

# Cuándo, cómo y por qué del tratamiento antibiótico en las enfermedades periodontales y perimplantarias

**GUTIÉRREZ PÉREZ JL \***  
**INFANTE COSSÍO P \*\***  
**HITA IGLESIAS P \*\*\***  
**TORRES LAGARES D \*\*\***

Gutiérrez Pérez JL, Infante Cossío P, Hita Iglesias P, Torres Lagares D. Cuándo, cómo y por qué del tratamiento antibiótico en las enfermedades periodontales y perimplantarias. *Av Periodon Implantol.* 2003; 15, 2: 87-98.

## RESUMEN

En este trabajo, se revisan los criterios para el uso del tratamiento antibiótico en las enfermedades periodontales y periimplantarias, y la correlación existente entre los mecanismos etiopatogénicos de ambas.

La elección racional para el tratamiento profiláctico y terapéutico se fundamenta en diversos factores y premisas que engloban, desde un punto de vista crítico y práctico, los aspectos más relevantes involucrados en la controversia actual referente al tratamiento antibiótico de las enfermedades periodontales y periimplantarias.

Se propone el uso sistemático de un grupo determinado de antibióticos, y se expone un protocolo específico de actuación terapéutica antimicrobiana.

## PALABRAS CLAVE

Perimplantitis, enfermedad periodontal, tratamiento antibiótico.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo del presente capítulo abordaremos desde un punto de vista crítico y práctico los aspectos más relevantes involucrados en el controvertido tratamiento antibiótico de las Enfermedades periodontales y perimplantarias.

Para ello tomaremos partida en tres premisas iniciales que pretendemos demostrar y que podemos formular en los siguientes términos:

**Premisa nº 1:** Las enfermedades periodontales y perimplantarias tienen etiología bacteriana.

**Premisa nº 2:** Las enfermedades periodontales y perimplantarias deben ser consideradas infecciones odontógenas evolucionadas a todos los efectos.

**Premisa nº 3:** Las Enfermedades periodontales y perimplantarias comparten estrategias de tratamiento antibiótico.

Tanto el soporte dentario como el implantario, se afectan por mecanismos inflamatorios de índole infecciosa provenientes de la placa bacteriana. En este mecanismo fisiopatológico, intervienen tanto los factores microbiológicos como la respuesta del hos-

\* Jefe del Servicio y Profesor Titular de Universidad-Director del Master.

\*\* Facultativo Especialista y Profesor Asociado.

\*\*\* Master en Cirugía Bucal y Becaria/o de Investigación.

Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla.

pedador en un delicado equilibrio entre la virulencia de la microbiota (no tanto su cantidad) y el hospedador (1).

Numerosas cuestiones pueden ser planteadas en torno a la relación necesaria entre la Enfermedad periodontal y la patología perimplantaria, si bien, como Noguero, B y Sicilia, A., 2001 (2) han sentenciado, *la información disponible aún no permite cuantificar la influencia de padecer enfermedad periodontal sobre la posible instauración de patología perimplantaria, pero en todo caso existe y deberá ser tenida en cuenta en estos pacientes.* En base a ello, el control de la enfermedad periodontal activa debería ser un requisito previo a cualquier tratamiento de implantes.

La historia es contundente y nos permite afirmar sin ambages que durante más de 30 años, la rehabilitación implantológica en sus dos etapas consecutivas, quirúrgica y protésica, ha sido una alternativa de tratamiento restaurador satisfactoria, tanto para el paciente desdentado total como para el edéntulo parcial.

En este último, hoy día está suficientemente acreditado que desde un punto de vista sindrómico, las complicaciones patológicas que surgen en el espacio perimplantario son, en cierto modo, similares a las que ya conocíamos en los márgenes periodontales de la dentición natural. Pero existe una neta y clara diferencia entre el implante dental y el diente natural en lo que respecta a su interacción biológica con los tejidos circundantes: *el sellado mucoso.*

La barrera defensiva mecánica que en los dientes naturales origina la disposición estructural de las fibras de colágeno perpendiculares al cemento radicular es, obviamente, inexistente en el tejido perimplantario (3). Por esta razón, los implantes dentales poseen un índice de exposición a la agresión bacteriana más elevado en sus límites periféricos que los dientes naturales y, en consecuencia, también una mayor susceptibilidad para la destrucción de su tejido de soporte perimplantario.

No obstante, más allá de las múltiples consideraciones mecánicas de índole anatómica que podríamos realizar, desde el punto de vista estrictamente microbiológico, es un principio admitido que la interfase que relaciona al implante con el tejido perimplantario, es como mínimo equivalente a la que relaciona al diente natural con su periodonto y, por ende, los cambios clínicos asociados a la patogenia infecciosa de la perimplantitis son similares a aquellos que aparecen como consecuencia del desarrollo de la enfermedad periodontal (3).

La dentición natural, tras su erupción en la cavidad

oral, es colonizada de forma rápida, secuencial y progresiva por especies microbianas que van aumentando su complejidad cuantitativa y cualitativa a lo largo de la vida (4). Las interacciones puntuales entre el hospedador y la microbiota conforman el perfil periodontal del primero que puede ser compatible con estados de salud o de enfermedad que pueden, a su vez, alternarse, sucederse o experimentar complicaciones, en ocasiones irreversibles, en un amplio rango que oscila entre leve-grave y agudo-crónico.

Las respuestas adaptativas del hospedador a esta microbiota que resultan compatibles con un estado de salud periodontal, suelen contemplarse en el marco de una adecuada higiene oral, ya que ésta reduce la masa microbiana al mínimo de actividad gracias al efecto de la remoción mecánica que impide el desarrollo de las dos determinantes ecológicas primarias en la formación de la placa bacteriana: la adherencia y el crecimiento bacteriano.

La remoción mecánica de las bacterias asociada a una higiene oral adecuada también tiene un efecto antibacteriano directo al interferir el establecimiento colonizante de especies específicamente patógenas para el periodonto, ya que si existe una alta densidad bacteriana, el potencial óxido-reducción llega a ser muy bajo permitiendo el crecimiento y predominio de las especies anaerobias obligadas más características de las formas graves de Enfermedad periodontal. Por el contrario, el fracaso en estas medidas higiénicas puede experimentar sinergia con otros factores del hospedador tales como el tipo de dieta, alteraciones fisiopatológicas en los mecanismos de autoclisis, déficit en el flujo salival, etc. que favorecerán el desarrollo del *biofilm bacteriano epidentario* sobre el que las especies bacterianas irán evolucionando hacia una microbiota anaerobia capaz de desarrollar por sí misma una respuesta inflamatoria crónica del tejido periodontal que si no resulta interferida por la acción terapéutica, podrá conducir a la destrucción de los tejidos de soporte y, consecuentemente, a las pérdidas dentarias.

Paradójicamente, aunque la ausencia de estos patógenos se asocia a un estado de salud, su presencia no siempre se ha relacionado necesariamente con enfermedad activa (5).

La secuencia biológica del *biofilm bacteriano epidentario* descrita para la Enfermedad periodontal ha sido formulada en términos muy similares en la etiopatogenia que conduce a la instauración de una Enfermedad perimplantaria de etiología microbiana, en la cual, el mayor acúmulo de especies bacterianas se produce en las interfaces existentes entre el perfil de emergencia del implante y el pilar transmucoso, y entre éste y las superficies internas de las estructuras

protésicas, así como en las superficies rugosas del implante, pudiéndose afirmar que los rasgos de diseño del implante influyen de un modo crucial, junto a la higiene oral e idiosincrasia clínica del paciente, en el desarrollo y evolución de especies microbianas que habrán de circundarlo (6). Surge así un patrón etiológico según el cual los fracasos implantarios, tanto precoces como tardíos, se asocian a mecanismos infecciosos caracterizados por las mismas especies microbianas implicadas en la patogenia de la Enfermedad periodontal.

Esta etiología microbiana junto con la sobrecarga oclusal en todas sus formas, constituyen los dos principales factores responsables del fracaso de los implantes dentales. Sin embargo, Rosenberg et al, 1991 (7) sostienen que los fracasos implantarios debidos a razones protéticas y/o asociadas a sobrecarga oclusal, poseen diferencias cualitativas y cuantitativas en cuanto a la microbiota se refiere con respecto a aquellos implantes fracasados primariamente por efectos derivados de la colonización bacteriana de las superficies del implante. De acuerdo con estos autores, los patógenos periodontales que aparecen en los implantes con sobrecarga oclusal son cualitativamente distintos y lo hacen en menor número de unidades formadoras de colonias, mientras que la distribución en implantes fracasados por perimplantitis es similar a la que aparece en las lesiones periodontales. En base a ello, es posible que los casos de fracaso implantario ajenos a causas microbiológicas de origen (causas de origen protético), se sobreinfecten de modo secundario, siendo a veces imposible encontrar diferencias entre los dos tipos cuando el fracaso se encuentra ya instaurado y definitivamente consolidado.

Con estas hipótesis de partida, numerosos autores han investigado la naturaleza de las especies bacterianas periodontopatógenas (bacterias anaerobias gramnegativas), y su correlación con el desarrollo de procesos patológicos perimplantarios (8). Pero lo cierto es que en la bibliografía actual no existe consenso respecto al protagonismo exacto de las especies bacterianas presentes en estos procesos debido a que nos enfrentamos a más de cinco centenares de especies que, en su inmensa mayoría, presentan extraordinarias dificultades para su identificación clínica (9, 10) tanto por su carácter cíclico y secuencial de aparición como por su múltiple coexistencia (infecciones mixtas), así como, en el ámbito estrictamente microbiológico, por los requisitos extremos para su cultivo.

En los límites de este panorama, los autores, de forma individual, han concentrado su estudio en diferentes tipos de implantes de acuerdo con las orientaciones de las empresas fabricantes y han polarizado sus esfuerzos en estudios específicos muy singularizados en el empleo dirigido de métodos muy concretas

**TABLA 1.- BACTERIAS IDENTIFICADAS EN LA PERIODONTITIS REFRACTARIA (11)**

- <i>Bacteroides forsythus</i> (84%)
- <i>Espiroquetas</i> (83%)
- <i>Formas móviles</i> (76%)
- <i>Fusobacterium</i> (68%)
- <i>Prophiromonas gingivales</i> (63%)
- <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> (16%)
- <i>Eikenella corrodens</i> (3%)

de toma de muestra e identificación bacteriana sobre universos de estudio ligados a países y poblaciones concretas, con resultados difícilmente extrapolables. En este nivel, existen trabajos muy demostrativos en la descripción de los microorganismos más frecuentemente detectados en amplias series de muestras de placa subgingival en pacientes diagnosticados como refractarios a las medidas habituales de tratamiento. Los porcentajes de los mismos se recogen la Tabla nº 1. Pero pese a que se detectan determinados microorganismos con mayor frecuencia, no es posible establecer una bacteriología específica en estos pacientes (11).

El concepto sindrómico de la Enfermedad periodontal sugiere que bajo esta denominación se enmarcan un amplio grupo de enfermedades con diferentes causas y evolución clínica pero con síntomas similares. Pero este concepto sindrómico no debe llevarnos a entrar en contradicción con el concepto de especificidad bacteriana. Por ello, el reconocimiento exacto en el contexto de la Microbiología clínica del grupo de agentes etiológicos específicos de los diversos cuadros sujetos al diagnóstico clínico, se configura como un prerrequisito imprescindible para futuros avances en el manejo de los pacientes con esta patología. Desde este punto de vista, proseguiremos profundizando en nuestro análisis.

Parece suficientemente acreditado que la microbiota que coloniza el surco perimplantario de un implante clínicamente estable (criterio de éxito) es similar a aquella encontrada en el tejido peridental sano (compatible con los criterios de salud periodontal), y está compuesta básicamente por especies de *Streptococos*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga ochracea* y *V. párvula* (12).

En la otra cara de la moneda, las especies asociadas a la instauración y desarrollo de la Enfermedad perio-

dontal: *Fusobacteria*, *Espiroquetas*, *A.a.*, y especies productoras de pigmento negro, *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *B.forsythus*, y *C. Rectus*, también han sido identificadas en los tejidos perimplantarios afectados por "perimplantitis" (13, 14).

De este modo, simplemente en base al dato observacional relacionado con la frecuencia de aparición en los tejidos periimplantarios de las especies bacterianas conocidas por su papel etiopatogénico en las bolsas peridentarias, surgió con crédito la hipótesis de que el estado previo de salud periodontal del paciente candidato a portar implantes, podía influir de manera determinante en la forma de colonización bacteriana del surco perimplantario (15). En clave de hipótesis positiva, la permanencia en la cavidad oral de dientes naturales con historia previa de enfermedad periodontal es un factor determinante en el predominio de las especies bacterianas perimplantarias claramente patógenas, actuando como reservorio microbiológico para la colonización posterior del implante. De hecho, estudios longitudinales de implantes transmucosos en pacientes parcialmente desdentados, han encontrado que el implante atrae a una microbiota similar a aquella que ha colonizado la dentición remanente en la misma persona (16, 17).

Varios estudios han reforzado esta hipótesis al observar diferencias en las microbiotas perimplantarias cuando se compararon pacientes totalmente edéntulos con pacientes edéntulos parciales (18, 19), detectándose, en éstos últimos, un claro predominio de anaerobios gramnegativos productores de pigmento negro y de translocadores de superficie característicos de la Enfermedad periodontal avanzada. También se ha sugerido que algunos microorganismos encontrados en el fluido crevicular de implantes en pacientes parcialmente edéntulos procedían de los dientes remanentes, y que esos niveles elevados de *Estafilococos* peridentarios podían incrementar el riesgo de desarrollar perimplantitis (20). Podemos afirmar, en conclusión, que una historia previa de enfermedad periodontal, junto con la presencia activa de patógenos periodontales en la cavidad oral del paciente portador de implantes, son factores que afectan de forma evidente el pronóstico a largo plazo del comportamiento de los mismos (21).

Teniendo en cuenta este hecho, es también lógico pensar en la posibilidad de que existan pacientes con prótesis sobre implantes y con Enfermedad periodontal diagnosticada que no desarrollan enfermedad perimplantaria, simplemente porque en ese momento estén controlados tanto clínica como microbiológicamente y se hallen, por tanto, en un periodo de enfermedad periodontal inactiva que no tiene por qué ejercer influencia etiológica sobre el desarrollo de la patología perimplantaria. No obstante, deberían ser

considerados como pacientes de alto riesgo y, en consecuencia, candidatos a revisiones y controles exhaustivos del estado de evolución de su enfermedad periodontal.

Viceversa, existen evidencias en la clínica diaria de pacientes con Enfermedad perimplantaria desarrollada sin evidencia de Enfermedad periodontal previa. En estos casos, debemos buscar la raíz etiológica del proceso en los múltiples y variados factores dependientes del hospedador (hábitos sociales, influencias sistémicas..), sobrecarga oclusal, complicaciones quirúrgicas (inestabilidad primaria, fase de cicatrización comprometida..), estudio previo deficiente (inadecuado tamaño, forma, número, y posición del implante, pobre calidad y cantidad ósea...), etc. (22,23).

En la actualidad, se reconoce que la relación bilateral que se establece entre la microbiota periodontal (y perimplantaria) y su hospedador no se limita sólo a establecer un régimen de relación en las escalas ecológicas clásicas: indiferente, saprófita, oportunista y patológica en el marco anatómico de la cavidad bucal en el que esta relación se establece. Se considera, por el contrario, que las respuestas del hospedador expuesto a la acción permanente de esta microbiota pueden tener una repercusión en su estado de salud globalmente considerado que puede llegar a ser extrema, habiéndose establecido para ello dos posibles hipótesis etiopatogénicas con independencia de un amplio número de factores moduladores difíciles de sistematizar (24):

- Mediada por procesos de sepsis generalizada: Neumonías por aspiración de microorganismos y Patologías tromboembólicas vasculares.
- Mediada por mecanismos de inmunopatogenia: Diabetes, Recién nacidos de bajo peso y Enfermedades coronarias.

Pero la controversia sobre estos aspectos aún no se ha resuelto satisfactoriamente.

En nuestra opinión, se presentan dos opciones claramente definidas: por una parte, la posibilidad de que exista realmente una relación etiopatogénica cierta en términos semejantes a los expresados; por otra, que nos encontremos frente a unas simples situaciones asociativas en las que el único nexo de unión entre la Enfermedad periodontal y/o perimplantaria y estas patologías sistémicas, sea el mero hecho de compartir determinados factores de riesgo que incrementan considerablemente la probabilidad de que estos cuadros broten de modo simultáneo.

Así por ejemplo, en el caso de las alteraciones endocrinas tipo Diabetes Mellitus, todas las complicaciones médicas que implica esta patología: microangiopatías

por cambios vasculares y metabolismo del colágeno, disfunción neutrófila, mal control de glucosa, etc., disponen a una destrucción de tejidos periodontales.

*Todas estas evidencias científicas sugieren que las enfermedades periodontales y periimplantarias son patologías multifactoriales que comparten como denominador común un fuerte componente etiológico bacteriano evidenciado por:*

1. Estudios experimentales en humanos demuestran que el acúmulo de placa en la superficie del implante (biofilm bacteriano) conduce a una mucositis perimplantaria (25).
2. La demostración de la existencia de diferencias cualitativas y cuantitativas marcadas y muy significativas en la microbiota asociada con implantes estables (exitosos) y fracasados (26).
3. Evidencia de que un buen nivel de higiene oral posee un fuerte impacto en la estabilidad a largo plazo del implante (27).
4. La microbiota perimplantaria se establece en un cierto periodo de tiempo tras la colocación del implante, experimentando cambios mínimos en su composición a lo largo del tiempo en implantes clínicamente estables (28).
5. El diente natural, actúa como reservorio para la colonización bacteriana perimplantaria (29).
6. Inducción experimental de perimplantitis y periodontitis en animales mediante ligaduras retentivas de placa bacteriana colocadas en la zona cervical del implante y del diente respectivamente (30).
7. La terapia dirigida a la reducción de la microbiota perimplantaria mejora las condiciones clínicas de las lesiones destructivas activas perimplantarias (31).
8. Las variaciones de la flora microbiota periodontal y perimplantaria pueden servir como marcador del estado y evolución de la enfermedad.
9. Las pruebas de sensibilidad a los antibióticos de las especies bacterianas implicadas en las periodontitis deberían ser una condición previa al inicio de la antibioterapia.

**Siendo así lo establecido por la *lex artis* en nuestros días, es evidente que la patología perimplantaria microbiana no sólo comparte mecanismos etiopatogénicos con la enfermedad periodontal, sino que también requiere de estrategias de tratamiento similares para su resolución. Nuestro criterio es que éstas estrategias, a pesar de su pluralidad y/o polivalencia, deben estar nuclearmente centradas y agrupadas en torno a un eje potente de terapia antimicrobiana racionalmente utilizada.**

A la vista de los protocolos de tratamiento publicados en las bases bibliográficas actuales, nuestro criterio expresado en el párrafo anterior es, cuanto menos, arriesgado por no decir atrevido.

El eje principal de actuación terapéutica actual en las Enfermedades periodontal y periimplantaria se centra -en un ámbito "cultural" netamente odontológico- en conceder máxima importancia y protagonismo a la remoción mecánica del ecosistema bacteriano subgingival y del biofilm bacteriano mediante maniobras quirúrgicas directas. Ello reduce significativamente el número de colonias bacterianas y, desde el punto de vista cualitativo, configura un ambiente local hostil al desarrollo de las bacterias anaerobias al dificultar la formación de criptas con potenciales de óxido-reducción negativos (32). Creemos, sin embargo, que si consideramos asumida por demostrada la premisa inicialmente formulada con el número 1 (Las enfermedades periodontales y periimplantarias tienen etiología bacteriana), este planteamiento es insuficiente y, en cierto modo, inadecuado al relegar a un papel vicariante al más potente recurso terapéutico actualmente disponible frente a las infecciones bacterianas, esto es, la terapéutica farmacológica antimicrobiana. Máxime cuando nos referimos a infecciones mixtas, secuenciales y sinérgicas.

No discutimos en modo alguno que el tratamiento mecánico, seguido o no de cirugía, es una condición previa o concomitante para la utilización de los antibióticos en los tratamientos periodontales y/o periimplantarios, pues desde que Listgarten, A en 1.976, comunicó que el ecosistema subgingival se modifica con raspados y alisados repetidos, se pusieron en marcha numerosísimos trabajos que demostraron este efecto con reducciones de 10 a 100 veces de los microorganismos, que en el caso de gramnegativos y anaerobios podía alcanzar el 25%, dejando una microbiota residual con predominio de *Actinomyces* facultativos y *Streptococos* (33), lo que tiene extraordinaria importancia a la hora de diseñar un protocolo de antibioterapia.

En lógica coherencia con los datos que cuentan con evidencia científica (34), el objetivo básico y prioritario del tratamiento de estos procesos debería estar orientado a eliminar e impedir el desarrollo y evolución de las especies bacterianas involucradas en su patogenia. Ello nos sitúa, de nuevo, frente a las más de quinientas especies bacterianas a las que ya hemos hecho alusión, entre las que deben ser específicamente neutralizadas las anaerobias gram-negativas (35) en una doble vertiente, muchas veces simultáneas: la microbiota periodontal y la propia microbiota perimplantaria (Tabla 2).

Desde un punto de vista práctico, llegado este punto, los autores del presente capítulo no podemos pasar por alto un detalle trascendente desde el punto de vista terapéutico fundamentado en la premisa de partida enunciada con el nº 2. En esencia, la "diana bacteriana" para el tratamiento antibiótico empírico efec-

**TABLA 2.- BACTERIAS ANAEROBIAS Gram (-) INVOLUCRADAS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL**

- <i>Actynobacillus actinomycetemcomitans</i>
- <i>Porphyromonas gingivalis</i>
- <i>Bacteroides forsythus</i>
- <i>Prevotella intermedia/nigrescens</i>
- <i>Campylobacter rectus</i>
- <i>Peptostreptococcus micros</i>
- <i>Treponemas</i>

tivo en esta patología lo constituyen las bacterias anaerobias gram-negativas y esta "diana" es equivalente a la de las infecciones odontógenas celulíticas avanzadas. Sería como decir, a título de ejemplo, que nos encontramos frente a *los mismos perros con distintos collares*.

Cada vez son más los autores que plantean serias reservas para admitir que sea legítimo considerar acreditado con la evidencia científica que determinadas especies bacterianas sean asignadas, con carácter específico, a los cuadros clínicos concretos en los que se clasifica la Enfermedad periodontal, dado que para valorar las especies bacterianas colonizantes en el espacio subgingival de las distintas formas clínicas de la Enfermedad periodontal no basta con clasificar, desde un punto de vista clínico, las características del hospedador (epidemiológicas, factores de riesgo, etc.) ya que ello no predice nada sobre sus posibles respuestas a una microbiota mixta, variada y que experimenta cambios secuenciales en el tiempo, salvo que se efectúen determinaciones de especificidad microbiológica en cada caso concreto. Precisamente por ello, el tratamiento antibiótico experimental tanta alta tasa de fracasos cuando sus pautas empíricas no se acomodan a un planteamiento exacto y científico, ocasionando, lamentablemente, la generación, selección y mantenimiento de cepas resistentes a los antibióticos.

Clásicamente, el desarrollo de estrategias de tratamiento de la Enfermedad periodontal dirigidas al control de la penetración e invasión bacteriana siempre ha tenido su fundamento en la comparación de las fluctuaciones en la composición de la microbiota que acontecían tras el tratamiento, tanto exitoso como fallido, de las lesiones activas con los cambios clínicos tales como nivel de soporte clínico, profundidad de sondaje, sangrado y/o supuración (36).

Una aproximación análoga a este hecho, ha sido publicada tomando una pequeña muestra de pacientes afectados por perimplantitis y reabsorción de la cresta ósea (31). En dichos pacientes, las bolsas perimplantarias mostraron un comportamiento análogo al de la Enfermedad periodontal en lo que a los datos clínicos y microbiológicos se refiere (pérdida ósea, profundidad de sondaje mayor de 5 mm y recuentos microbianos mayores de 1000000 de unidades formadoras de colonias, incluyendo un porcentaje mayor del 20% de especies anaerobias). Tras el tratamiento con clorhexidina irrigada y diez días de antibioterapia sistémica, se produjo una inmediata y mantenida mejoría significativa en el sangrado, profundidad de sondaje, composición microbiana (cambios evolutivos a una microbiota menos patógena) y regeneración radiológica de la lesión ósea, lo que demuestra la veracidad del principio de que el tratamiento con terapia antimicrobiana de las lesiones perimplantarias que se asemejan a la enfermedad periodontal, puede proporcionar efectos terapéuticos beneficiosos mantenidos en el tiempo.

A nivel experimental, este principio ha sido investigado en perros y en monos, utilizando modelos experimentales de perimplantitis inducida por ligaduras retentivas de placa bacteriana; estas lesiones perimplantarias fueron tratadas con terapia antimicrobiana sistémica, amoxicilina y metronidazol, además de un tratamiento mecánico local consistente en el desbridamiento de los defectos óseos; los resultados postratamiento fueron compatibles con la resolución de las lesiones de perimplantitis (34, 37).

Tradicionalmente, se han diseñado múltiples protocolos centrados en la aplicación de clorhexidina con el fin de disminuir la repoblación bacteriana, pero la administración sistémica de antibióticos para incrementar el éxito de los procesos de nueva inserción y regeneración tisular siempre se ha considerado limitada y sujeta a altos niveles de incertidumbre (38). Urge, por lo tanto, actualizar los protocolos de tratamiento y romper de forma definitiva los moldes o "clichés" que se han quedado obsoletos. Quizás el mito a destruir más representativo de este desfase pudiera formularse en los siguientes términos: en la Enfermedad periodontal, el tratamiento antibiótico sistémico es excepcional o sólo coadyuvante.

La Educación sanitaria y las técnicas de control de higiene bucal (control de placa), el control químico de la placa (Clorhexidina y equivalentes), el control mecánico con el raspado y alisado, las técnicas quirúrgicas de eliminación de bolsa, la cirugía mucogingival, junto con el tratamiento combinado con técnicas ortodóncicas y protésicas configuran el universo del tratamiento "convencional" de la Enfermedad periodontal. A ello hay que añadir la cirugía plástica y

reparativa con fines estéticos y regenerativos cuando el tejido de soporte está perdido. Pero todo ello no es suficiente.

En los últimos años, la Enfermedad periodontal ha entrado en la "era" microbiológica y, de la mano de esta evolución, en la línea de medir la actividad bacteriana real allí donde se produce. A esta "era" se ha llegado tras años de observación de que el raspado y alisado radicular son medidas mecánicas capaces de modificar el ecosistema subgingival produciendo mejoría clínica pero en un buen número de casos no es suficiente. Es a estos casos, denominados de forma desacertada "refractarios", a los que tradicionalmente se ha reservado el tratamiento antibiótico, lo que ha generado la falsa creencia de que la utilidad de la antibioterapia en las patologías periodontales es limitada y restringida (segundo molde o "cliché" que creemos necesario romper).

La confusión terminológica en estos casos se acrecienta si tenemos en cuenta que frente al término "Periodontitis refractaria" también se ha colocado el de "Periodontitis recurrente" o "progresiva", sin tener en cuenta que dado que la Enfermedad periodontal resulta de la interacción entre las características (clínicas y epidemiológicas) del hospedador y las de los microorganismos causantes (virulencia, no tanto la cantidad neta), un paciente puede evolucionar bien en la mayor parte de su ecosistema periodontal pero presentar áreas concretas con pérdida de inserción por razones de índole local, como por ejemplo, alteraciones anatómicas desfavorables.

Ya en el año 1.985, Bascones, A. (39) establecía que una terapéutica antibiótica adecuada en la Enfermedad periodontal tenía los siguientes efectos beneficiosos:

- Pueden reducir las indicaciones quirúrgicas
- Pueden aumentar los plazos de visitas de mantenimiento
- Mejoría clínica
- Pueden aumentar el éxito de técnicas de reinserción e injertos.

Pero a la luz de los conocimientos actuales, el futuro está por venir. Más allá de las dudas razonables que hemos expresado con respecto al verdadero valor etiopatogénico de las Enfermedades periodontales y perimplantarias en las repercusiones sistémicas con las que se le ha relacionado y que se encuentran suficientemente descritas y expuestas en la literatura, si asumimos como cierta esta relación desplazando consecuentemente la hipótesis de patologías coincidentes en pacientes que comparten los factores de riesgo, también similares, es desde nuestro punto de vista incuestionable que las Microbiotas patógenas periodontales y perimplantarias deben ser abordadas desde

un punto de vista terapéutico en el marco de una acción antimicrobiana que debería tener un rango contundente de eficacia, ya que la antibioterapia también debe atacar las interrelaciones entre las bacterias colonizantes y su hospedador, interrumpiendo de forma eficaz la cascada sinérgica patológica. De hecho, el tratamiento periodontal apoyado con antibioterapia frente a gramnegativos ha demostrado su eficacia en el control de la diabetes.

Por otro lado, si fuera así que la relación etiopatogénica de las septicemias y los accidentes tromboembólicos de focos sépticos con la Enfermedad periodontal existiera, la consecuencia clínica directa en un paciente con prótesis valvulares cardíacas sería extremadamente delicada, ya que la microbiota periodontal se comportaría como una amenaza constante de invasión del torrente circulatorio desde la frontera deficiente que supondrían las barreras anatómicas periodontales deterioradas por efecto de la Enfermedad. Ello tendría que obligar a una continua vigilancia de este tipo de pacientes con indicación de polioxodoncias generalizadas o instauración permanente de una pauta de tratamiento antimicrobiano profiláctico en las fases de Enfermedad activa, en tanto en cuanto se refiere a la posibilidad de que cualquier condición cotidiana de la vida, no sólo una intervención quirúrgica cruenta sobre su aparato estomatognático, podría desencadenar una diseminación séptica que instaure patología a distancia (Endocarditis en este caso) ya sea por mecanismos infecciosos directos o mediados por inmunopatogenia. Obviamente, a esta vertiente del análisis, hasta la fecha presente se le ha hecho la vista gorda por los equipos clínicos e investigadores.

Paradójicamente, en los pacientes con prótesis valvulares y Enfermedad periodontal activa, no se lleva a cabo ningún tipo de actuación quirúrgica (polioxodoncias) o antibiótica permanente preventiva por el simple hecho clínico de tener activa la citada enfermedad.

A pesar de que en los últimos años se han aportado brillantes informaciones microbiológicas e inmunológicas sobre este tipo de pacientes, la generalidad de la literatura científica se limita, en este campo, a la descripción observacional de datos clínicos sugerentes sin profundizar en el análisis riguroso del binomio causa-efecto y no se pronuncia de forma definitiva en estas áreas pantanosas en las que, como en la casa del jabonero, "el que no se cae, resbala". A los autores de este capítulo, no se nos escapa que en la base de todo ello pueden subyacer razones de estrategia en la propia financiación de las investigaciones.

Finalmente y aunque sólo sea citado de paso, en nuestra condición de cirujanos bucales y maxilofaciales

deseamos dejar constancia de una cuestión que se sitúa en el centro crítico de este análisis: Resulta llamativa la escasez de referencias bibliográficas que analizan la relación entre la Enfermedad periodontal y el Cáncer Bucal desde la perspectiva de los mecanismos inmunopatogénicos, ya que de éste último sí se conocen de un modo muy exacto, los factores predisponentes y desencadenantes entre los que, como es bien sabido, desempeña un papel estelar de protagonista la mala higiene bucal que es también y precisamente, el factor etiopatogénico más comprobado en el desarrollo evolutivo de la Enfermedad periodontal.

Afrontamos, por último y como broche de cierre, la oferta de un protocolo (Guía) de actuación clínica que, a juicio de los autores del presente capítulo y en base a su propia experiencia, resume el *estado de la cuestión (lex artis)* del tratamiento antibiótico en las Enfermedades periodontal y perimplantaria en claves actuales. Este protocolo parte de una premisa (formulada en el comienzo del presente capítulo con el número 3) que los autores consideran suficientemente fundamentada: Las estrategias de tratamiento antibiótico en las Enfermedades periodontales y perimplantarias no pueden ser consideradas en el momento actual como vicariantes, complementarias o coadyuvantes, sino centrales y con un protagonismo máximo en el tratamiento en los procesos agudos y reagudizados (activos y reactivados). Lógicamente, este planteamiento nos obliga a centrar su eficacia en el recurso necesario a una prueba diagnóstica fundamental que, en nuestra opinión, continuará ganando fuerza progresiva en los años venideros al representar el "gold standard" diagnóstico en toda la patología infecciosa, en donde también se encuadran tanto la Enfermedad periodontal como la patología perimplantaria. Nos referimos al cultivo y antibiograma de las muestras de fluido patológico subgingival y del biofilm bacteriano.

Una vez identificadas las especies bacterianas presentes "en el momento procesal" en el que se establece el diagnóstico, se podrá establecer la pauta antibiótica adecuada, pudiéndose ver respaldada o no la pauta empírica establecida con anterioridad. Esta pauta empírica de tratamiento antibiótico de las Enfermedades periodontal y perimplantaria, debe, en todo caso, fundamentarse en tres claves prácticas que ya han sido enunciadas y desarrolladas:

**Clave nº 1:** La antibioterapia empírica debe dirigirse hacia las Bacterias gramnegativas.

**Clave nº 2:** La antibioterapia también debe dirigirse al ataque de las inter-relaciones entre las bacterias colonizantes y el hospedador. Así por ejemplo, la eficacia clínica de un tratamiento químico, mecánico o

quirúrgico no esteriliza los espacios subgingivales, sino que permite el predominio de *Actinomyces* y *Streptococos*.

**Clave nº 3:** La utilización empírica o profiláctica de un antibiótico en estas patologías exige la capacidad de acción del mismo sobre anaerobios y bacilos gramnegativos en casos de evolución tórpida o complicada, pero sin olvidar la cobertura frente a *Streptococos* en los casos "aparentemente" más exitosos por su respuesta favorable al tratamiento químico y mecánico convencional pero con potencial de reactivación o reagudización a partir de esas bacterias seleccionadas.

Tradicionalmente se han utilizado y gozan de alto prestigio en los círculos profesionales ligados a la Periodoncia antibióticos de amplio espectro como las Tetraciclinas (Minociclina, Doxiciclina) y el Metronidazol. A los autores nos ha llamado la atención, la alta profusión de recomendaciones de estos antibióticos en indicaciones forzadas y a dosis inadecuadas que se siguen formulando en la actualidad.

No constituye el objetivo del presente capítulo entrar en un discusión farmacológica al respecto, por ello no entraremos en dirimir aquellos aspectos que pudieran quedar alejados de la formulación del protocolo clínico de tratamiento antibiótico utilizado en el ámbito de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío y que cuenta con la aprobación expresa del Comité de Infecciones y Política antimicrobiana del citado Hospital y de la Sociedad Española de Cirugía Bucal. A continuación expresamos con sus principales bases de fundamentación clínica (40).

Partimos de la base de que el auténtico tratamiento antibiótico con efectos terapéuticos netamente predecibles tiene lugar cuando se trata una infección "actual" y presente de la que se conocen con certeza, mediante cultivo y antibiograma, tanto sus microorganismos responsables como el grado de sensibilidad de los mismos a los diversos fármacos antibióticos. Por el contrario, tanto el tratamiento profiláctico como el tratamiento empírico se practican frente a una infección potencial o instaurada pero con desconocimiento de cuáles son exactamente sus gérmenes causales. Por ello, los tratamientos profilácticos y empíricos cuentan con una superior dificultad intrínseca para su realización y se considera que se deben sopesar, en los mismos, los siguientes factores críticos:

1. El Mecanismo de acción
2. La Toxicidad
3. La facilidad en su administración
4. El Coste

A pesar del amplio abanico de antibióticos disponi-



bles, en las microbiología de la cavidad bucal, el espectro realmente efectivo de los mismos es reducido.

Las Penicilinas y Cefalosporinas de primera generación fueron la auténtica estrella de esta acción terapéutica hace ya unos años por su amplio espectro y enérgica acción frente a las bacterias gramnegativas. La adición de cadenas que interferían la actividad de las Betalactamasas dió origen al grupo de las Penicilinas semisintéticas de las que la Metacilina constituye uno de los ejemplos más representativos, pero la altas tasas de resistencia generadas y la pérdida de eficacia que esta adición generó sobre otras especies bacterianas con potencial patógeno presentes en la flora oral relegó a estos antibióticos a un segundo plano hasta la irrupción de agentes que conferirían resistencia frente a las Betalactamasas sin aumentar la toxicidad y manteniendo su espectro global de actuación. Los ejemplos más típicos son el Acido clavulánico para la Amoxicilina y el Sulbactam para la Ampicilina, si bien en la patología infecciosa oral, la superior biodisponibilidad de la Amoxicilina ha desplazado a la Ampicilina.

Queremos insistir en nuestro criterio, sólidamente asentado a lo largo de más de 15 años de experiencia, de que la asociación de la Amoxicilina con el Acido clavulánico, tanto por su espectro de actividad como por su farmacocinética, su baja toxicidad y el rango de eficiencia de sus costes, constituye el antibiótico de elección para la primera elección en los tratamientos profilácticos y empíricos en la patología infecciosa de la cavidad bucal, a pesar de que en los últimos años se vienen observando cambios importantes en la susceptibilidad de algunas especies, lo que seguramente obligará a introducir cambios en la dosis terapéutica que ayude a superar dichos niveles elevados de resistencia.

Las Cefalosporinas constituyen uno de los grupos de antibióticos más utilizados por su amplio espectro y baja tasa de efectos colaterales. Sus sucesivas generaciones se identifican no por su cronología sino por su actividad verificable *in vitro* y, como regla general, la reducción en la amplitud de su espectro se acompaña de una mayor eficacia, cada vez más restringida, frente a las bacterias gramnegativas. El hecho de tener sensibilidad cruzada con las Penicilinas y entre las distintas generaciones de su mismo grupo, hace que se invaliden como alternativa terapéutica a las Penicilinas en los casos de reacciones anafilácticas comprobadas a las mismas a la hora de elaborar protocolos clínicos de actuación. Por ello, sólo tienen interés como fármacos alternativos para el abordaje "multiespectro" en las indicaciones empíricas y profilácticas de las infecciones orales las Cefalosporinas de primera y segunda generación (Cefalexina,

Cefoxitina, Cefaclor) pero tanto su coste como su vía de administración las sitúa en condiciones de inferioridad frente a la Amoxicilina-Acido clavulánico.

Sólo en Infecciones muy selectivas de bacterias gramnegativas tendrían indicación las Cefalosporinas de tercera generación, pero por razones similares a las expresadas para las anteriores y por el propio espectro de actividad, en las infecciones orales, estas Cefalosporinas no consiguen desplazar de la primera elección a la asociación de Amoxicilina y Acido clavulánico y en los casos en los que se aconseje no utilizar este fármaco por la razón que sea, los Aminoglucósidos tendrían prioridad frente a las Cefalosporinas de tercera generación.

El grupo de antibióticos betalactámicos evoluciona continuamente. Así recientemente, se incorporaron el Imipenem, dentro del grupo de Carbapenem con el mayor espectro disponible en la actualidad, y el Aztronam, dentro del grupo de Monobactámicos, con efectos muy selectivos en gramnegativos pero, la ponderación equilibrada de los factores que hemos considerados críticos a la hora de optar por una preferencia antibiótica determinada, aconsejan restringir su utilización a casos muy singulares, tales como las infecciones en las que se puede ver involucrado el Sistema Nervioso Central.

La lucha titánica emprendida por la investigación en el entorno de los antibióticos Betalactámicos desplaza cada vez más de su ya clásico papel alternativo a la Eritromicina, cuyas resistencias ya son excesivamente manifiestas. Además, su perfil de eficacia frente a los anaerobios gram negativos es muy limitado. No obstante, otros Macrólidos (Azitromicina, Claritromicina, Diritromicina) puján por desempeñar un papel en las infecciones orales en base a su mejor distribución en los tejidos y acción más prolongada, llegándose a postular que la Claritromicina presenta mayor eficacia clínica que la asociación de Espiromicina y Metronidazol o que sólo tres días de tratamiento con la Azitromicina consiguen resultados similares a los conseguidos con otros Macrólidos o incluso Betalactámicos durante 7-10 días, en base a que presenta una mayor actividad *in vitro* frente a los gramnegativos que la Eritromicina. La Espiromicina tuvo unos años de buena popularidad en la Odontostomatología basándose en su disposición hística y su poco comprobada eliminación salival, pero se olvidaba que su espectro de acción es muy similar al de la Eritromicina. Este importante déficit intentó resolverse en el pasado mediante su asociación con el Metronidazol.

El Metronidazol tiene actividad frente a un número limitado de especies anaerobias estrictas, pero habituales en las infecciones orales, tales como Peptococcus, Peptoestreptococcus, Bacteroides,

Fusobacterium y Actinomyces. Lamentablemente y en contra de lo publicado en ocasiones, creemos que no puede ser considerado una alternativa más válida que los Betalactámicos al no tener actividad frente a los microorganismos aerobios y los facultativos. En cambio, dada su razonable actividad frente a los anaerobios productores de Betalactamasas, sí puede ser utilizado de forma sinérgica complementaria a los Betalactámicos (Amoxicilina) o Macrólidos (Espiramicina).

El grupo de Lincosamidas, liderado por la Clindamicina, es muy parecido al de los Macrólidos en cuanto a su espectro de actividad y mecanismo de acción, pero sus estructuras químicas son muy distintas. La Clindamicina tiene más eficacia en Odontología que su pariente más lejano, la Lincomicina, y desde nuestro punto de vista, es un antibiótico con una especial validez en el ámbito de las infecciones odontogénas, con contrastada eficacia frente a anaerobios como Bacteroides (incluso fragilis) y Estafilococo no Meticilin resistente, Bacilos grampositivos y Actinomyces.

La Vancomicina fue descubierta en el año 1.956, pero su alta toxicidad renal y ótica, la relegó al ostracismo cuando irrumpió la Meticilina. Sin embargo, tuvo que ser retomada como arma terapéutica, a pesar de su comprobada alta toxicidad, frente a los Estafilococos Meticilin-resistentes y frente al Clostridium difficile (Colitis pseudomembranosa). Actualmente contamos con alternativas a la Meticilina como la Ticarcilina, pero su uso está restringido al ámbito hospitalario y en determinados supuestos de profilaxis de Endocarditis.

Por último, las Tetraciclinas, con la Doxiciolina como primera elección, se han quedado desposicionadas por los frecuentes problemas secundarios asociados a su administración con un espectro cada vez más reducido de eficacia.

La elección racional para el tratamiento profiláctico y empírico de las Infecciones periodontales y perimplantarias, es especialmente compleja y, además de tener en cuenta todos los factores anteriormente mencionados, debe basarse en la experiencia personal del profesional dentro del margen de actuación que ofrece el estado del arte.

Proponemos la utilización sistemática de antibióticos en las Enfermedades periodontal y perimplantaria agudas, ya que las consideramos encuadradas en el amplio marco de las Infecciones Odontógenas tal y como hemos propuesto de partida en la Premisa número 2 y en base a los mecanismos de acción, toxicidad, facilidad para su administración y coste, proponemos como pauta concreta de actuación la siguiente:

## **INFECCIONES PERIODONTALES Y PERIMPLANTARIAS DE AMBITO AMBULATORIO**

De elección: Amoxicilina y Acido clavulánico por vía oral

Dosis adultos: 875 mg + 125 mg cada 8 horas

Alternativas: 1. Clindamicina por vía oral

Dosis adultos: 300 mg cada 6 horas

2. Espiramicina + Metronidazol por vía oral

Dosis adultos: 1.500.000 U.I. + 250 MG cada 8 horas

3. Claritromicina por vía oral

Dosis adultos: 500 mg cada 12 horas

Puede llamar la atención con respecto a la dosis propuesta para la alternativa de primera elección (Amoxicilina + Acido clavulánico) que es de 875+125 mg y no la dosificación clásica de 500+125 mg. Las razones de este incremento se justifican en el aumento en los niveles de resistencia a los que nos hemos referido anteriormente. Sólo la utilización de estos fármacos en dosis de 875+125 mg garantiza un Cociente Inhibitorio superior a 4, capaz de impedir la selección bacteriana de mutantes resistentes. De otro lado, el uso de estas concentraciones más altas permite mantener durante más del 40% del tiempo entre tomas (8 horas) niveles de antibiótico en sangre mayores que la Cantidad Mínima Inhibitoria del 90% de las cepas (CMI-90), lo que tiene influencia directa en la forma en que el preparado antibiótico evita la selección de cepas resistentes. Para un paciente adulto, la dosis de 125 mg de Acido clavulánico es suficiente para la inhibición de las Betalactamasas, por lo que no es preciso su incremento, manteniendo ésta constante aunque se aumente la dosis de Amoxicilina. Por esta razón, la tolerancia del fármaco es similar pero sus efectos terapéuticos resultan netamente incrementados.

## **INFECCIONES PERIODONTALES Y PERIMPLANTARIAS GRAVES**

De elección: Amoxicilina y Acido clavulánico por vía parenteral

Dosis adultos: 1 ó 2 g + 200 mg cada 6 u 8 horas

Alternativa: 1. Clindamicina + Tobramicina por vía parenteral

Dosis adultos: 600 mg + 100 mg cada 8 horas

## **SUMMARY**

The aim of this article is to review the criteria for the

use of antibiotic treatment in the periodontal and perimplant disease, and the correlation existing between etiopathogenic mechanisms of both.

The rational action for the therapeutic and prophylactic treatment is based on several factors and premises that embody, from a critical and practical point of view, the most relevant aspects involved in the present controversy referent to the antibiotic treatment.

The systematic use of a defined group of antibiotics is proposed. Furthermore, a specific protocol of antimicrobial therapeutic management is pointed out.

## KEY WORDS

Peri-implant infections, antimicrobial therapy, periodontal disease.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bascones A. Periodoncia. En: Tratado de Odontología. 1998. Ed. Trigo. Madrid, pp 3309-10.
2. Nogueroles B y Sicilia A., 2001 Los implantes en el tratamiento del paciente periodontal. En: Gutiérrez JL y García-Calderón M: Integración de la Implantología en la práctica clínica odontológica. Ed. Ergón. Madrid, pp 209-20.
3. Lekholm U, Adell R, Lindhe J, Bränemark P-I, Eriksson B, Rockler B. et al. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures (II). A cross sectional retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15: 53-61.
4. Mombelli A. Aging and the periodontal and peri-implant microbiota. *Periodontology* 2000. 1998; 16: 44-52.
5. Wennström JL, Dahlén G, Svensson J, Nyman S, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacteroides gingivalis, Bacteroides intermedius: Predictors of attachment loss?. *Oral Microbiol Immunol* 1987; 2: 158-62.
6. O'Mahony A, MacNeill S.R, Cobb C.M. Rasgos del diseño que pueden influir en la retención de placa bacteriana. Análisis retrospectivo de implantes fracasados. *Quintessence Int* 2000; 31: 249-56.
7. Rosenberg ES, Torosian JP, Slots J, Microbial differences in 2 clinically distinct types of failures of osseointegrated implants. *Clin Oral Implant Res* 1991; 2:135-44.
8. Kohavi D, Greenberg R, Raviv E, Sela MN. Subgingival and supragingival microbial flora around healthy osseointegrated implants in partially edentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994; 9: 673-8.
9. Richard P E. Microbial colonization of the peri-implant environment and its relevance to long-term success of osseointegrated implants. *The Int J of Prosthodontics* 1998;11: 433-41.
10. Mombelli A. Microbiology of dental implants. *Adv Dent Res* 1993; 7: 202-6.
11. Litsgarten B et al: Microbial composition and pattern of antibiotic resistance in subgingival microbial samples from patients with refractory periodontitis. *J. Periodontol* 1993, 64: 155-61.
12. Lee KH, Maiden MFJ, Tanner ACR, Weber HP. Microbiota of successful osseointegrated dental implants. *J Periodontol* 1999; 70: 131-8.
13. Tanner A, Maiden MFJ, Lee K, Shulman LB, Weber HP. Dental implants infections. *Clin Infect Dis* 1997;25: 5215-9.
14. Leonhardt A, Renvert S, Dahlén G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implant Res* 1999; 10: 339-45.
15. Kalykakis GK, Mojon P, Nisengard R, Spiekerman H, Zafiroopoulos GG. Clinical and microbial findings on osseointegrated implants; comparison between partially dentate and edentulous subjects. *Eur J Prosthodont R Dent* 1998; 6: 155-9.
16. Gouvoussis J, Sindhusake D, Yeung S. Cross infection from periodontitis sites to failing implants sites in the same mouth. *J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12: 666-73.
17. Mombelli A, Marxer M, Gaberthüel T, Grunfer U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clinical Periodontol* 1995; 22: 124-30.
18. Mombelli A, Buser D, Lang NP. Colonization of osseointegrated titanium implants in edentulous patients. Early results. *Oral Microbiol Immunol* 1988; 3: 113-20.
19. Koka S, Razzoog M, Bloem TJ, Syed S. Microbial colonization of dental implants in partially edentulous patients. *J Prosthet Dent* 1993; 70: 141-4.
20. Becker W, Becker BE, Newman MG, Nyman S. Clinical and microbiologic findings that may contribute to dental implant failure. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990; 5: 31-8.
21. Ong ESM, Newman HN, Wilson, Bulman JS. The occurrence of periodontitis related microorganisms in relation to titanium implants. *J Periodontol* 1992; 63 : 200-5.

22. Augthun M, Conrads G. Microbial findings of deep peri-implant bone defects. *Int J Oral Maxillofac* 1997; 12: 106-12.
23. Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, Sith FW, Collings JG, Socransky SS, Offenbacher S. The clinical, microbial and host response characteristics of the failing implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12: 32-42.
24. Rose LF, Mealey B, Minsk L, Cohen W. Oral care for patients with cardiovascular diseases and stroke. *JADA* 2002; 133: 375-445.
25. Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res* 1994; 5: 254-9.
26. Mombelli A, Van Oosten MA, Schurch E Jr, Lang NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol* 1987; 2: 145-51.
27. Mayo JA. Oral bacteria and dental implants in health and disease. In Block MS, Kent JN (eds): *Endosseous Implants for Maxillofac Reconstruction*. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 579-86.
28. Mombelli A, Meriscke-Stern R. Microbiological features of stable osseointegrated implants used as abutment for overdenture. *Clin Oral Implants Res* 1990; 1: 1-7.
29. Apse P, Ellen RP, Overall CM, Zarb GA. Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implants sulcus: A comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients. *J Periodontol Res* 1989; 24: 96-105.
30. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. *Clin Oral Implants Res* 1992; 3: 9-13.
31. Haffajee AD, Socransky SS. Microbiological etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology* 2000 1994; 5: 78-111.
32. Offenbacher S, Costopoulos SV, Odle BM; Van Dyke TE: Microbial colonization patterns of loosely adherent subgingival plaque in adult periodontitis; *J Clin Periodontol* 1988; 15: 53-9.
33. Lang NP, Mombelli A, Tonetti MS, Brägger U, Hämmerle CHF. Clinical trials on therapies for peri-implant infections. *Ann Periodontol* 1997; 2: 343-56.
34. Ericsson I, Persson LJ, Glanz PO, Berglundh T, Lindhe J. The effect of antimicrobial therapy on peri-implantitis lesions. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1996; 7: 320-8.
35. George K, Zafiroopoulos G, Murat Y, Hubertus S, Nisengard R. Clinical and microbiological status of osseointegrated implants. *J Periodontol* 1994; 65: 766-70.
36. Mombelli A, Lang NP. Antimicrobial treatment of peri-implant infections. *Clin Oral Implants Res* 1992; 3: 162-8.
37. Lang NP, Brägger U, Walther D, Beamer B, Kommand KS. Ligature-induced peri-implant infections in cynomolgus monkeys. I. Clinical and radiographic findings. *Clin Oral Implants Res* 1993; 4: 2-11.
38. Echevarría, JJ. Manau, C., 1.994. *Periodoncia: Fundamentos clínicos*. Ed. Ergón. Madrid, pp 103-6.
39. Bascones, A. 1.985. *Peridoncia*. Ed. Ruan. Madrid, pp 203-12.
40. Gutiérrez Pérez JL, Infante Cossío P, Torres Lagares D, González Fournier R. *Protocolo en Infecciones Odontogénicas*. Protocolos y Guías de Práctica Clínica en Cirugía Bucal. 2001. SECIB. Sevilla, pp 15-22.