamicina y ciprofloxacina son monoterapias alternativas eficaces contra *A.actinomycetemcomitans*, (78). La resistencia β -lactámicos por la producción de β -lactamasa no es un mecanismo que se desarrolle en *A.actinomycetemcomitans* (78).

2.5.1 Tratamiento con terapia regenerativa. Los procedimientos terapéuticos detienen la inflamación con el uso de antibióticos e intervención quirúrgica para suprimir el crecimiento de patógenos periodontales. Estas terapias mecánicas y microbiológicas inciden directamente en el microorganismo y en su sustrato (tejido), sin ninguna incidencia en el potencial regenerativo del paciente (74).

Los análisis genéticos permiten conocer la probabilidad de que un individuo sea susceptible a adquirir PAL, el diagnóstico temprano por técnicas moleculares y genéticas es el diagnóstico más preciso y efectivo que puede realizarse sin ser invasivo al paciente (74).

Los tratamientos existentes para la PAL, aunque son muy exitosos en términos del control del crecimiento bacteriano hasta su eliminación y con esto la reducción de la inflamación en tejidos, no se puede descartar la afectación del tejido y la estructura ósea, en los casos donde es necesario un tratamiento invasivo, este genera secuelas estéticas y funcionales marcadas (74).

Miliauskaite A, et al. Reportan el uso de una matriz de proteínas del esmalte dental asociadas a vidrio bioactivo para el tratamiento de la PAL, deteniendo la inflamación y el crecimiento bacteriano. El tratamiento permite la promoción inducida del crecimiento óseo estimulando la regeneración del tejido (69).

La estabilidad en el nivel de inserción clínica en pacientes que siguiendo la terapia regenerativa (NIC), depende en gran parte de la buena higiene oral y el estricto control, en donde se evalúa el índice de placa, índice de sangrado al sondaje, profundidad al sondaje y recesión gingival, permitiendo mejorar los parámetros clínicos. El potencial de regeneración más alto se considera en los defectos de 2 o 3 paredes con profundidad mayor o igual a 3mm obteniéndose también una mejoría de NIC de 4.3mm para los sitios tratados con matriz de proteínas del esmalte, y en los sitios donde se usó matriz de proteínas del esmalte junto con vidrio bioactivo, se obtuvo una ganancia de 4.9mm (74).

La restauración de hueso, cemento y ligamento periodontal es el objetivo de la regeneración periodontal, esta implica llevar la restauración hasta sus niveles normales, por procedimientos quirúrgicos, como los injertos óseos.

El Bio-Oss es un material óseo inorgánico bovino usado como material de relleno para los defectos de la cresta alveolar. Actúa como soporte en la formación de hueso nuevo y puede, por el modelado y remodelado óseo, ser removido completamente o en parte del sitio receptor. El Bio-Oss actúa como osteoconductor y después de tres a siete meses, sus partículas son rodeadas y parcialmente reemplazadas por hueso. Se eliminan los defectos de la cresta y hay buenos resultados; el Bio-Oss se integra a los tejidos del receptor (74).

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

- Realizar una revisión sistemática de la literatura con el fin de comparar la efectividad de los diferentes tratamientos de la periodontitis agresiva.

3.2. Objetivos específicos

- Identificar los métodos efectivos en el tratamiento de la periodontitis agresiva localizada

- Describir los mecanismos de acción (disminución de la profundidad de sondaje, ganancia del nivel de inserción y disminución de microorganismos patógenos) de la terapia definida para la Periodontitis agresiva localizada.

4. Materiales y Métodos

4.1. Tipo de estudio

Se realizó una revisión sistemática ya que sigue una metodología determinada, sobre el tratamiento de la periodontitis agresiva localizada, donde se realizó una investigación y recopilación de las publicaciones referidas al tema de nuestro interés, analizando los resultados obtenidos por investigadores con publicaciones indexadas en las bases de datos científicas. (79)

4.2 Universo y muestra

Está constituido por los artículos encontrados en los idiomas español e inglés disponible en las bases de datos investigadas EBSCO, Science Direct, Web of Science y PubMed.

4.2.1. Criterios de selección

4.2.1.1. Criterios de inclusión

- Artículos publicados del año 2008 a julio del 2017
- Artículos científicos indexados en las bases de datos seleccionadas
- Artículos que se encuentren en texto completo
- Artículos científicos asociados al tratamiento de la periodontitis agresiva localizada de tipo Ensayos Clínicos.
- Estudios que hubiesen realizado tratamientos como: Raspado y Alisado Radicular (RAR), quirúrgico, Terapia Fotodinámica (TFD), antibiótico o combinados y otros.

4.2.1.2 Criterios de exclusión

- Artículos donde la población de estudio sea animales
- Estudios in Vitro
- Artículos científicos donde la población de estudio sea niños

4.3. Estrategias de búsqueda

4.3.1 Descriptores temáticos La búsqueda de los artículos se realizó estableciendo el tema principal, en las bases de datos consolidadas, con los términos Mesh ver (Tabla 1).

Tabla 1 Ecuaciones de búsqueda

Termino Mesh (Búsqueda)
"Located Aggressive Periodontitis"[Mesh]) AND "Treatment"[Mesh]
("Aggressive Periodontitis"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]
"Aggressive Periodontitis/therapy"[Mesh]

4.4 Variables

- **Año de publicación**
 - **Definición conceptual:** periodo de tiempo que equivale aproximadamente al periodo de revolución de la tierra alrededor del sol (365 días)
 - **Definición operativa** año de publicación del estudio que figuraba en la revista
 - **Naturaleza:** cuantitativa
 - **Escala de medición:** Nominal
 - **Valores:** 2008 hasta 2017.
- **Cegamiento**
 - **Definición conceptual:** desconocimiento de la intervención asignada a los grupos en estudio ya sea por parte de uno, de varios o de todos quienes participan
 - **Definición operativa:** proceso de ocultamiento o encubrimiento de la información a alguno o varios de los protagonistas
 - **Naturaleza:** cualitativa.
 - **Escala de medición:** ordinal
 - **Valores:** simple ciego y doble ciego
- **Seguimiento**
 - **Definición conceptual:** variable temporal que da cuenta de la continuidad en el tratamiento y resultados en el tiempo
 - **Definición operativa:** Periodo de seguimiento reportado por los autores del articulo
 - **Naturaleza:** Cualitativa
 - **Escala de medición:** Abierta
 - **Valores:** El reportado por los autores
- **Participantes**
 - **Definición conceptual:** variable que consta de la unidad de medición en el cual se realizó y publicó el estudio
 - **Definición operativa:** conjunto de todos los elementos que se estudian, acerca de los cuales se intenta sacar conclusiones
 - **Naturaleza:** Es de naturaleza cuantitativa
 - **Escala de medición:** escala de medición ordinal
 - **Valores:** n
- **Parámetros de evaluación (tratamiento)**

- **Definición conceptual** procedimiento mediante el cual se busca llegar a brindar mejoría.
 - **Definición operativa:** Método empleado para generar resultados favorables de la patología.
 - **Naturaleza:** Es de naturaleza cualitativa
 - **Escala de medición:** en una escala de medición ordinal
 - **Valores:** RAR; fármacos Azitromicina (AZT) o Amoxicilina+ Metronidazol (AMX+MTZ); TFD; Quirúrgicos.
- **Resultados**
 - **Definición conceptual:** Variable que consta del rendimiento favorable del estudio.
 - **Definición operativa:** cambio en el estado de salud de un individuo, grupo o población atribuible a una intervención o serie de intervenciones planificadas.
 - **Naturaleza:** Es de naturaleza cuantitativa
 - **Escala de medición:** escala de medición ordinal
 - **Valores:** Disminución de profundidad al sondaje, ganancia del nivel de inserción, disminución de microorganismos patógenos
- **Conclusión**
 - **Definición conceptual:** Rendimiento que se obtiene de algo
 - **Definición operativa:** análisis efectuado, con el fin de lograr los objetivos propuestos
 - **Naturaleza:** Cualitativa
 - **Escala de medición:** Ordinal

4.5 Criterios bioéticos

Los criterios bioéticos se basan en los parámetros de la resolución N°008430 del 4 de octubre de 1993 que tratan las directrices científicas, técnicas y administrativas en torno a la investigación en temas de la salud, Título II, capítulo 1, artículo 11; el cual establece que “*el estudio a realizar queda clasificado en investigación sin riesgo ya que no realizará ninguna intervención y la información necesaria se obtendrá y analizará a partir de investigaciones previas*” (80).

5. Procedimiento

Con el fin de valorar información y bases de datos consultadas, se procedió a analizar las características de cada uno de los artículos, de la siguiente manera:

Como primera medida se constató que el título tuviese la relevancia para el tema en particular, seguido de una lectura completa del resumen de cada artículo de manera que permitiera establecer puntos de inclusión y/o exclusión. Posteriormente, luego de una primera selección, cada artículo fue revisado por completo, comprobando la pertinencia y aporte al tema en cuestión.

Se realizó el procedimiento requerido para la elaboración de una revisión sistemática de la literatura durante 10 meses, de noviembre del 2016 a junio del 2017.

La búsqueda se realizó en tres fechas, por los tres investigadores y en las bases de datos que se seleccionaron para el estudio.

- 13 de junio del 2017.

5.1. Protocolo

Se realizó una revisión sistemática con el fin de analizar cuál sería el mejor tratamiento para la periodontitis agresiva localizada, para la búsqueda de los artículos a revisar se tuvo en cuenta unos pasos específicos, para así lograr un mejor resultado

1. Antes de iniciar el proyecto de grado se solicitó la aprobación del comité de investigación de la universidad Santo Tomás
2. Se consultaron las bases de datos EBSCO, Science Direct, Web of Knowledge y PubMed, en busca de los títulos y resúmenes de estudios publicados acerca del Tratamiento de la Periodontitis Agresiva Localizada en el periodo de 2008 al 2017.
3. La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos (Mesh): Located Aggressive Periodontitis, Treatment, Therapeutics, therapy.
4. Los títulos y resúmenes se revisaron por tres personas independientemente, para determinar si cumplían con los criterios de selección y solo se incluyeron los estudios donde los tres investigadores coincidieran.
5. De los estudios que se seleccionaron, se buscó el texto completo por medio de las bases de datos
6. Los artículos en texto completo se revisaron nuevamente para verificar si eran elegibles; la directora del trabajo resolvió dudas y acompañó todo el proceso de selección de artículos.
7. De los artículos seleccionados se realizó la extracción de los datos y las variables en una tabla recolectora de datos en Excel y la exclusión o selección de los datos se realizó con base a la guía Consort (81), en consenso con los tres investigadores y la directora del trabajo de grado bas.
8. Las variables que se incluyeron y evaluaron fueron: autor, año, tipo de estudio cegamiento, seguimiento, participantes, tratamiento, resultados y conclusión.

5.2 Estudio Piloto

Se seleccionaron 3 artículos que no fueron incluidos en la revisión sistemática y se extrajeron los datos para así reconocer las dificultades de los investigadores en la identificación de variables. Posteriormente se realizó una retroalimentación con el director y los docentes de investigación y una vez se evidenció claridad en los métodos de búsqueda de la información se procedió a ejecutar la extracción de datos. (ver apéndice E)

6. Resultados

6.1 Estrategia de Búsqueda desarrollada (PRISMA)

Se siguió la siguiente estrategia de búsqueda en las bases de datos seleccionadas, la cual consistió en diseñar las ecuaciones de búsqueda mediante la aprobación de descriptores temáticos (MeSH). (Ver apéndices A, B, C, D)

6.2 Descripción de los resultados

Se obtuvieron 362 artículos como resultado de la estrategia de búsqueda realizada para las 4 bases de datos seleccionadas, de los cuales 86 se encontraban duplicados por lo tanto quedaron 276 artículos, 217 fueron excluido luego del proceso de selección mediante la lectura del resumen ya que eran otro tipo de estudios 189 (casos y controles, cohorte, corte transversal, revisión sistemática o literaria, reporte de casos, serie de casos, etc.), estudios realizados en animales 18 o *in vitro* 10; 59 de estos estudios cumplieron con los criterios de selección propuestos anteriormente los cuales se revisaron en texto completo, se excluyeron los artículos cuya investigación fue realizada en niños 18, los que presentaron falta de relevancia hacia los tratamientos de la periodontitis agresiva 19 y 11 estudios *in vitro* que se encontraron al revisar el texto completo; como resultado de la estrategia de búsqueda descrita para las cuatro bases de datos señaladas: 11 estudios cumplieron con los criterios de selección de los artículos.

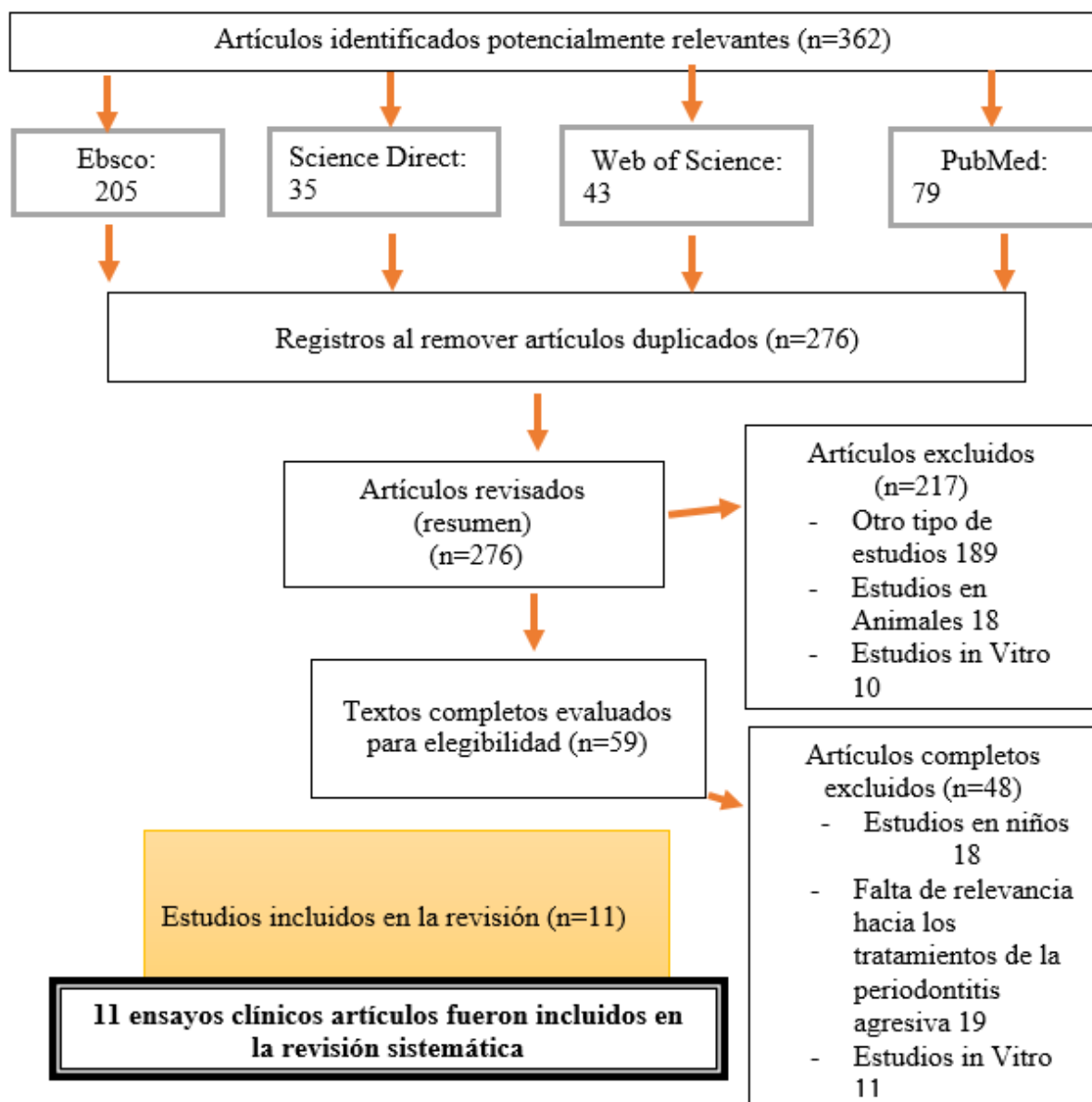


Figura 1 Flujograma que sintetiza la revisión bibliográfica realizada con sus resultados. Adaptado de la “Declaración PRISMA” (79).

En relación a los artículos que tratan el uso de fármacos en la terapia de la PA, un estudio de Skurska y Col (2015) (82) donde se revisó el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico y la terapia fotodinámica TFD, sobre la concentración de metaloproteinasas en el fluido cervical, en 36 pacientes con al menos 3 sitios con profundidad del sondaje ≥ 6 mm, divididos en dos grupos de 18 cada uno asignados aleatoriamente, se encontró que los pacientes con PA que fueron expuestos a la terapia periodontal no quirúrgica rapado y alisado radicular (RAR), junto con la administración sistémica de Amoxicilina y Metronidazol, tuvieron una mejor evolución en la reducción de los niveles de MMP-8 del GCF siendo estadísticamente significativo ($p=0,01$) en comparación con aquellos que sólo tuvieron el uso coadyuvante de TFD ($p=0,06$) en un periodo de seguimiento de 3 a 6 meses. De igual manera el estudio liderado por Hass y Col (2014) (83) en relación al uso de Azitromicina y placebo complementarios en el tratamiento de la periodontitis agresiva, en 24 participantes divididos en dos grupos aleatoriamente, los cuales recibieron durante un periodo de 15 días dos sesiones de raspaje supragingival e instrucciones de higiene oral, al día 15 se inicia la terapia de raspado y alisado radicular, más la administración sistémica de AZT o Placebo respectivamente para cada grupo, se mantuvo un seguimiento durante 3, 6 y 12 meses, se encontró que tanto como la Azitromicina y placebo generaron resultados significativos en la disminución de los niveles de profundidad del sondaje (PD) ($p=0,05$) y una ganancia en nivel de inserción clínica (CAL) ($p=0,04$) en 12 meses de seguimiento.

En el estudio de Arweiler y col (2014) (84) donde buscaban demostrar que el uso de la terapia fotodinámica antibacteriana influyen positivamente en los resultados clínicos de la periodontitis agresiva, donde se incluyeron 36 participantes (24 mujeres y 12 hombres) asignados en dos grupos de 18 personas aleatoriamente con al menos 3 sitios con profundidad de sondaje de ≥ 6 mm, se encontró que tanto como la combinación de RAR con AMX- MTZ o TFD generan resultados estadísticamente significativos ($p<0,001$ - $p: 0,03$ respectivamente) siendo más eficaz la combinación de RAR+AMX-MTZ. Continuando con los estudios de la PA y el uso de fármacos como tratamiento principal, se encontró que el estudio llevado a cabo por Ercan y Col (2015) (85) sobre los efectos de la combinación de azitromicina versus metronidazol-amoxicilina como complemento de la terapia periodontal no quirúrgica de la periodontitis agresiva, en 45 participantes divididos en 3 grupos de 15 asignados aleatoriamente (A: RAR, B: RAR+AZT, C: RAR+ AMX-MTZ), reveló que el tratamiento no quirúrgico reduce la profundidad de sondaje y genera ganancia del nivel de inserción clínica, pero se generan resultados estadísticamente más significativos con el uso sistémico de AZT y MTZ + AMX ($p<0,01$ y $p<0,001$ respectivamente), lo que los autores indican en el estudio es que el uso de AZT puede funcionar como un eficaz agente contra las bacterias principales de la PA y así evitar el uso prolongado de la combinación de AMX + MTZ.

En el estudio realizado por Mestnik y col (86) donde se buscaba evaluar los efectos clínicos del uso adyuvante de MTZ y AMX en el tratamiento de periodontitis agresiva, 30 sujetos fueron asignados aleatoriamente en dos grupos de 15 para recibir RAR y RAR+ MTZ-AMX respectivamente durante 14 días, estos sujetos fueron monitorizados 6 y 12 meses después de las terapias, se demostró que la combinación de RAR con AMX+MTZ genera resultados significativos ($p<0,01$) en comparación a la terapia no quirúrgica.

En relación a técnicas diferenciales para el tratamiento de la PA, se encontró un estudio de Shoukheba y colegas (2014) (87) en donde presentaron un novedoso tratamiento que combina un gel ozonizado de aceite de oliva y el tratamiento estándar RAR para la PA; 30 pacientes fueron seleccionados y divididos aleatoriamente en dos grupos de 15, donde el primer grupo

recibió RAR y el segundo fue una combinación de RAR + aplicación subgingival del gel de ozono luego de la terapia no quirúrgica inicial y a los 1, 14 y 21 días. Los resultados fueron contundentes en relación con el grupo que usó el gel; su mejoría fue significativa en la disminución de PD y *A. actinomycetemcomitans* (Aa) después de un mes, pero disminuyó gradualmente a los 3 y 6 meses ($p=0,03$ y $p<0,001$ respectivamente). Mientras que los usuarios que fueron tratados con RAR presentaron una mejora significativa en la disminución de Aa ($p=0,05$) pero no fue significativa para la disminución de PD ($p=0,056$). En relación con los tratamientos de defectos intraóseos en la PA,

El estudio de Rakmanee y colegas (2015) (89,90) presentaron una comparación de los resultados clínicos entre la regeneración guiada de tejido (GTR) y la cirugía de colgajo de acceso (AF) en pacientes con PA, encontrando que estas técnicas no presentan diferencias significativas entre sí, sin embargo, sí son eficaces a la hora de tratar los defectos interóseos de la PA ($p=0,03$), ambas terapias generaron resultados significativos en la reducción de PD y ganancia de CAL a los 6 y 12 meses

Un estudio comparativo realizado por Annaji y colegas (2016) (91) estableció la eficacia de la terapia fotodinámica y los láseres coadyuvante a la RAR en el tratamiento de PA. Luego de definir 4 diferentes modalidades de tratamiento, a saber, (Q1): raspado y alisado radicular (RAR) (Q2): RAR + irradiación con láser (Q3): RAR + TFD el día "0" (Q4): RAR + TFD el día 0, 7 y 21, encontraron una reducción estadísticamente significativa en los parámetros clínicos y microbianos en todas las modalidades ($p<0,5$), sin embargo, la terapia Q4 aplicada a los sitios, mostró una mayor reducción en comparación con los otros grupos. Pudiendo concluir que la terapia fotodinámica es una modalidad de tratamiento valiosa, complementaria al RAR. Por último, un estudio realizado por Shivaprasada (2013) (92) se observó que luego del RAR se generó un aumento de IL-29, lo cual generó una hipótesis que esto puede ser utilizado como un agente terapéutico.

Tabla 2 Análisis de resultados

Autor año	Cegamiento	Seguimiento	Participantes	Tratamiento
Skurska (82) 2015	Simple ciego aleatorizado	De 3-6 meses	36 participantes 24 ♀ 12 ♂	Grupo A: RAR + AMX 375 mg y MTZ 250 mg 3 veces día x 7 días Grupo B: RAR-TFD
Hass (83) 2012	Doble ciego aleatorizado	De 3-6-12 meses	24 participantes	Grupo A: Detartraje y RAR + AZT 500 mg 1 tab. cada 24h x 3 días Grupo B: Detartraje y RAR + Placebo 1 tab. cada 24h x 3 días
Arweiler (84) 2014	Simple ciego aleatorizado	6 meses	36 participantes 24 ♀ 12 ♂	Grupo A: RAR + AMX 375 mg y MTZ 250 mg 3 veces día x 7 días

				Grupo B: RAR-TFD
Ercan (85) 2015	Simple ciego aleatorizado	3 meses	45 participantes	Grupo A: RAR Grupo B: RAR + AZT 500 mg 1 tab. cada 24h x 3 días Grupo C: RAR + MTZ + AMX 500 mg 3 veces día x 7
Mestnik (86) 2012	Doble ciego aleatorizado	12 meses	30 participantes	Grupo A: RAR + placebo Grupo B: RAR + MTZ 400mg y AMX 500mg 1 diaria x 14 días
Shoukheba (87) 2014	Simple ciego aleatorizado	6 meses	30 participantes	Grupo A: RAR Grupo B: RAR + Gel de aceite de oliva ozonizado
Scharf (88) 2012	Simple ciego aleatorizado	3 meses	28 participantes	Detartraje (cepillado x 60seg con gel de clorhexidina al 1%), RAR + AMX 500 mg y MTZ 400 mg 3 veces día x 7 días.(15 participantes)
Rakmanee(89) 2015	Simple ciego aleatorizado y controlado	6 y 12 meses	16 participantes	Grupo prueba: GTR Grupo control: AF (diseño de boca dividida)
Rakmanee(90) 2015	Simple ciego controlado	6 y 12 meses	16 participantes	Grupo prueba: GTR Grupo control: AF
Annaji(91) 2016	Simple ciego aleatorizado	3 meses	15 participantes	Grupo único (diseño de boca dividida) Q1: RAR Q2: RAR + irradiación con láser de diodo Q3: RAR+ TFD (el día “0”) Q4: RAR+ TFD (día “0,7,21”)
Shivaprasada(92) 2013	Simple ciego aleatorizado	Parámetros clínicos periodontales	60 participantes	Grupo A: RAR Grupo B: RAR

Raspado y alisado radículas (RAR), terapia fotodinámica (TFD), Amoxicilina (AMX), Metronidazol (MTZ), Azitromicina (AZT), cirugía de colgajo de acceso (AF), regeneración de tejido (GTR), Mujeres ♀, hombres ♂

Tabla 3 Análisis de resultados

Autor año	Resultados	Conclusión
Skurska (82) 2015	Grupo A: GFC (0,006*) MMP-8 (0,01*) MMP-9 (0,09NS) Grupo B: GFC (0,001*) MMP-8 (0,06NS) MMP-9 (0,17NS)	El RAR junto con la administración antibiótica es más eficaz en la ↓ de GFC y MMP-8, en comparación con el uso de TFD
Hass (83) 2012	Grupo A-B: PD (0,05*) CAL(0,04*) A.g (0,028*) C.o(0,035*) T.d (0,04*)	Los resultados fueron analizados como un solo grupo ya que no hubo diferencias significativas entre ellos
Arweiler (84) 2014	Grupo A: PD (<0,001*) Grupo B: PD (0,03*)	Mejoras clínicas significativas en ambos grupos, siendo mayor en el grupo A
Ercan 8(4) 2015	Grupo A: PD (- 0,79±0,55***) CAL (-0,79±0,69**) Grupo B PD (-1,29±1,39**) CAL (-1,56±1,74**) Grupo C: PD (-1,27±0,51***) CAL (-1,56±0,96***)	Se observaron mejores resultados en la ↓de PD y ↑CAL en los Grupos B y C en comparación del grupo A.
Mestnik (86) 2012	Grupo A: NS Grupo B: PD (<0,01*)	Se evidencia mejora notable en el uso de MTZ+AMX junto con RAR posterior a un año del tratamiento.
Shoukheba (87) 2014	Grupo A: PD (0.56NS) Aa (<0,05*) Grupo: PD(0,03*) Aa(<0,001*)	Se demostró que la aplicación local de ozono ↓la PD y la presencia de Aa como tratamiento no quirúrgico, en comparación al grupo de solo RAR
Scharf (88) 2012	No medicados: ↓PD (0,03*) Medicados: ↓PD(<0,001*) a las 12 semanas	Se demostró que se produce una ↓ mayor de PD con la ayuda sistémica de antibióticos

Tabla 3.a *Análisis de resultados*

Rakmanee(89) 2015	6 meses: AF:PD(0,03*) CAL(0,02*) GTR:PD(0,01*) CAL(0,04*) 12 meses: AF:PD(0,01*) CAL(0,03*) GTR:PD(0,02*) CAL(0,03*)	Ambas terapias generaron resultados significativos en la ↓de PD y ↑de CAL.
Rakmanee(90) 2015	Se observa diferencias significativas a los 12 meses en el grupo prueba(0,03*)	Se observó que en el grupo prueba se presentó aumento significativo de hueso en comparación al grupo control
Annaji(91) 2016	Q1:↓PD 0,29,↑CAL 0,28, ↓Aa 20,34,↓ BPB 28,47 Q2:↓PD 0,5, ↑CAL 0,46, ↓Aa 40,2, ↓ BPB 35,06 Q3: ↓PD 0,61, ↑CAL 0,65, ↓ Aa 51,13, ↓ BPB 44,67 Q4: ↓PD 0,8, ↑CAL 0,76, ↓Aa 55,33, ↓BPB 47,87	Los resultados fueron estadísticamente muy significativos (<0.05), pero como se puede observar el Cuadrante 4 (Q4) presentó mejores resultados↓↑ en comparación al resto.
Shivaprasada(92) 2013	Luego del RAR los niveles de IL-29↑ en el GFC (p=<0,0001)	El nivel de IL-29↑ en pacientes con PC y PA luego del RAR. Esto puede ser utilizado como agente terapéutico potencial en el tratamiento de periodontitis

Raspado y alisado radículas (RAR), terapia fotodinámica (TFD), Amoxicilina (AMX), Metronidazol (MTZ), Azitromicina (AZT), fluido crevicular gingival (GFC), Metaloproteinasas (MMP-8 y -9), profundidad de sondeo (PD), nivel de inserción clínica (CAL), estadísticamente significativo (*, ** (p=<0.01) y *** (p=<0.001)), no significativo (NS), disminución (↓), aumento (↑), cirugía de colgajo de acceso (AF), regeneración de tejido (GTR), cuadrante (Q), A. gerencseriar (Ag), C. ochracea (Co), Treponema denticola (Td), Agregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)

6. Discusión

Los resultados de esta revisión demuestran que existe diferentes tratamientos para el manejo de la periodontitis agresiva localizada, los cuales van desde los parámetros más sencillos de higiene bucal con refuerzo y control de placa hasta una minuciosa sesión de raspaje y alisado radicular (77). Estudios recientes han demostrado que existe una progresión más rápida de la PAL en comparación con la PC y otras enfermedades del periodonto, mediante el seguimiento radiográfico (95).

La mezcla de antibióticos como el Metronidazol (MTZ) y Amoxicilina (AMX) ha sido evidencia que permite una mayor destrucción de la bacteria A. actinomycetemcomitans hasta niveles casi indetectables, si se compara con terapias de una sola sustancia activa Azitromicina (AZT). Cuando existe presencia de patógenos específicos tales como A. actinomycetemcomitans y P. gingivalis, la terapia debe ser mucho más agresiva combinándose con otras formas de tratamiento (90, 91, 93,94).

Se dispone de cierta información limitada que demuestra los beneficios de la utilización de la Azitromicina en el tratamiento de la periodontitis, una enfermedad marcada tanto por componentes microbianos (o infecciosos) como por componentes inflamatorios. La Azitromicina puede convertirse en una alternativa viable con resultados menos favorables que la unión de MTZ y AMX pero, con la ventaja de generar menos riesgo de aparición de efectos secundarios (90, 91, 93,94). El tratamiento debe seguir un protocolo sugerido, que comienza con una sesión de profilaxis oral (instrucción de higiene oral y raspaje supragingival). Posteriormente, se completa el tratamiento periodontal no quirúrgico, raspaje y alisado radicular (RAR), que puede incluir la aplicación de antibióticos adyuvantes. El tratamiento anti infeccioso y la terapia regenerativa periodontal pueden ser realizados para guiar la cicatrización de la herida hacia la regeneración de estructuras periodontales perdidas (89, 90, 91,93,).

En un estudio realizado por Scharf, 2012 y colegas, queda evidenciado que la terapia RAR como método único para combatir las periodontitis tanto crónica como agresiva, es insuficiente sobre la profundidad y sangrado al sondaje (88). Luego de un mes de realizado el tratamiento RAR se hace necesario reevaluar clínicamente el caso, si persiste la presencia de lesiones del periodonto o permanencia de bacterias asociadas a la enfermedad. Para ello se requiere de nuevos procedimientos quirúrgicos más invasivos, como lo evidencia Shivaprasad, 2013, Gupta, 2015 y Podzimek, 2015 y colegas, en sus estudios sobre las concentraciones de proteína reactiva C y niveles de IL-29 en pacientes con periodontitis no tratada, tanto PAL como PC, encontrando que las concentraciones de la proteína disminuyeron en menor medida cuando sólo se realizó RAR y en mayor medida cuando se realizó la segunda intervención quirúrgica (96, 97,98).

Existen novedosos tratamientos combinados que han demostrado ser más eficaces en la destrucción de los microorganismos base de la PAL, a saber, Shoukheba, 2014 y colegas realizaron una prueba con gel de aceite de oliva ozonizado como agente coadyuvante a la RAR para mejorar la severidad de la PAL en pacientes no tratados; los resultados fueron concluyentes a favor del uso del gel ozonizado (87). De igual manera el estudio llevado a cabo por Annaji, 2016 y colegas, presenta un tratamiento basado terapia fotodinámica e irradiación laser como tratamiento complementario al RAR, presentado resultados eficientes en la destrucción de los microorganismos de la PAL; en relación con la terapia laser y fotodinámica, esta última presenta mejores resultados cuando se efectúa a los 7 y 21 días de tratamiento (81).

Otros tratamientos novedosos sobre los defectos periodontales intraóseos de la PAL consisten en las membranas poliglicolidas; según el estudio de Rakmanee 2015 y colegas, las terapias de regeneración de tejidos guiada (GTR) y cirugía de colgajo de acceso (AF) se presentan como alternativas eficaces en el tratamiento de defectos intraóseos en pacientes con PAL; sin embargo, no existen diferencias que determinen si GTR es mejor o no que AF (89). Los mismos autores presentaron un estudio alterno, con un tratamiento novedoso que parte del uso de terapia regenerativa de tejidos guiada mediante la Solapa de preservación de la papila simplificada (SPPS) y la GTR, encontrando que ambos tratamientos son efectivos en la disminución de la PAL, sin embargo, no encontraron diferencias que indiquen si un tratamiento es mejor que otro (90).

Los antibióticos administrados por vía intravenosa proporcionaron una mejoría clínica en el cambio del nivel de inserción en comparación con la terapia periodontal similar sin antibióticos (63). Anteriormente las tetraciclinas se utilizaron ampliamente para este propósito ya que la tetraciclina sistémica evidenció ser un complemento útil a la terapia periodontal mecánica en pacientes con periodontitis agresiva (63,67), pero la preocupación por la resistencia a la

tetraciclina ha cambiado el enfoque hacia el uso de otros antibióticos. La terapia antibiótica de combinación preferida en la actualidad para el tratamiento de PAL es: 250 mg de Amoxicilina tres veces al día junto con Metronidazol 250 mg 3 veces al día durante 7 días (82). Esta es una de las combinaciones de fármacos más evaluadas para combatir la PAL y existe una considerable evidencia en relación con demostrar que la combinación de Amoxicilina-Metronidazol como tratamiento adyuvante en la terapia inicial de PAL, mejora significativamente los resultados y por tanto debe ser preferida respecto a otros regímenes antibióticos (82).

La utilidad de los ensayos microbianos puede ser limitada debido a la variabilidad de los informes de ensayo entre diferentes laboratorios y la flora mixta, y por lo tanto un uso empírico de antibióticos como la combinación mencionada anteriormente puede ser clínicamente más saludable. La terapia con agente único con Doxiciclina (84,86), Azitromicina (87), Metronidazol (84,88) y Clindamicina (88) es eficaz cuando se usa combinado con un procedimiento no quirúrgico como la RAR en pacientes con PA. Los criterios para la selección de antibióticos no son claros en PA; La elección depende del caso, los factores relacionados con la enfermedad y los factores relacionados con el paciente como el cumplimiento, las alergias y los efectos secundarios potenciales.

En la PAL está claramente documentada la aparición de las bacterias *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythus*, *Fusobacterium nucleatum* y otras bacterias muy virulentas, por lo que ha sido propuesto que la administración de antibióticos sea de manera sistémica y localizada (82). La aplicación tópica de agentes antimicrobianos y la administración local de fármacos también es una opción de tratamiento especialmente si hay áreas localizadas de exudación y bolsas profundas que no responden adecuadamente a la terapia antibiótica mecánica y sistémica. La administración local de fármacos proporciona concentraciones significativas en el sitio de infección si se compara con la terapia antibiótica sistémica (94).

En una revisión sistemática realizada por Rabelo y col (2015), se encontró en los estudios revisados que el uso sistémico de antibióticos como Amoxicilina + metronidazol combinado con el raspado y alisado radicular condujo a mejoras clínicas significativas en la disminución de la profundidad del sondaje y la ganancia de inserción clínica ($p < 0.0001$ y $p < 0.00001$ respectivamente), también se observó resultados favorables en la combinación de RAR + Metronidazol, pero se generaron mejores resultados en el grupo que se realizó la combinación de AMX+MTZ (98).

En esta revisión se puede evidenciar que en la actualidad hay múltiples tratamientos para la periodontitis agresiva localizada que van desde una terapia no quirúrgica, como el raspado y alisado radicular, la combinación de este con antibióticos, el uso de terapia foto dinámica, gel de aceite de oliva ozonizado y procedimientos quirúrgicos como GTR y AF. Los cuales combinados con el RAR generan beneficios clínicos y microbiológicos estadísticamente significativos ($p < 0.05$) de dicha patología.

7. Conclusiones.

La Periodontitis Agresiva Localizada (PAL) se caracteriza por ser una enfermedad con progresión rápida y pérdida de soporte óseo específicamente en la región de los primeros molares permanentes y dientes incisivos. El tratamiento de la PAL es más satisfactorio para los pacientes que reciben antibióticos sistémicos inmediatamente después del tratamiento local, lo que resulta en una mayor mejora de los parámetros clínicos y la respuesta inflamatoria local.

El mejor tratamiento para estos pacientes consiste en una combinación de tratamiento convencional (RAR) con terapia antimicrobiana. La modulación coadyuvante del huésped, aunque sólo sea de interés emergente, puede resultar prometedora en el tratamiento de pacientes con periodontitis agresiva localizada. La terapia mecánica, quirúrgica y no quirúrgica, junto a la administración sistémica de antibióticos tales como: Azitromicina (AZT) o Amoxicilina+ Metronidazol (AMX+MTZ) en el tratamiento de las PAL, permite resultados clínicos favorables en comparación con el tratamiento mecánico solamente.

Esta evidenciado que el uso de AMX+MTZ genera respuestas significativas en la disminución de *A. actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*, en comparación a la AZT, lo cual genera resultados más efectivos en el tratamiento de la PAL.

Para entender mejor la etiología, los factores de riesgo, la patogénesis y la respuesta inmune del huésped en la periodontitis agresiva localizada, junto con los avances en los conceptos regenerativos y la ingeniería de tejidos, se hace necesario formular mejores protocolos de manejo en el tratamiento de la periodontitis agresiva localizada.

8. Recomendaciones

Con base en el proceso investigativo desarrollado se recomienda:

- Educar al paciente acerca de la rápida y agresiva progresión de la PAL y sus consecuencias con el fin de garantizar una mejor calidad de vida e incentivarlo al cambio o mejoramiento de los hábitos y técnicas de cepillado.
- Realizar controles periodicos para asegurar el éxito del tratamiento, sin embargo, es importante por parte del profesional recalcar la necesidad de seguir dichos controles y así disminuir la posibilidad de abandono en el proceso que se ha llevado a cabo.
- Incentivar a la constante investigación sobre el tema, para así obtener información actualizada sobre nuevos tratamientos que generen mejores respuestas ante esta patología.
- Siendo la PAL una patología de rápida destrucción ósea y aparición temprana, generando pérdidas dentales, se sugiere realizar una continuación de la investigación donde se analicen los factores de riesgo, para así poder plantear protocolos de prevención de esta enfermedad.

Apéndices

A. Relación de artículos encontrados en la base de datos Ebsco

Termino	Primera valoración
"Located Aggressive Periodontitis"[Mesh]) AND "Treatment"[Mesh]	6
("Aggressive Periodontitis"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]	191
"Aggressive Periodontitis/therapy"[Mesh]	10
Total	205

B Relación de artículos en la base de datos Science Direct.

Termino	Primera valoración
"Located Aggressive Periodontitis"[Mesh]) AND "Treatment"[Mesh]	15
("Aggressive Periodontitis"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]	12
"Aggressive Periodontitis/therapy"[Mesh]	10
Total	35

C Relación de artículos en la base de datos Web of Science

Termino	Primera valoración
"Located Aggressive Periodontitis"[Mesh]) AND "Treatment"[Mesh]	18
("Aggressive Periodontitis"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]	3
"Aggressive Periodontitis/therapy"[Mesh]	23
Total	43

D. Relación de artículos encontrados en la base de datos PubMed

Termino	Primera valoración
"Located Aggressive Periodontitis"[Mesh] AND "Treatment"[Mesh]	32
("Aggressive Periodontitis"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh])	34
"Aggressive Periodontitis/therapy"[Mesh]	13
Total	79

E. Estudio piloto

Autor	Población	tratamiento	Resultados	Conclusión
Aristizabal (2012) (100)	19 participantes	Tratamiento con antibióticos en los 6 meses previos a la toma de la muestra. (amoxicilina y amoxicilina+ ácido clavulónico)	Se identificaron 21 especies de microorganismos de los cuales 4 fueron resistentes a la amoxicilina Fusobacterium necrophorum, Bacteroides fragilis, Bacteroides ureoliticus, Eubacterium limosum y 1 resistente a la amoxicilina/ ácido clavulónico Fusobacterium necrophorum	Se puede observar una disminución mayor de microorganismos con la combinación de Amoxicilina+ Acido clavulónico
Gallardo (2002) (101)	20 participantes	Grupo a: RAR + Aplicación local de tetraciclina gel al 5%	P. gingivalis: PD (p:<0.01) y CAL (p:0.02) P. intermedia PD: (p < 0.03).	se demostró que una sola aplicación local de un gel de tetraciclina al 5% redujo significativamente los niveles de P. intermedia y P. gingivalis
Hakan (2008) (102)	30 participantes	Grupo A: RAR + 100 mg doxiciclina durante 10 días.	Grupo A: Disminución de PD: 1.5640 ± 0.433 Grupo B: Disminución de	Ambas estrategias de tratamiento disminuyen significativamente (p:<0.05) la

		Grupo B: RAR+ (375 mg amoxicilina más metronidazol 250 mg) tres veces al día durante 10 días	PD: 1.3860 ± 0.407	profundidad del sondaje (PD).
--	--	--	------------------------	----------------------------------

Referencias Bibliográficas

1. López R, Oyarzún M, Naranjo C, Cumsille F, Ortiz M, Baelum V. Coronary heart disease and periodontitis-a case control study in Chilean adults. *J Clin Periodontol* 2002;29(5): 468-473.
2. López M. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* en relación a las periodontitis agresivas. *Rev Estomatol Herediana*. 2005; 2(15).
3. Lang N, Bartold PM, Cullinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Kurakami S, Page R, Papapanou P, Tonetti M, Van Dyke T. Consensus report: aggressive periodontitis. *Ann periodontol*. 1999 Apr; 1(53).
4. Slots, J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease: introduction. *Periodontol* 2000. 1999; 13(7).
5. Preus HR, Olsen I, Gjermo P. Bacteriophage infection--a posible mechanism for increased virulence of bacteria associated with rapidly destructive periodontitis. *Acta Odontol Scand*. 1987; 45(1).
6. Botero L, Botero A, Bedoya JS, Guzmán IC. Nonsurgical periodontal therapy. *Fac Odontol Univ Antioq*. 2012; 23(1).
7. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009; 80(1).
8. Fundacion Carraro. [fundacioncarraro.org](http://www.fundacioncarraro.org). [Online].; 2006 [cited 2017 Junio. Available from: http://www.fundacioncarraro.org/articulos_enfer_perid.php.
9. Tonetti M, Mombelli A. *Periodontitis agresiva* J. L, editor. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
10. Medina M, Luz I, Cano N. Presencia de interleuquina 8 en fluido cervical de pacientes con periodontitis agresiva. *Rev Fac Odont Univ Ant*. 2005;(16).
11. Fermin A. Carranza. *Periodontología Clínica de Glickman*. Quinta edición ed. México D.F: Nueva Editorial Interamericana; 1985.
12. Newman M, Henry T, Carranza F. *Periodontología Clínica*. 9th ed. México D.F: McGraw-Hill; 2004.
13. Armitage GC, Offenbacher S. Consensus report on periodontal diseases: epidemiology and diagnosis. *Ann Periodontology*. 1996; 1(1).
14. Rioboo Crespo M, Bascones A. actores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. *Av Periodon Implantol*. 2005; 17(2).
15. Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease: introduction. *Periodontol* 2000. 1999; 20(7).
16. Newman M, Henry T, Carranza F. *Periodontología Clínica*. 9th ed. México D.F: McGraw-Hill; 2004
17. Armitage GC, Offenbacher S. Consensus report on periodontal diseases: epidemiology and diagnosis. *Ann Periodontology*. 1996; 1(1).
18. Rioboo Crespo M, Bascones A. actores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. *Av Periodon Implantol*. 2005; 17(2).
19. Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease: introduction. *Periodontol* 2000. 1999; 20(7).

20. Lafaurie G, Contreras A, Hurtado P, Arce RM, Fayad I, Jaramillo. Estudios epidemiológicos de la prevalencia de microorganismos periodontopáticos en periodontitis crónicas y agresivas. *Rev Cien.* 2004; 10(1).
21. Rose L, Mealey B, Genco R, Cohen W. *Periodontics: Medicine, Surgery and Implants.* 1st ed. St. Louis: Louis Ed; 2002.
22. De Andrade JA, Feres M, De Figueiredo LC, Salvador SL, Cortelli SC. the ability of the BANA test to detect different levels of *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*. *Braz. Oral Res.* 2010; 24(2).
23. Loesche WJ. The identification of bacteria associated with periodontal disease and dental caries by enzymatic methods. *Oral Microbiol.* 1986; 1.
24. Zambon JJ. *J Clin. Periodontol.* 1985 Dec; 1(12).
25. Slots J, Ting M. *Periodontol.* 1999 Aug; 20(121).
26. Zambon JJ, Slots J, Genco RJ. *Infect Immun. Periodontol.* 1983; III(27).
27. Olsen I, Shah HN, Gharbia SE. Taxonomy and biochemical characteristics of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000. 1999; 20(52).
28. Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000. 1999; I(20).
29. Shah HN, Collins MD. Proposal for reclassification of *Bacteroides assaccharolyticus*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides endodontalis* in a new genus, *Porphyromona*. *Int J Syst Bacteriol.* 1988; 1(38).
30. Pathirana RD, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC. Host immune responses to *Porphyromonas gingivalis* antigens. *Periodontol* 2000. 2010; 1(52).
31. Armitage GC, Offenbacher S. Consensus report on periodontal diseases: epidemiology and diagnosis. *Ann Periodontology.* 1996; 1(1).
32. Rioboo Crespo M, Bascones A. actores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. *Av Periodon Implantol.* 2005; 17(2).
33. Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease: introduction. *Periodontol* 2000. 1999; 20(7).
34. Bascones A. *Tratado de Odontología.* 1st ed. Madrid: Ediciones Avances; 1999.
35. Richardson J, Craighead JC, Linsen S, Handfield M. Concurrence between the gene expression pattern of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized aggressive periodontitis and in human epithelial cells. *J of Med Microbio.* 2005; 1(54).
36. Travis J, Pike R, Imamura T, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* proteinases as virulence factors in the development of periodontitis. *J Periodontal Res.* 1997; 1(32).
37. López M. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* en relación a las periodontitis agresivas. *Rev Estomatol Herediana.* 2005; 2(15).
38. Christersson LA, Albini B, Zambon JJ, Wikesjö UM, Genco RJ. Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis. I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. *J Periodontol.* 1987; 8(58).
39. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *Periodontol.* 1996; 1(67).
40. Robertson PB, Lantz M, Marucha PT, Kornman KS, Trummel CL, Holt SC. Collagenolytic activity associated with *Bacteroides* species and *Actinobacillus actinomycetem-* *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. 183 *comitans*. *J Periodontal Res.* 1982; 3(17).
41. López M. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* en relación a las periodontitis agresivas. *Rev Estomatol Herediana.* 2005; 2(15).

42. Richardson J, Craighead JC, Linsen S, Handfield M. Concurrence between the gene expression pattern of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized aggressive periodontitis and in human epithelial cells. *J of Med Microbio.* 2005; 1(54).
43. Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Periodontol 2000.* 1999; 1(20).
44. Christersson LA, Albin B, Zambon JJ, Wikesjö UM, Genco RJ. Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis. I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. *J Periodontol.* 1987; 8(58).
45. Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease: introduction. *Periodontol 2000.* 1999; 20(7).
46. Richardson J, Craighead JC, Linsen S, Handfield M. Concurrence between the gene expression pattern of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized aggressive periodontitis and in human epithelial cells. *J of Med Microbio.* 2005; 1(54).
47. Travis J, Pike R, Imamura T, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* proteinases as virulence factors in the development of periodontitis. *J Periodontal Res.* 1997; 1(32).
48. Robertson PB, Lantz M, Marucha PT, Kornman KS, Trummel CL, Holt SC. Collagenolytic activity associated with *Bacteroides* species and *Actinobacillus actinomycetem-* *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. 183 *comitans*. *J Periodontal Res.* 1982; 3(17).
49. Preus HR, Olsen I, Gjermo P. Bacteriophage infection--a possible mechanism for increased virulence of bacteria associated with rapidly destructive periodontitis. *Acta Odontol Scand.* 1987; 45(1).
50. Loesche WJ. The identification of bacteria associated with periodontal disease and dental caries by enzymatic methods. *Oral Microbiol.* 1986; 1
51. Slots J. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease: introduction. *Periodontol 2000.* 1999; 20(7).
52. Zambon JJ, Slots J, Genco RJ. *Infect Immun.* *Periodonto.* 1983; III(27).
53. Travis J, Pike R, Imamura T, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* proteinases as virulence factors in the development of periodontitis. *J Periodontal Res.* 1997; 1(32).
54. Botero JE, Bedoya E. Determinantes del Diagnóstico Periodontal: Revisión Bibliográfica. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral.* 2010; 3(2).
55. Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol 2000.* 1999; I(20).
56. Lafaurie G, Contreras A, Hurtado P, Arce RM, Fayad I, Jaramillo. Estudios epidemiológicos de la prevalencia de microorganismos periodontopáticos en periodontitis crónicas y agresivas. *Rev Cien.* 2004; 10(1).
57. Rioboo Crespo M, Bascones A. actores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. *Av Periodon Implantol.* 2005; 17(2).
58. Newman M, Henry T, Carranza F. *Periodontología Clínica.* 9th ed. México D.F: McGraw-Hill; 2004.
59. T. Roshna & K. Nandakumar. Generalized Aggressive Periodontitis and Its Treatment Options: Case Reports and Review of the Literature. *Remo Panaccione.* 2012 Octubre; 1(10).
60. Marija Ivić-Kardum Igor; Jurak Koraljka; Gall-Tropej; Krešimir Pavelić & Andrej Aurer. The Effect of Scaling and Root Planing on the Clinical and Microbiological Parameters of Periodontal Diseases. *Acta Stomatol Croat.* 2001; 35(1).
61. Goaz P, White S. *Radiología Oral: Principios e Interpretación.* 3rd ed. Madrid: : Mosby/Doyma Libros; 1995.
62. Miliauskaite A, Selimovic D, Hannig. Successful management of aggressive periodontitis by regenerative therapy: A 3 year follow-up case report. *J periodontal.* 2007; 10(78).

63. Abinaya Prakasam, S. Sugumari Elavarasu, and Ravi Kumar Natarajan. Antibiotics in the management of aggressive periodontitis. *Journal of Pharmacy Bioallied Sci.* 2012 Agust; 4(12).
64. Lang N, Bartold PM, Cullinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Kurakami S, Page R, Papapanou P, Tonetti M, Van Dyke T. Consensus report: aggressive periodontitis. *Ann periodontol.* 1999 Apr; 1(53).
65. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009; 80(1).
66. J. J. Kamma, V. G. S. Vasdekis, and G. E. Romanos. The effect of diode laser (980 nm) treatment on aggressive periodontitis: evaluation of microbial and clinical parameters. *Photomedicine and Laser Surgery.* 2009; 27(1).
67. A. A. Takasaki, A. Aoki, K. Mizutani et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontology* 2000. 2009; 51(1).
68. R. R. De Oliveira, H. O. Schwartz-Filho, A. B. Novaes et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results. *Journal of Periodontology.* 2009; 80(1).
69. Samani S, Hossainipour SM, Tamizifar M, Rezaie HR. In vitro antibacterial evaluation of sol-gel-derived Zn-, Ag-, and (Zn + Ag)-doped hydroxyapatite coatings against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Biomed Mater Res Part A.* 2013; 2(101).
70. J. J. Kamma, V. G. S. Vasdekis, and G. E. Romanos. The effect of diode laser (980 nm) treatment on aggressive periodontitis: evaluation of microbial and clinical parameters. *Photomedicine and Laser Surgery.* 2009; 27(1).
71. Moreira R, Feres-Filho E. Comparison between full-mouth scaling and root planning and quadrant-wise basic therapy of aggressive periodontitis: 6-month clinical results. *J Periodontol.* 2007; 78(9).
72. López R, Oyarzún M, Naranjo C, Cumsille F, Ortiz M, Baelum V. Coronary heart disease and periodontitis-a case control study in Chilean adults. *J Clin Periodontol* 2002;29(5): 468-473.
73. Holt SC, Ebersole JL. *Porphyromona gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* : the “Red Complex”, a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol* 2000. 2005; 3(38).
74. Travis J, Pike R, Imamura T, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* proteinases as virulence factors in the development of periodontitis. *J Periodontal Res.* 1997; 1(32).
75. Richardson J, Craighead JC, Linsen S, Handfield M. Concurrence between the gene expression pattern of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized aggressive periodontitis and in human epithelial cells. *J of Med Microbio.* 2005; 1(54).
76. Shah HN, Collins MD. Proposal for reclassification of *Bacteroides assaccharolyticus*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides endodontalis* in a new genus, *Porphyromona*. *Int J Syst Bacteriol.* 1988; 1(38).
77. Lamont RJ, Jenkinson HF. Life below the Gum line: Pathogenic Mechanisms of *Porphyromona gingivalis*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1998; 4(62).
78. Pathirana RD, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC. Host immune responses to *Porphyromonas gingivalis* antigens. *Periodontol* 2000. 2010; 1(52).
79. Urrtia G, Bonfill X. Declaracin PRISMA: una propuesta para mejorar la publicacin de revisiones sistematicas y metaanlisis. *Medicina clínica.* 2010; 125(11).
80. Ministerio de Salud. invima.gov.co. [Online].; 1993 [cited 2017 04 12. Available from: https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/resoluciones/etica_res_8430_1993.pdf

81. Cobos-Carbo A, Augustovski F. Declaracin CONSORT 2010: actualizacin de la lista de comprobacin para informar ensayos clnicos aleatorizados de grupos paralelos. *Medicina clnica*. 2010; 137(5).

82. Anna Skurska, Ewa Dolinska, Małgorzata Pietruska, Jan K. Pietruski, Violetta Dymicka, Halina Kemon, Nicole B. Arweiler, Robert Milewski and Anton Sculean. Effect of nonsurgical periodontal treatment in conjunction with either systemic administration of amoxicillin and metronidazole or additional photodynamic therapy on the concentration of matrix metalloproteinases 8 and 9 in gingival crevicular fluid. *BMC Oral Health*. 2015; 15(63).

83. Haas Alex, Silva-Boghossian C, Colombo Ana , Susin Cristiano, Albandar Jasim , Oppermann Rui , Kuchenbecker Cassiano.. Adjunctive azithromycin in the treatment of aggressive periodontitis: Microbiological findings of a 12-month randomized clinical trial. *Journal of dentistry* 40. 2012; 1(1).

84. Arweiler,Nicole Birgit & Pietruska, Malgorzata & Pietruski,Jan & Skurska, Ana & Dolińska, Eva & Heumann, Christian & Ausschill, Thorsten & Sculean, Anton. Six-month results following treatment of aggressive periodontitis with antimicrobial photodynamic therapy or amoxicillin and metronidazole. *Clin Oral Invest*. 2014; 1(18).

85. Ercan, E; Uzun, BC & Ustaoglu, G. Effects of azithromycin versus metronidazole–amoxicillin combination as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy of generalized aggressive periodontitis. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2015; 18(4).

86. Mestnik, Maria; Feres, Magda; Figueiredo, Luciene; Soares, Geisla; Teles, Ricardo; Fermiano, Daiane; Duarte, Poliana & Faveri, Marcelo. The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2012; 1(39).

87. Shoukheba, M.Y.M; Ali, Sh.A. The effects of subgingival application of ozonated olive oil gel in patient with localized aggressive periodontitis. A clinical and bacteriological study. *Tanta Dental Journal*. 2014; 1(11).

88. Scharf, Susanne; Wohlfeil, Martin; Siegelin, Yasemin; Schacher, Beate; Dannewitz, Bettina & Eickholz, Peter. Clinical results after nonsurgical therapy in aggressive and chronic periodontitis. *Clin Oral Invest*. 2012; 1(18).

89. Rakmanee,Thanasak; Griffiths, Gareth; Auplish, Gita; Darbar, Ulpee; Petrie, Aviva; Olsen, Irwin & Donos, Nikolaos. Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration in aggressive periodontitis: clinical outcomes at 6 and 12 months. *Clin Oral Invest*. 2015; 1(20).

90. Rakmanee, Thanasak; Griffiths, Gareth; Auplish, Gita; Darbar, Ulpee; Petrie, Aviva; Olsen, Irwin & Donos, Nikolaos. Radiographic outcomes following treatment of intrabony defect with guided tissue regeneration in aggressive periodontitis. *Clin Oral Invest*. 2015; 1(20).

91. Annaji, Sreedhar; Sarkar, Indranil; Rajan, Padma; Pai, Jagdish; Malagi, Sachin; Bharmappa, Radhika & Kamath, Vinesh. Efficacy of Photodynamic Therapy and Lasers as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Aggressive Periodontitis – A Clinical and Microbiologic Short Term Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016; 10(2).

92. Shivaprasada, B.M. & Pradeepa, A.R. Effect of non-surgical periodontal therapy on interleukin-29 levels in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis and aggressive periodontitis patients. *Disease Markers*. 2013; 20(1).

93. Gupta, Bharat; Sawhney, Anshu; Patil, Neha; yadav, Manoj; Tripathi, Shashank; Sinha, Saurabh; Sharma, Saurabh & Gupta, Saurabh. Effect of Surgical Periodontal Therapy

on Serum C-reactive Protein Levels Using ELISA in Both Chronic and Aggressive Periodontitis Patient. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015; 9(10).

94. Podzimek, Stepan; Mysak, Jaroslav; Janatova, Tatjana & Duskova, Jana. C-Reactive Protein in Peripheral Blood of Patients with Chronic and Aggressive Periodontitis, Gingivitis, and Gingival Recessions. *Mediators of Inflammation*. 2015; 2015.

95. Onabolu, Olanrewaju; Donos, Nikos; Tu, Yu-Kang; Darbar, Ulpee & Nibali, Luigi. Periodontal progression based on radiographic records: An observational study in chronic and aggressive periodontitis. *Journal of Dentistry*. 2015; 4(43).

96. Position paper of the American Academy of Periodontology. Supportive periodontal therapy. *J Periodontol*. 1998.

97. López R, Oyarzún M, Naranjo C, Cumsille F, Ortiz M, Baelum V. Coronary heart disease and periodontitis: a case control study in Chilean adults. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(5).

98. Henry PH, Laney WR, Jemt T et al. Osseointegrated implants for single tooth replacement: a prospective five-year multicenter study. *Int. J Oral Maxillofac Implants*. 1996; 1(11).

99. Rabelo C, Feres M, Gonçalves C, Figueiredo L, Faveri M, Tu Y, Chambrone L. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and Bayesian Network meta-analysis 2015.

100. Aristizabal JA, Cataño LC; Sanabria JH, Henao JH, Cardona D. Susceptibility to amoxicillin of anaerobic bacteria in patients with aggressive periodontitis 2012; 25 (1) 12-21

101. Gallardo F, Plaza JC, De la Sotta R. Efectos de un gel de tetraciclina al 5% sobre los niveles de *P. gingivalis*, *P. intermedia* y *A. actinomycetemcomitans* 2002; 14 (1) 21-28

102. Hakan A, Sibel O, Dilek S, Tolga F. Systemic administration of doxycycline versus metronidazole plus amoxicillin in the treatment of localized aggressive periodontitis: A clinical and microbiologic study 2008; 49(2) 33-39