

Periodontitis y periimplantitis: infecciones por biofilms con diseminación sistémica

René B. A. Sanderink, Dr. med. dent.^a, Nicola U. Zitzmann, Priv.-Doz. Dr. med. dent., Ph.D.^b, Ulrich Peter Saxer, Prof. Dr. med. dent.^c, Ulrich Schlagenhauf, Prof. Dr. med. dent.^d, Rutger Persson, Prof. Dr. med. dent.^e, y Paul Erne, Prof. Dr. med.

Las lesiones cariosas y los procesos inflamatorios periodontales y periimplantarios constituyen formas infecciosas peculiares. Se trata de infecciones por biofilms bacterianos. En general, estas infecciones son difíciles de tratar, dado que los gérmenes patógenos se encapsulan en una matriz extracelular por lo que son inaccesibles tanto a los mecanismos efectores del sistema inmunitario (fagocitos, anticuerpos) como al tratamiento antibiótico. La formación de biofilms sobre superficies duras no descamativas en la cavidad oral es inevitable en huecos y profundidades de sondaje superiores a 3 mm. Esto no sólo repercute en los tejidos circundantes, sino también en el resto del organismo. En este artículo se abordan la relación entre los biofilms bacterianos ora-

les y la salud en general así como la problemática y las consecuencias para el tratamiento anti-biofilm en la cavidad oral.

(Quintessenz. 2008;59(3):273-85)

Las bacterias como gérmenes patógenos

El organismo humano está permanentemente expuesto a microorganismos y, por lo tanto, alberga a cientos de especies de ellos o a miles de millones de células procariotas que en conjunto se denominan flora normal. En el fondo, el individuo humano no es más que un híbrido formado por células huésped eucariotas (nucleadas) y células bacterianas procariotas. Estas últimas superan en número a las células endógenas en al menos una potencia de diez. Sólo el tracto gastrointestinal ya contiene microorganismos con una biomasa de 1,5 kg. De éstos, más del 99,9% son anaerobios obligatorios. El número total de genes presentes en el microbioma intestinal supera incluso más de 100 veces el número total de genes humanos³³.

Los microorganismos que pueden provocar daños en el huésped humano se denominan patógenos. Su penetración en el organismo huésped, donde se establecen y se multiplican, se denomina infección. El tratamiento de la mayoría de las infecciones bacterianas persigue sobre todo la erradicación directa de los gérmenes patógenos. El tratamiento antibacteriano específico es posible gracias a la gran cantidad de antiinfecciosos disponibles. De éstos forman parte sobre todo los antibióticos. Las resistencias bacterianas a los antibióticos se están con-

^aDepartamento de Periodoncia. Clínica y Policlínica de Odontología, Medicina Oral y Maxilofacial. Universidad de Würzburg. Alemania. Pleicherwall 2, 97070 Würzburg, Alemania.

^bClínica de Periodoncia, Endodoncia y Cariología. Clínicas Universitarias de Odontología. Universidad de Basel. Alemania.

Hebelstrasse 3, CH-4056 Basel, Alemania.

^cProphylaxe-Zentrum Zürich (PZZ). Suiza. Herzogenmühlestrasse 20, CH-8051 Zürich, Suiza.

^dDepartamento de Periodoncia. Clínica y Policlínica de Odontología, Medicina Oral y Maxilofacial. Universidad de Würzburg. Alemania. Pleicherwall 2, 97070 Würzburg, Alemania.

^eClínica de Periodoncia y Prostodoncia. Clínicas Odontológicas. Universidad de Bern. Suiza.

Freiburgstrasse 7, CH-3010 Berna, Suiza.

^fDepartamento de Cardiología. Kantonsspital Luzern. Suiza. CH-6000 Lucerna 16, Suiza.

Correspondencia: ARGE PerioMed.

c/o Dr. René B. A. Sanderink.

Föhneneichstrasse 8, CH-6440 Brunnen, Suiza.

Correo electrónico: sanderink@bluewin.ch



Figura 1a. Los biofilms microbianos (rojo) se encuentran en multitud de lugares (como plataformas petroleras, cascos de barcos, tuberías de agua, pero también unidades dentarias) en los que existe una superficie dura en un medio húmedo. Los biofilms se han de considerar como una forma protegida de crecimiento bacteriano que aumenta la capacidad de supervivencia de los microorganismos. Las endoprótesis y las sondas (como prótesis de cadera, sondas urina-rias), igual que los dientes y los implantes, muestran en el interior del organismo humano superficies no descamati-vas que conforman el medio ideal para el desarrollo de biofilms¹⁶.

virtiéndose en un problema importante y se deben, en la mayoría de los casos, a la adquisición de un gen de resistencia. Esto provoca que la concentración inhibitoria mínima de un antibiótico aumente repentinamente en un factor de 10 a más de 100³⁵. Los genes de resistencia se encuentran a menudo fuera del cromosoma bacteriano o sobre elementos genéticos móviles (plásmidos, transposones), los cuales se pueden transferir mediante transformación, conjugación o transducción de una población bacteriana a otra (transferencia génica horizontal). Numerosos plásmidos de resistencia son capaces de transmitir multiresistencias a antibióticos. El uso a gran escala de los antibióticos ha creado condiciones de selección favorables a la propagación rápida de estos ge-

nes de resistencia en las bacterias patógenas humanas⁴². Por ello hemos de suponer que el procedimiento clásico, es decir, «infección/identificación del germen causa/antibiótico/curación de la infección» proporcionará cada vez menos los resultados esperados.

Las caries y las inflamaciones periodontales son las infecciones más frecuentes en el ser humano y suelen acompañarnos de por vida. Se trata en este caso de infecciones especialmente resistentes al tratamiento, es decir, de biofilms bacterianos¹¹. La difusión creciente de los implantes dentales ha llevado a la aparición de otra infección oral por biofilms. Esta infección recibe el nombre de mucositis periimplantaria en caso de infección del tejido blando que rodea al implante y de pe-

riimplantitis si el proceso infeccioso afecta también al hueso circundante⁷¹.

Biofilms orales

Debido a su situación anatómica, los dientes y los implantes dentales constituyen un auténtico talón de Aquiles para la penetración de microorganismos en el cuerpo humano, dado que están expuestos a la multitud de gérmenes que colonizan permanentemente la cavidad oral. Las superficies no queratinizadas, como la zona cervical interdental, constituyen lugares preferentes para la penetración de microorganismos.

Sólo la intervención activa de elementos celulares y humorales del sistema inmunitario conseguirá blindar con éxito los tejidos circundantes frente a la invasión de gérmenes orales en la zona limítrofe entre el diente o el implante y el epitelio, dado que, a diferencia de los epi-

telios, en la superficie de los dientes o los implantes no se producen procesos de autolimpieza por descamación. Como resultado de esta combinación de superficies sólidas en un medio húmedo, los microorganismos orales se organizan en biofilms (figs. 1a y 1b).

Los biofilms son comunidades de microorganismos que se organizan en el espacio, se unen a una superficie y quedan incluidos en una matriz extracelular de polisacáridos. La capacidad de numerosos microorganismos de organizarse en biofilms supone un avance en el proceso selectivo conquistado en el transcurso de la evolución y es prácticamente insalvable, dado que no existen ni enzimas procarióticas ni enzimas eucarióticas capaces de descomponer los polímeros matriciales extracelulares, algunos de ellos insolubles. Las infecciones del organismo humano son sobre todo de origen bacteriano. Alrededor del 60 al 70% de todas las enfermedades infecciosas se asocian a biofilms⁴⁷.

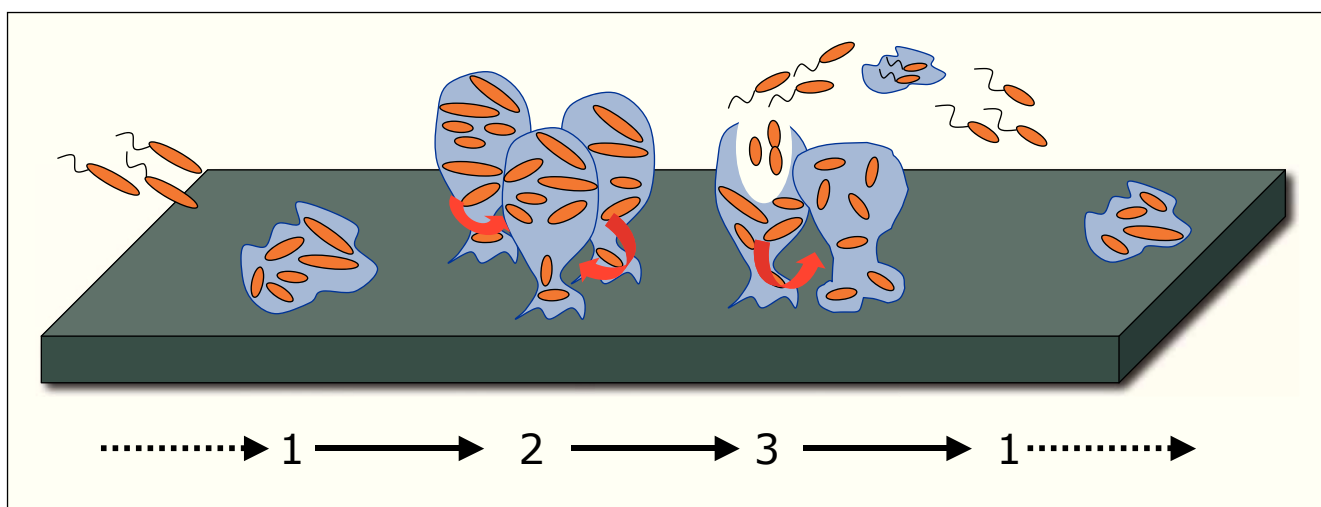


Figura 1b. Ciclo vital de un biofilm. El estudio de los biofilms orales es un reto científico extraordinario por la dificultad que entraña describir las múltiples interacciones entre las bacterias, sus sustratos y sus productos metabólicos. *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno oportunista gramnegativo que infecta sobre todo a pacientes inmunodeprimidos (con cáncer o SIDA, con tegumentos lesionados como en el caso de quemaduras o portadores de catéteres intravenosos) y a pacientes tratados a largo plazo con antibióticos de amplio espectro. En este momento se dispone ya de modelos de experimentación muy avanzados para el estudio de biofilms de *Pseudomonas aeruginosa*. *Staphylococcus aureus* también es capaz de organizarse en biofilms. Estas dos especies bacterianas no se suelen incluir en el diagnóstico microbiológico periodontal⁶⁸, si bien han sido aisladas en bolsas periodontales^{47,55}. *Staphylococcus aureus* parece estar relacionado etiológicamente con las periimplantitis^{36,39,54}.

Fase 1: algunas bacterias planctónicas aisladas pierden su movilidad, se agrupan (forman clústers) al principio de forma reversible y más adelante de forma irreversible, y coordinan su actividad a través de la comunicación intercelular (quorum sensing). Se considera que los sistemas de quorum sensing (y su influencia sobre la patogenicidad) en *Pseudomonas aeruginosa* son los mejor estudiados.

Fase 2: el biofilm se desarrolla hasta convertirse en un organismo multicelular con glicocáliz (un recubrimiento mucinoso) (en *Pseudomonas aeruginosa* el glicocáliz es una matriz extracelular que contiene alginato). Expresión máxima de los genes de virulencia y desarrollo de un sistema circulatorio primitivo (flechas rojas) con numerosos canalículos y espacios llenos de líquido que permite a los microorganismos una mejor captación de nutrientes y una mejor eliminación de productos finales metabólicos.

Fase 3: algunas bacterias o fragmentos de biofilm se desprenden y se desplazan a nuevas superficies de colonización, lo que aumenta nuevamente su capacidad de supervivencia (modificado según Johnston)³².

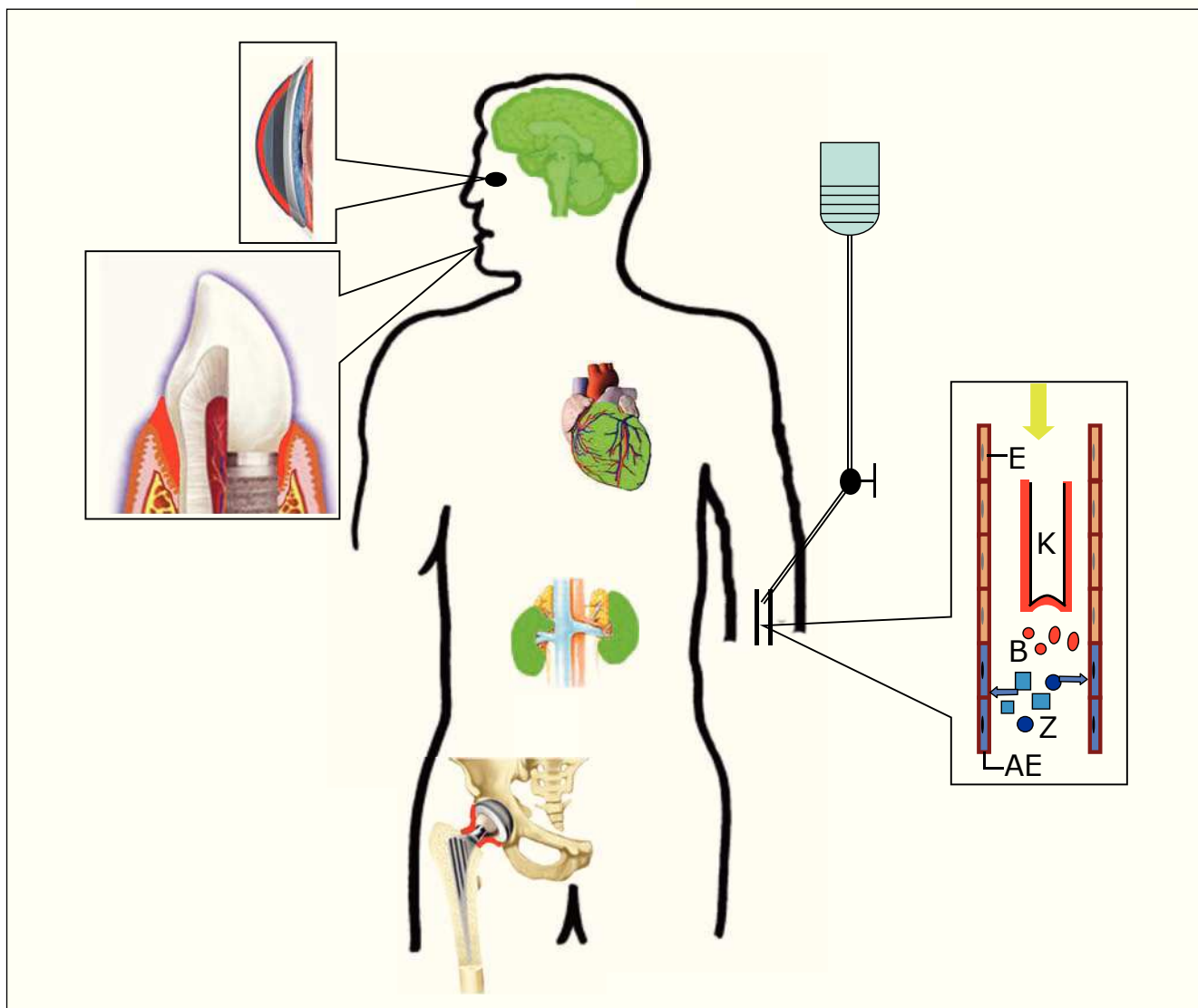


Figura 2. Biofilms y sus repercusiones en el organismo. Sólo se generan focos infecciosos primarios asociados a biofilms (rojo) en superficies no descamativas. Por lo tanto, además de las superficies dentarias y las superficies de implantes, las prótesis femorales, los catéteres intravenosos (K) o las lentes de contacto también constituyen sustratos adecuados para su desarrollo. Desde el punto de vista clínico pueden ser graves e incluso potencialmente fatales las infecciones por catéteres vasculares, cuadros patológicos diagnosticados a diario por los intensivistas, sobre todo las infecciones por estafilococos, especialmente por *Staphylococcus aureus*. Los biofilms en catéteres contaminados no sólo liberan bacterias (B), sino que dan lugar a una liberación permanente de mediadores (como citocinas, Z, entre otros), que atacan los epitelios (E) o activan las células endoteliales (AE), lo que constituye una posible fase previa de la disfunción endotelial (fig. 3). Estas infecciones son cada vez más difíciles de controlar mediante la administración de antibióticos, dado que los estafilococos se muestran cada vez más multirresistentes a los antibióticos convencionales^{4,46,57}. En esta situación, la ciencia centra sus esperanzas en principios activos que interfieran en el quorum sensing interbacteriano: los inhibidores del quorum sensing o compuestos QSI paralizan, por así decirlo, el Internet bacteriano e impiden el desarrollo de biofilms³.

La colonización bacteriana de la prótesis femoral se puede producir por vía hematógena (a través de un catéter intravenoso no estéril o un periodonto infectado) o también directamente durante la inserción del implante. Los focos infecciosos secundarios (verde) no se asocian forzosamente a una superficie dura, por lo que pueden localizarse en los riñones, el cerebro y el corazón. Las endocarditis infecciosas se asocian cada vez más a *Staphylococcus aureus*⁶.

Una vez organizadas en un biofilm, las bacterias dejan de comportarse como unicelulares y adoptan las características de los organismos pluricelulares. En este

contexto desarrollan además capacidades sorprendentes: la comunicación intercelular (quorum sensing) a través de moléculas señal de tipo hormonal (llamadas autoin-

ductores), como la acilhomoserinalactasa (AHL), induce una modificación brusca de la expresión genética de los gérmenes (determinados genes son activados y otros son desactivados), lo que conlleva un cambio en la gama de sus productos génicos (proteínas) o en la variedad de enzimas^{14,15,24,32}.

Además de diversas bombas de eflujo que pueden excluir eficazmente los antibióticos del biofilm^{18,23}, los productos génicos «nuevos» que se liberan en el biofilm incluyen también enzimas que son imprescindibles para la síntesis de polímeros o polisacáridos de la matriz extracelular. Los biofilms de *Streptococcus mutans* adquieren su cariogenicidad y su estabilidad a través de la formación de glucosiltransferasa, que permite la síntesis de glucanos viscosos, insolubles, de cadena larga a partir de azúcares de bajo peso molecular. Por un lado, estos glucanos («mutanos») les proporcionan una mayor capacidad de adherencia a la superficie dental que la de la mayoría de las bacterias de la cavidad oral y, por otro lado, son capaces de superar períodos carenciales más prolongados debido a que en momentos de escasez de nutrientes utilizan a los glucanos previamente sintetizados como fuente de alimentación.

La comunicación mediante señales químicas, el quorum sensing, puede producirse tanto entre especies de bacterias idénticas como entre especies diferentes. La consecuencia más importante de la modificación de la expresión génica es la formación de la matriz extracelular. Este glicocáliz recubre a las colonias bacterianas a modo de película, las protege de la deshidratación, forma una barrera contra la difusión de antibióticos así como contra mecanismos defensivos inmunitarios (fagocitosis, anticuerpos) y logra que el biofilm sólo pueda ser eliminado mediante medios mecánicos²². Todo esto condiciona que el tratamiento de infecciones asociadas a biofilms sea incomparablemente más complicado que el tratamiento de otro tipo de infecciones. Por ello, las infecciones por biofilms representan para el organismo humano a menudo un problema prácticamente irresoluble (fig. 2).

En la cavidad oral, la presencia de biofilms supragingivales se asocia a la aparición de caries. Los biofilms subgingivales están relacionados con inflamaciones de las encías y de los tejidos blandos periimplantarios, es decir, con gingivitis y mucositis periimplantarias. De progresar estas inflamaciones con participación del tejido circundante y con reabsorción ósea se produce una periodontitis o periimplantitis. Las toxinas y los antígenos microbianos penetran en los epitelios periodontales/periimplantarios permeables y alcanzan en primer lugar el tejido conjuntivo subepitelial para llegar posteriormente al sistema circulatorio.

Comunicación entre células procariotas y células eucariotas

Investigaciones recientes muestran que determinadas moléculas bacterianas del quorum sensing modulan también el comportamiento de distintos tejidos humanos^{14,62}. Así, las células epiteliales intestinales son capaces de reconocer la AHL de la microflora intestinal residente y consiguen impedir una reacción inflamatoria exagerada contraproducente frente a estos gérmenes simbióticos (como en la enfermedad de Crohn, cuya etiología es similar a la de la periodontitis marginal).

A su vez, el organismo influye también en el comportamiento y en el metabolismo de los gérmenes que colonizan las mucosas mediante la liberación de mensajeros que interfieren en el quorum sensing bacteriano. De estos mensajeros, denominados compuestos QSI, forman parte mediadores endógenos, como la adrenalina^{24,63} y las prostaglandinas², cuya estructura guarda una estrecha relación filogenética con moléculas del quorum sensing bacteriano. Los compuestos QSI endógenos inhiben la expresión de genes de virulencia bacteriana, por lo que se pueden incluir en los mecanismos de inmunidad congénita²⁴.

Así mismo, la fijación de los PAMP («patrones moleculares asociados a patógenos»), localizados en las superficies de las paredes celulares bacterianas, a los receptores correspondientes (entre ellos «receptores tipo Toll», TLR) de células inmunocompetentes también representa un proceso central de la inmunidad congénita. De los PAMP forman parte sobre todo lipopolisacáridos (LPS, endotoxinas) y el LTA (ácido lipoteicoico). El reconocimiento de los LPS se produce a través de complejos de receptores que contienen TLR, situados sobre las superficies de macrófagos, lo que conlleva la síntesis de mensajeros proinflamatorios (citocinas). Desde el punto de vista filogenético, este proceso es altamente conservador, dado que ya los insectos utilizaban estos procesos en su sistema inmunitario. En el tubo digestivo humano se encuentran permanentemente grandes cantidades de bacterias portadoras de LPS y LTA, lo que puede provocar una activación continua del sistema inmunitario y una inflamación crónica del epitelio intestinal. Las citocinas inflamatorias, sintetizadas en grandes cantidades después de la estimulación de los TLR, pueden provocar importantes daños sistémicos, como un shock endotóxico inducido por LPS. Por este motivo existen mecanismos que regulan negativamente estas respuestas inmunitarias mediadas por TLR. Además de los compuestos QSI endógenos antes mencionados existen

otros mecanismos antagonistas para compensar transducciones de señales de los TLR autodestructivas, exageradas o inductoras de procesos inflamatorios. Dos de estos mecanismos son:

- La síntesis y la liberación de diversos antagonistas de los TLR y de péptidos antibacterianos (entre ellos β -defensinas, angiogenina 4 y slgA) por células epiteliales intestinales si éstas están expuestas durante un período de tiempo largo a la acción de PAMP bacterianos^{1,28,45,64}.
- La tolerancia a endotoxinas: ante exposiciones constantes o repetidas a LPS, las células endoteliales y también los macrófagos muestran a la larga una menor reactividad y una disminución de la liberación de mediadores proinflamatorios. Esta tolerancia a las endotoxinas evita en esencia la propagación de procesos inflamatorios o de destrucciones tisulares a capas de tejido más profundas. El origen de enfermedades como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn puede atribuirse en parte a una disminución de esta tolerancia a las endotoxinas²⁷.

Dado que los mensajeros bacterianos y sus antagonistas QSI no son tóxicos se abren perspectivas totalmente nuevas en el tratamiento de los biofilms. En estos momentos ya existe un producto en el mercado que utiliza el efecto de la AHL en una pintura para barcos («pintura antifouling») para inhibir eficazmente la colonización rápida de cascos de barcos por algas y bacterias («fouling» o ensuciamiento). En lugar de utilizar antibióticos, se podría inhibir la expresión de genes de virulencia bacteriana mediante el tratamiento quimioterápico de los biofilms con compuestos QSI²⁴. Los compuestos QSI sintetizados u obtenidos mediante ingeniería genética desempeñarán probablemente en el futuro un papel importante en el tratamiento de infecciones por biofilms bacterianos³. En relación con esto, se han obtenido ya resultados positivos frente a *P. aeruginosa* y *S. aureus*³³.

Por lo tanto, las moléculas del quorum sensing no sólo regulan la convivencia organizada de las bacterias en el biofilm, sino que al mismo tiempo constituyen fuentes de información centrales importantes para que el organismo distinga los gérmenes deseables de los indeseables en las mucosas y probablemente también en las superficies dentarias. Además, el organismo interviene también activamente en estos procesos modificando mediante mediadores endógenos el comportamiento y la virulencia de las bacterias. Sin embargo, no se ha logrado probar todavía la importancia de estos mecanismos en el control de las periodontitis marginales o de las periimplantitis.

Consecuencias para el entorno inmediato

La forma de organización bacteriana «biofilm» influye decisivamente en la virulencia de los microorganismos:

1. Como resultado de la variedad modificada de enzimas, sobre todo de la síntesis de glucosiltransferasa por el *Streptococcus mutans*, se fijan gran cantidad de estos gérmenes a las sustancias duras dentarias recubiertas con película. A continuación, se producen concentraciones locales altas y prolongadas de ácidos en la superficie dentaria, lo que favorece que la desmineralización de la sustancia dura dentaria supere a la remineralización fisiológica (mediada por la saliva). Si esta pérdida neta de minerales se prolonga en el tiempo aparecen procesos cariosos irreversibles en el curso de los que las bacterias infectan en primer lugar la sustancia dura dentaria y más adelante también el tejido pulpar. Las infecciones no tratadas pueden evolucionar a una necrosis o a la formación intraconducto de biofilms y a osteitis periapicales.

2. Además, las bacterias de los biofilms (o sus PAMP y sus antígenos) también penetran en el tejido periodontal/periimplantario dando lugar a una reacción inflamatoria local con destrucciones tisulares (periodontitis marginal/periimplantitis) probablemente irreversibles. Las gingivitis marginales y las periodontitis son las infecciones más frecuentes en el organismo humano y prácticamente toda la población está afectada. Hasta ahora no se sabe debido a qué factores y en qué momento una gingivitis evoluciona a una periodontitis. Además de la relación etiológica con los biofilms subgingivales, las periodontitis se asocian a una serie de factores de riesgo modificables (sobre todo el tabaquismo, pero también el estrés psicológico y las carencias vitamínicas). Se entra en un estado de estrés oxidativo, es decir, se altera la homeostasia redox, lo que puede provocar daños en vasos y tejidos a través de mecanismos indirectos⁷. Es un hecho observado desde hace tiempo que las enfermedades periodontales, sobre todo las periodontitis graves precoces, tienen una historia familiar²⁶. Es imposible que la transmisión de microorganismos patógenos periodontales sea la única causa, dado que, entre otros motivos, la colonización intraoral por gérmenes patógenos periodontales es omnipresente en toda la población y no por ello todo el mundo tiene signos de periodontitis. La periodontitis es más bien una enfermedad oportunista en cuya aparición desempeñan un papel etiológico esencial los factores del huésped. Parecen existir también determinadas influencias genéticas que actuarían como cofactores en las formas familiares de periodontitis progresivas. Se han relacionado una serie de polimorfismos genéticos con la predisposición individual a la perio-

dontitis y a la progresión de la enfermedad. Sin embargo, dado que la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en una muestra de tamaño reducido, no se ha podido llegar todavía a conclusiones definitivas acerca de los genes realmente afectados^{41,61}. Las enfermedades de base, como la diabetes mellitus, también desempeñan un papel dentro del complejo etiológico multifactorial de la periodontitis marginal como factores de riesgo no modificables o difícilmente modificables⁴⁴.

3. Las infecciones periimplantarias se desarrollan sobre la misma base que las infecciones periodontales. Así se pueden observar implantes que muestran biofilms subgingivales al cabo de tan sólo 2 semanas de su exposición⁵³. Los microorganismos identificados en el interior de estos biofilms muestran en parte un potencial patogénico incluso mayor al de los biofilms existentes en las superficies radiculares. Se obtuvieron recuentos de estafilococos superiores en una potencia de diez en comparación con los obtenidos en lesiones de periodontitis⁵⁴. Se sospecha que el *Staphylococcus aureus* desempeña un papel etiológico importante en las periimplantitis³⁶, dado que resultados de investigaciones recientes han mostrado que este germen presenta una gran afinidad de unión al titanio²⁵ y que coloniza a más de la mitad de todos los implantes⁵⁵. Sin embargo, también es cierto que no existen evidencias suficientes que respalden esta hipótesis: durante el estudio antes citado, se llevaron a cabo hibridaciones de ADN. Por otro lado, no se dispone de estudios epidemiológicos ni de estudios microbiológicos que utilicen métodos de cultivo clásicos. En un estudio clínico a largo plazo se diagnosticaron mucositis periimplantarias en el 50% de los implantes después de un período de 10 años⁵⁶. En un estudio retrospectivo se hallaron periimplantitis en el 12% de los implantes y en el 28% de los pacientes²⁰. En una búsqueda en la bibliografía, en la que se incluyeron 21 estudios clínicos, se constató igualmente una tasa de fracasos biológicos (y mecánicos) alta (casi un 40%) en los implantes observados durante un período de 5 a 10 años⁴⁹. Un grupo de investigadores americanos observó que desde el punto de vista clínico el riesgo de infección inducida por la placa es mayor en el tejido periimplantario que en el tejido gingival⁶⁵. El epitelio del complejo periimplantario mostró en el examen histológico una mayor permeabilidad a bacterias y a sus antígenos que el tejido gingival^{5,10,29,30}. Esto se manifiesta clínicamente por valores de sondaje más altos en comparación con las encías a igualdad de grado de inflamación⁵⁹. En el tejido periimplantario se observó además una peor irrigación⁴³ y una menor migración leucocitaria, lo que sugiere la existencia de una menor reactividad inmunitaria^{31,40,70}.

Consecuencias para el conjunto del organismo

Los biofilms subgingivales constituyen, por lo tanto, una reserva bacteriana prácticamente inexpugnable con gran capacidad infectiva y antigénica. Con esta enorme carga microbiológica está disponible permanentemente un gran reservorio de bacterias gramnegativas y endotoxinas (LPS) que pueden dañar los endotelios del sistema vascular. Los componentes del biofilm o los antígenos bacterianos penetran en el tejido a través de los epitelios de unión periodontales/periimplantarios permeables y pasan al sistema circulatorio. Estas bacteriemias se producen en pacientes con periodontitis marginal durante el cepillado, la higiene dental profesional e incluso durante la masticación^{19,21}.

Además de las bacteriemias descritas, se producen efectos sistémicos sobre el endotelio, la coagulación sanguínea y el metabolismo lipídico debido a la síntesis y a la liberación constante de citocinas, de proteínas de fase aguda y de otros mediadores por las células endógenas del tejido circundante, pero también a distancia (como en el hígado; fig. 3). Además, la liberación de determinadas proteínas bacterianas aumenta los niveles de proteínas plasmáticas (proteinemia). Entre las proteínas liberadas se encuentran proteínas relacionadas con el golpe de calor o la «proteína asociada a la agregación plaquetaria» (PAAP) liberada por *S. sanguinis*, cuya liberación es una consecuencia del cambio de expresión génica en las bacterias intravasculares y, por lo tanto, en bacterias que se hallan en un medio planctónico. Por lo tanto, las periodontitis y las periimplantitis se deben considerar infecciones por biofilms con diseminación sistémica. Los resultados de distintos estudios recientes demuestran que la reacción inflamatoria crónica que se observa durante una periodontitis comparte numerosas características con otras enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad de Crohn, la poliartritis, la diabetes mellitus o la resistencia a la insulina o también la aterosclerosis (fig. 3).

En los últimos años se han mostrado repetidamente las relaciones existentes entre enfermedades sistémicas y la prevalencia y la gravedad crecientes de la periodontitis. Es frecuente que pacientes con poliartritis resistente al tratamiento presenten al mismo tiempo formas agresivas concomitantes de periodontitis.

El hábito de fumar favorece tanto la aparición de procesos inflamatorios crónicos vasculares como la progresión de inflamaciones crónicas del periodonto. Por una parte, la acumulación de nicotina en el tejido tiene un efecto tóxico y, por otra parte, la homeostasia redox alterada así como el déficit de antioxidantes también son responsables de estos daños.

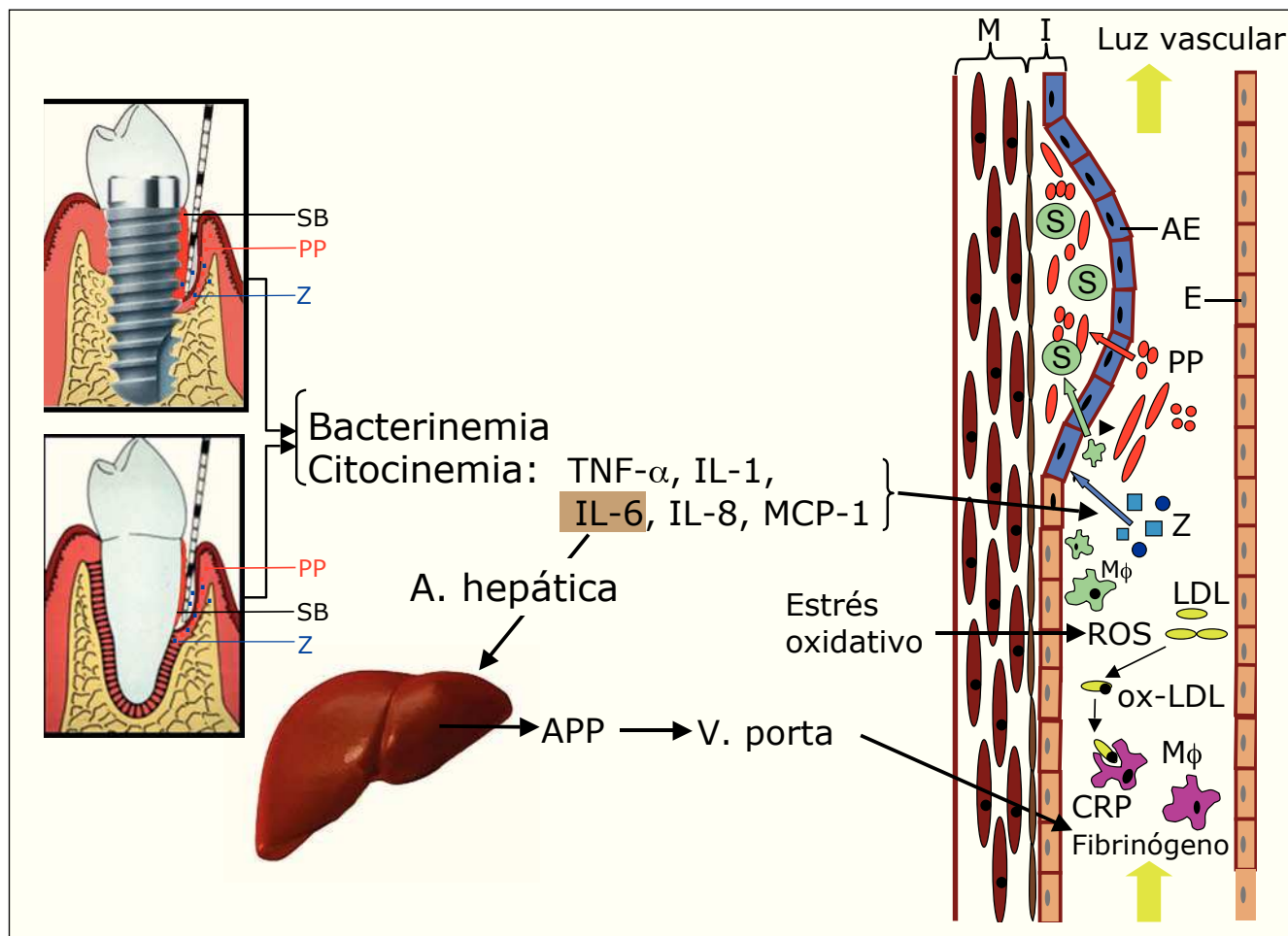


Figura 3. Periodontitis, periimplantitis: infecciones por biofilms y sus posibles repercusiones sobre el endotelio vascular (modificado según Cohen⁹). Las enfermedades cardiovasculares (ECV) como la aterosclerosis y el infarto de miocardio son consecuencia de una interacción compleja de factores de riesgo genéticos o no modificables (como la edad, el metabolismo lipídico, la obesidad, la hipertensión arterial, diabetes mellitus, entre otros) y factores de riesgo ambientales o modificables (sedentarismo, estrés, dieta, tabaquismo, entre otros). Las analogías entre las alteraciones vasculares de origen bacteriano y la aterosclerosis natural permiten suponer que, además de los factores de riesgo indicados, intervienen también infecciones crónicas locales en la aparición de las enfermedades cardiovasculares. La aterosclerosis y los acontecimientos tromboembólicos pueden provocar cardiopatías coronarias y también infartos de miocardio e infartos cerebrales. La disfunción endotelial (DE) es una fase previa funcional de la aterosclerosis y puede ser atenuada mediante un tratamiento periodontal eficaz⁶⁰. Por lo tanto, se considera que la periodontitis es un factor de riesgo de la DE y de la ECV⁴⁸.

Se han confirmado experimentalmente las siguientes relaciones etiológicas: los biofilms subgingivales perpetúan una infección crónica en el periodonto marginal o en el tejido periimplantario, lo que favorece la liberación continua de mensajeros proinflamatorios (sobre todo de las citocinas TNF- α , IL-1 e IL-6 así como de las quimiocinas IL-8 y MCP-1) por las células inflamatorias de la inmunidad congénita. La IL-6 provoca la síntesis hepática de proteínas de fase aguda como la PRC y el fibrinógeno.

Estos productos llegan a la circulación junto con las bacterias de los biofilms (PP) y sus subproductos liberados, como LPS, HSP, PAAP o metilglioxal, y provocan un estado de activación-inflamación en el endotelio que evoluciona a una disfunción endotelial. En esta disfunción intervienen también radicales de oxígeno reactivos. El estrés oxidativo favorece la oxidación del colesterol de las LDL, una condición para que se produzca su endocitosis por macrófagos/M ϕ y su conversión en células espumosas que constituyen el signo patognomónico de la aterosclerosis. Se encuentran patógenos periodontales vivos también en el endotelio y en las placas ateroscleróticas, y algunos de sus productos provocan no sólo estrés oxidativo sino también agregación plaquetaria. Todos estos mecanismos están aumentados en los fumadores.

AE: célula endotelial activada; APP: proteínas de fase aguda; CRP: proteína C reactiva; E: célula endotelial; I: íntima; IL: interleucina; M: media; MCP-1: proteína quimioatrayente monocitaria 1; ox-LDL: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; PP: patógenos periodontales; ROS: especies reactivas del oxígeno; S: célula espumosa; SB: biofilm subgingival; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; Z: citocinas.

Los diabéticos padecen procesos inflamatorios crónicos debido a las glucemias altas y tienen un riesgo mayor de sufrir enfermedades periodontales⁴⁴. Además, la progresión de una posible periodontitis puede verse influida negativamente por una diabetes mal controlada, de modo que las medidas terapéuticas convencionales muestran un menor efecto. El estrés psicosocial influye del mismo modo en la intensidad y la progresión de las reacciones inflamatorias y, por lo tanto, también en la progresión de las infecciones periodontales.

Incluso el embarazo y las enfermedades periodontales muestran relaciones clínicamente significativas: la dotación genética del feto sólo coincide en un 50% con la materna. Esto significa que el tejido fetal puede inducir una reacción de defensa y rechazo por parte del sistema inmunitario materno, cuya intensidad aumenta a medida que crece el feto a pesar de los mecanismos amortiguadores fisiológicos. Como consecuencia de ello, a medida que avanza el embarazo, aumentan continuamente los niveles séricos de las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 e IL-6 y de otros mediadores proinflamatorios, como la prostaglandina E2, hasta que se alcanza un valor umbral que desencadena las contracciones uterinas y se inicia el trabajo de parto. Mediante el parto, el cuerpo materno se deshace finalmente de la carga inmunológica. Muchos procesos inflamatorios empeoran durante el embarazo como consecuencia del aumento gestacional de citocinas proinflamatorias. En determinadas circunstancias, una gingivitis leve ya existente antes del embarazo puede evolucionar, debido a la estimulación de los mediadores, a una gingivitis grave o a una periodontitis y provocar daños irreversibles en el periodonto. A esto se añade una menor capacidad tampón de la saliva con un pH bajo, lo que conlleva una mayor predisposición a la caries durante el embarazo³⁸.

El viejo dicho popular de que «cada embarazo le cuesta a la madre un diente» tiene una base científicamente demostrable. Si una mujer en edad fértil o durante el embarazo presenta una enfermedad periodontal agresiva no tratada existe el riesgo de que los niveles séricos altos de TNF- α y de prostaglandina E2 potencien las citocinas asociadas al embarazo y los mediadores, lo que en el peor de los casos puede desencadenar contracciones de parto prematuras. Estos mecanismos explican la incidencia alta de niños prematuros con bajo peso al nacer en parturientas con antecedentes de enfermedad periodontal¹⁷.

Las enfermedades sistémicas que actualmente se consideran relacionadas con biofilms orales o con periodontitis incluyen entre otras las enfermedades cerebrovasculares y las enfermedades broncopulmonares, la endocarditis infecciosa, la osteoporosis, la glomerulonefritis y la esclerosis múltiple.

Problemática

- Ni siquiera la mejor higiene bucal es capaz de impedir la formación de biofilms dentales/perimplantarios. Aunque se logre una eliminación mecánica de las partes del biofilm expuestas en la cavidad oral mediante las medidas de higiene bucal adecuadas, los compartimentos subgingivales más allá de los 4 mm son inalcanzables para estas medidas higiénicas.

Las bacterias de los biofilms protegidas en el fondo del surco o en la bolsa periodontal se encuentran además fuera del alcance de las defensas inmunitarias. Los leucocitos y los anticuerpos presentes en el líquido sulcular son incapaces de detectar y atacar las bacterias encapsuladas en el biofilm. No se puede evitar tampoco la transmisión interindividual (interfamiliar, horizontal y vertical) de gérmenes patógenos en función del grado de saneamiento periodontal de los individuos afectados⁶⁶.

- Los antibióticos o antisépticos actúan sobre los gérmenes organizados en biofilms sólo a dosis muy altas: se obtuvieron valores de concentración inhibitoria mínima de 500 a 5.000 veces superiores en comparación con la sensibilidad de células planctónicas¹². A esto se añade el hecho del aumento global de las resistencias bacterianas a los antibióticos. Los gérmenes orales no son una excepción, dado que muestran una pérdida progresiva de sensibilidad a los antibióticos⁶⁷.

- Es posible que los biofilms subgingivales establecidos alrededor de los implantes poco tiempo después de su exposición⁵³ provoquen secuelas sistémicas que no se han estudiado hasta ahora. Las periimplantitis (igual que las periodontitis graves) representan un problema desde el punto de vista de la profilaxis antiinfecciosa, dado que se pierde la integridad del tegumento como barrera estructural. Con ello se incumple un paradigma fundamental de la infectología, es decir, la importancia del tegumento intacto como componente esencial del sistema inmunitario congénito, lo que tiene consecuencias impredecibles. Incluso las bolsas periodontales/perimplantarias sometidas a procedimientos de higiene bucal profesional volverán a ser colonizadas por patógenos al cabo de poco tiempo⁵² y deberán recibir cuidados profilácticos orales prácticamente de por vida. Ni siquiera la administración de antibióticos es capaz de evitar las recidivas⁵¹.

Consecuencias para la consulta odontológica

1. Las infecciones orales por biofilms se diseminan en el organismo humano. Por lo tanto, se procederá a una eliminación más contundente de posibles focos infecciosos en pacientes con enfermedades de base (enfermedades



Figuras 4a a 4f. Estado clínico de una paciente antes (julio 2006; 4a a 4c) y después (agosto 2007; 4d a 4f) del tratamiento de FMD.

El concepto terapéutico de la FMD prevé que, antes de iniciar la fase de tratamiento agudo, se explore a la pareja y a los familiares del paciente. Las estructuras periodontales de estas personas no deberían tener una profundidad de sondaje superior a 3 mm; de lo contrario deberán ser tratadas por su odontólogo, al mismo tiempo, para impedir la transmisión posterior de gérmenes patógenos periodontales.

El tratamiento FMD comprende los siguientes pasos⁵⁸:

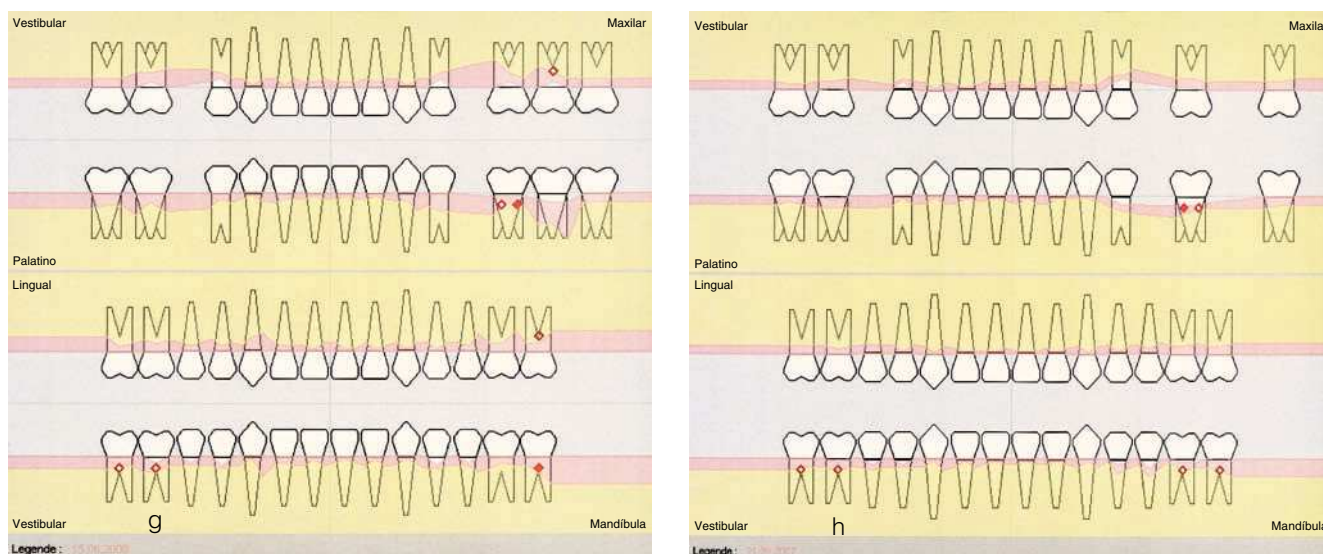
- Preparación con enjuagues y rociado de la mucosa y de las amígdalas con clorhexidina al 0,1-0,2% así como cepillado de la lengua con gel de clorhexidina al 1%
- Rotura de los biofilms subgingivales mediante instrumentos sónicos o ultrasónicos
- Raspaje y alisado radicular manual completo de todas las bolsas en un plazo de 48 h
- Irrigación subgingival posterior, por ejemplo con Betadine (en Alemania: Betaisodona, Mundipharma, Limburg), mezclada con H₂O₂ al 3%; la solución debería actuar durante 5 min sobre las bacterias de las bolsas. Es imprescindible que se repitan estas irrigaciones tres veces consecutivas a intervalos de 3 a 5 min, para que el líquido sulcular no rebaje excesivamente la concentración de la solución desinfectante y el tiempo de exposición sea realmente de 5 min
- A continuación, se efectúa una compresión del tejido gingival con los dedos y unas gasas durante algunos minutos para minimizar el tamaño del coágulo y acortar así el período de curación
- Asistencia e higiene con quimioprevención durante la fase de curación de aproximadamente 8 semanas

Véanse los resultados del sondaje antes (fig. 4g) y al final (fig. 4h) del tratamiento: las bolsas profundas, que, de no ser tratadas, implicarían la progresión de la periodontitis, son prácticamente invisibles gracias a la buena higiene de la paciente. Algunas zonas en las regiones 33 y 43 muestran signos de inflamación leve. Llama la atención también que, a pesar del tratamiento de la periodontitis, se han producido sólo unas pocas recesiones en los cuellos dentales y en los espacios interdentales.

cardiocirculatorias, diabetes mellitus, ictus, etc.). Una posibilidad de eficacia probada en la consulta para hacer frente adecuadamente a este problema es tratar a pacientes con periodontitis/periimplantitis grave en base al concepto de la desinfección bucal completa (full-mouth disinfection, FMD), que prevé también el tratamiento de la pareja⁵⁸. Los buenos resultados de la FMD se basan no sólo en la limpieza bucal profesional de todas las estructuras periodontales infectadas durante 2 días, sino

también en la desinfección intensiva durante esta fase del tratamiento⁵⁰ (figs. 4a a 4i). Se procederá también al tratamiento endodóntico consecuente o quirúrgico, si procede, de los procesos infecciosos periapicales.

2. Es esencial que los odontólogos actualicen permanentemente sus conocimientos sobre todo en el campo de la medicina interna. Muchos odontólogos desconocen por ejemplo que aproximadamente la mitad de los pacientes mayores de 50 años toma fármacos que inhiben



Figuras 4g y 4h. Resultados del sondaje al inicio (g) y al final (h) del tratamiento. El gráfico muestra seis mediciones por diente en relación con la profundidad de las bolsas y el límite amelocementario. El programa informático registra en el gráfico automáticamente el perfil gingival en relación con el límite amelocementario y la zona más apical de la profundidad de sondaje, de modo que la cinta rosa proporciona una lectura de la magnitud de la «herida periodontal» y también de la pérdida de inserción.

Figura 4i. Ortopantomografía de la paciente en el momento de iniciar el tratamiento. Las alteraciones en el hueso alveolar se suelen poder observar como muy pronto al cabo de aproximadamente 1 año⁵⁸.



la salivación. De estos fármacos forman parte algunos de prescripción frecuente, como los antihipertensivos, los antiarrítmicos, los psicofármacos o los antihistamínicos también consumidos por pacientes alérgicos jóvenes.

3. La inserción de implantes exige un estudio periodontal previo minucioso y un tratamiento consecuente de las bolsas periodontales de más de 3 mm (Garantía de calidad de la Sociedad Suiza de Odontólogos SSO) y de otros focos infecciosos para descartar la presencia de gérmenes patógenos periodontales, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (antes: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) y de *Porphyromonas gingivalis* en biofilms subgingivales⁸. Para la rehabilitación protésica de dientes con enfermedad periodontal mediante implantes osteointegrados serán imprescindibles una hicie-

ne bucal personal eficaz y un seguimiento profesional garantizado de por vida para controlar la colonización de los implantes por biofilms. Dado que en las personas mayores el cumplimiento de esta condición fracasa a menudo debido a factores circunstanciales, como la presencia de demencias u otras enfermedades de base, se establecerá la indicación para la inserción de implantes de forma restrictiva, ya que las periimplantitis presentan la misma problemática infecciosa o de biofilms que el resto de las infecciones relacionadas con dispositivos¹³. Como alternativa se puede utilizar en muchos casos el concepto de la arcada dentaria acortada³⁴. Esta modalidad terapéutica ha sido evaluada durante muchos años y muestra la eficacia funcional de la dentadura humana con sólo ocho premolares en oclusión o con cuatro pares

de antagonistas. La mayoría de las personas disponen de un órgano masticatorio con una gran capacidad de adaptación, por lo que las arcadas dentarias acortadas proporcionan una comodidad en la masticación suficiente en muchos casos⁶⁹, de modo que prescindir de prótesis molares es una alternativa razonable sobre todo en los pacientes de edad avanzada.

4. Los médicos de cabecera/internistas deberían conocer los métodos diagnósticos de la enfermedad periodontal más sencillos y solicitar una revisión odontológica en caso de sospechar una infección. Entre el odontólogo y el médico de cabecera (internista) del paciente debe existir una comunicación fluida para el intercambio continuo de información (análisis de sangre, parámetros infecciosos orales), para que ambos médicos puedan hacer un seguimiento de las alteraciones de los tejidos orales, de las estructuras periodontales así como de los endotelios (medidas por ejemplo con la técnica de ITAMAR)³⁷ y también de los parámetros analíticos (PCR, LDL, glucosa, y otros). Se debe informar a las pacientes en edad fértil acerca de la relación que existe entre las infecciones orales y la posibilidad de dar a luz prematuramente a un niño con bajo peso al nacer y de la necesidad de someterse a un saneamiento oral antes de un embarazo planificado. Del mismo modo, se debería informar a los médicos de cabecera de las consecuencias de una hiposalivación inducida por medicamentos sobre la generación de caries.

Agradecimiento

Los autores agradecen sinceramente a Angelika Hafner, cand. med. dent., el trabajo realizado en la confección de los gráficos.

Bibliografía

- Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol* 2005;174:4453-4460.
- Alem MA, Douglas LJ. Effects of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on biofilms and planktonic cells of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:41-47.
- Balaban N (ed). Control of biofilm infections by signal manipulation. Springer series on biofilms. Berlin: Springer, 2008.
- Bartels MD, Boye K, Larsen AR, Skov R, Westh H. Rapid increase of genetically diverse methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Copenhagen, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2008 (Epub ahead of print).
- Bauman GR, Rapley JW, Mills M. The peri-implant sulcus. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:273-280.
- Brusch JL. Microbiology of infective endocarditis and clinical correlates: gram-positive organisms. In: Brusch JL (ed). Infective endocarditis. Management in the era of intravascular devices. New York: Informa Healthcare, 2007:13-50.
- Chapple IL. Oxidative stress, nutrition and neutrogenomics in periodontal health and disease. *Int J Dent Hyg* 2006;4(Suppl 1):15-21.
- Christersson LA, Rosling BG, Dunford RG, Wikesjö UM, Zambon JJ, Genco RJ. Monitoring of subgingival *Bacteroides gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the management of advanced periodontitis. *Adv Dent Res* 1988;2:232-238.
- Cohen DW (ed). Gingivitis: an inflammatory periodontal disease. *Compend Contin Educ Dentistry* 2004;25(Suppl 1):3-45.
- Comut AA, Weber HP, Shortkroff S, Cui FZ, Spector M. Connective tissue orientation around dental implants in a canine model. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:433-440.
- Costerton JW (ed). The biofilm primer. Springer series on biofilms. Berlin: Springer, 2007.
- Costerton JW, Ellis B, Lam K, Johnson F, Khoury AE. Mechanisms of electrical enhancement of efficacy of antibiotics in killing biofilm bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2803-2809.
- Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Organs* 2005;28:1062-1068.
- De Kievit TR, Iglewski BH. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. *Infect Immun* 2000;68:4839-4849.
- Demuth DR, Lamont RJ. Quorum sensing and cell-to-cell communication in the dental biofilm. In: Demuth DR, Lamont RJ (eds). Bacterial cell-to-cell communication: role in virulence and pathogenesis. Advances in molecular and cellular microbiology. Cambridge: University Press, 2006:175-197.
- Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:167-193.
- Dörtbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR. Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol* 2005;32:45-52.
- Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs* 2007;67:351-368.
- Förner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33:401-407.
- Fransson C, Lekholm U, Jemt T, Berglundh T. Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. *Clin Oral Implants Res* 2005;16:440-446.
- Geerts SO, Nys M, De MP et al. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol* 2002;73:73-78.
- Gilbert P, McBain A, Lindsay S. Biofilms, multi-resistance, and persistence. In: Amabile-Cuevas CF (ed). Antimicrobial resistance in bacteria. Norfolk: Horizon Bioscience, 2007:77-98.
- Gillis RJ, White KG, Choi K-H, Wagner VE, Schweizer HP, Iglewski BH. Molecular basis of azithromycin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3858-3867.
- González JE, Keshavan ND. Messing with bacterial quorum sensing. *Microbiol Mol Biol Rev* 2006;70:859-875.
- Harris LG, Meredith DO, Eschbach L, Richards RG. *Staphylococcus aureus* adhesion to standard micro-rough and electropolished implant materials. *J Mater Sci Mater Med* 2007;18:1151-1156.
- Hassell TM, Harris EL. Genetic influences in caries and periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995;6:319-342.
- Heidemann J, Domschke W, Kucharzik T, Maaser C. Intestinal microvascular endothelium and innate immunity in inflammatory bowel disease: a second line of defense? *Infect Immun* 2006;74:5425-5432.
- Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol* 2003;4:213-214.
- Ikeda H, Shiraiwa M, Yamaza T et al. Difference in penetration of horseradish peroxidase tracer as a foreign substance into the peri-implant or junctional epithelium of rat gingivae. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:243-251.

30. Ikeda H, Yamaza T, Yoshinari M et al. Ultrastructural and immunoelectron microscopic studies of the peri-implant epithelium-implant (Ti-6Al-4V) interface of rat maxilla. *J Periodontol* 2000;71:961-973.
31. Inoue T, Takeda T, Lee CY et al. Immunolocalization of proliferating cell nuclear antigen in the peri-implant epithelium. *Bull Tokyo Dent Coll* 1997;38:187-193.
32. Johnston N. Debaffling biofilms. *The Scientist* 2004;18:34-35.
33. Kaper JB, Sperandio V. Bacterial cell-to-cell signalling in the gastrointestinal tract. *Infect Immun* 2005;73:3197-3209.
34. Kayser AF. Shortened dental arches and oral function. *J Oral Rehabil* 1981;8:457-462.
35. Kazimierczak KA, Scott KP. Antibiotics and resistance genes: influencing the microbial ecosystem in the gut. In: Laskin AI, Sariaslani S, Gadd GM (eds). *Advances in applied microbiology*, Vol. 62. Amsterdam: Elsevier, 2007:269-292.
36. Kronström M, Svenson B, Hellman M, Persson GR. Early implant failures in patients treated with Brånemark System titanium dental implants: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:201-207.
37. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J* 2003;146:168-174.
38. Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand* 2002;60:257-264.
39. Leonhardt A, Dahlen G, Renvert S. Five-year clinical, microbiological and radiological outcome following treatment of peri-implantitis in man. *J Periodontol* 2003;74:1415-1422.
40. Liljenberg B, Gualini F, Berglundh T, Tonetti M, Lindhe J. Composition of plaque-associated lesions in the gingival and the peri-implant mucosa in partially edentulous subjects. *J Clin Periodontol* 1997;24:119-123.
41. Loos BG, John RP, Laine ML. Identification of genetic risk factors and possible mechanisms of action. *J Clin Periodontol* 2005;32 (Suppl 6):159-179.
42. Meyer J, Sanderink RBA, Weber C. Bakterien. In: Sanderink RBA, Bernhardt H, Knoke M, Meyer J, Weiger R, Weber C. *Orale Mikrobiologie und Immunologie*. Berlin: Quintessenz, 2004:14-70.
43. Moon I-S, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J. The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 1999;26:658-663.
44. Nassar H, Kantarci A, van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontol* 2000 2007;43:233-244.
45. Otte JM, Cario E, Podolsky DK. Mechanisms of cross hyporesponsiveness to Toll-like receptor bacterial ligands in intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2004;126:1054-1070.
46. Palavecino E. Clinical, epidemiological, and laboratory aspects of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. In: Ji Y (ed). *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) Protocols. Totowa: Humana Press, 2007:1-19.
47. Persson GR, Hirschi R, Weibel M, Rothen M, Persson RE. *Tanarella forsythia* and *Pseudomonas aeruginosa* in subgingival bacterial samples of women. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:in press.
48. Persson GR, Ohlsson O, Pettersson T, Renvert S. Chronic periodontitis, a significant relationship with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:2108-2115.
49. Pjetursson BE, Tan K, Lang NP, Brägger U, Egger M, Zwahlen M. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:625-642.
50. Quirynen M, de Soete M, Boschmans G et al. Benefit of «one-stage full-mouth disinfection» is explained by disinfection and rootplanning within 24 hours: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2006;33:639-647.
51. Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D. Microbial shifts after subgingival debridement and formation of bacterial resistance when combined with local or systemic antimicrobials. *Oral Dis* 2003;9 (Suppl 1):30-37.
52. Quirynen M, Vogels R, Pauwels M et al. Initial subgingival colonization of 'pristine' pockets. *J Dent Res* 2005;84:340-344.
53. Quirynen M, Vogels R, Peeters W, van Steenberghe D, Naert I, Haffajee AD. Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:25-37.
54. Rams TE, Feik S, Slots J. Staphylococci in human periodontal diseases. *Oral Microbiol Immunol* 1990;5:29-32.
55. Renvert S, Lindahl C, Renvert H, Weibel M, Hirschi-Imfeld R, Persson GR. Clinical and microbiological analysis of patients treated with implants with a rough or a machined surface. A seven-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:in press.
56. Roos-Jansäker A-M, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: Presence of peri-implant lesions. *J Clin Periodontol* 2006;33:290-295.
57. Saïd-Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:451-455.
58. Saxer UP, Quirynen M. Therapiekonzept Full Mouth Disinfection – Therapiekonzept für die Behandlung aggressiver Parodontitiden. *Swiss Dent* 2006;27(11-12):1-32.
59. Schou S, Holmstrup P, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, Fiehn NE, Skovgaard LT. Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gingiva. A histologic comparison in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Clin Oral Implants Res* 2002;13:113-126.
60. Seinost G, Wimmer G, Skerget M et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J* 2005;149:1050-1054.
61. Shapira L, Wilensky A, Kinane DF. Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection. *J Clin Periodontol* 2005;32(Suppl 6):72-86.
62. Smith RS, Harris SG, Phipps R, Iglewski B. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule N-(3-oxododecanoyl) homoserine lactone contributes to virulence and induces inflammation in vivo. *J Bacteriol* 2002;184:1132-1139.
63. Sperandio V, Torres AG, Jarvis B, Nataro JP, Kaper JB. Bacteria-host communication: the language of hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8951-8956.
64. Sprenger FD. Quantitativer PCR-Nachweis zur Bestimmung der Expression von Zytokin-, Chemokin-, Toll-like Rezeptor- und Adapterprotein-Genen nach Stimulation von peripheren mononukleären Blutzellen mit Lipopolysacchariden und Phythämagglutinin. Tübingen: Med. Diss., 2006.
65. Toijanac JA, Ward CB, Gewerth ME, Banakis ML. A longitudinal clinical comparison of plaque-induced inflammation between gingival and peri-implant soft tissues in the maxilla. *J Periodontol* 2001;72:1139-1145.
66. Van Winkelhoff AJ, Boutaga K. Transmission of periodontal bacteria and models of infection. *J Clin Periodontol* 2005;32(Suppl 6):16-27.
67. Van Winkelhoff AJ, Herrera Gonzales D, Winkel EG, Dellempijn-Kippuw N, Vandenbroucke-Grauls CM, Sanz M. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparison between The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* 2000;27:79-86.
68. Weber C, Meyer J, Sanderink RBA. Testmethoden zum Nachweis oraler Infektionen. In: Sanderink RBA, Bernhardt H, Knoke M, Meyer J, Weiger R, Weber C. *Orale Mikrobiologie und Immunologie*. Berlin: Quintessenz, 2004:493-508.
69. Witter DJ, van Palenstein Helderman WH, Creugers NH, Kayser AF. The shortened dental arch concept and its implications for oral health care. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999;27:249-258.
70. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Expression of endothelial adhesion molecules in the alveolar ridge mucosa, gingiva and periimplant mucosa. *J Clin Periodontol* 2002;29:490-495.
71. Zitzmann NU, Walter C, Berglundh T. Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Periimplantitis – eine Übersicht. *Dtsch Zahnärztl Z* 2006;61:642-649.