

Un patógeno periodontal virulento: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

A virulent periodontal pathogen: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

Autores

Virginia Papone Yorio

Profesora de Microbiología, Facultad de Odontología, Universidad Católica del Uruguay.

Profesora Agregada - Jefe de Laboratorio, Cátedra de Microbiología, Facultad de Odontología, Universidad de la República.

Gabriela Morteo

Asistente de Microbiología, Facultad de Odontología, Universidad Católica del Uruguay.

Asistente de Cátedra de Microbiología, Facultad de Odontología, Universidad de la República.

Resumen

Actinobacillus actinomycetemcomitans es un bacilo Gram negativo, un patógeno virulento capaz de invadir las células epiteliales gingivales.

Es agente etiológico de enfermedades periodontales destructivas y responsable de la Periodontitis Juvenil Localizada, aunque no la única causa de esta enfermedad. Es importante conocer el diagnóstico microbiológico para su estudio así como el tratamiento y terapia más eficiente para su destrucción.

Palabra clave: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a)

Abstract

Actinobacillus actinomycetemcomitans, is a Gram negative rod, a virulent pathogen able to invade the gingival epithelial cells. It is the cause of destructives periodontal diseases and responsible of Localized Juvenile Periodontitis, although it is not the only cause of this disease.

It is important to know its microbiological diagnostic ,and also the most efficient treatment and therapy to destroy it.

Keywords: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a)

Actinobacillus actinomycetemcomitans es el agente etiológico de periodontitis destructivas, y está íntimamente asociado con la Periodontitis Juvenil, (Christersson et al, 1986; Eisenman, 1983; Slots, 1976), y con la Periodontitis Juvenil Prepuberal, (Delaney et al, 1987). Está relacionado con la etiología de Periodontitis Rápidamente Progresiva (Bragd et al., 1987) y con la Periodontitis Refractaria del Adulto, (Mombelli et al, 1994).

Puede ser aislado de distintas áreas de la cavidad oral tanto en salud como en enfermedad, (Asikainen et al, 1991). Está presente en placa subgingival de adultos con enfermedad crónica y de individuos con gingivitis, (Muller et al., 2004). En periodontitis agresivas se aislaron en menor proporción que *Porphyromonas gingivalis*, en conjunto con *Tannerella forsythensis* y *Treponema denticola* (Lovegrove et al, 2004; Takeuchi et al, 2003)

A.actinomycetemcomitans (75%) integra el grupo de siete patógenos periodontales asociados con periodontitis agresivas, junto con: *Tannerella forsythensis* (*Bacteroides forsythus*) (94,2%), *Fusobacterium sp* (99,4%), *Micromonas micros* (*Peptoesptreptococcus micros*) (85,9%), *Porphyromonas gingivalis* (97%), *Prevotella intermedia* (78%) y *Treponema* (96,8%), (Lee et al, 2003).

Conjuntamente con *Capnocytophaga ochracea*, *Campylobacter rectus* y *Eikenella corrodens* se aíslan de microflora oral de niños saludables, (Ooshima et al., 2003).

A.actinomycetemcomitans está asociado a infecciones de tejidos blandos, empiema, abscesos de cerebro y de tórax e infecciones de

heridas, (Kaplan et al., 1989; Slots et al., 1980). Está relacionado con endocarditis infecciosa, sobre todo en pacientes con enfermedades cardíacas previas, (Paturel et al., 2004; Russinen et al., 2004; Vandepitte et al., 1997).

Debido a la gran variedad de productos nocivos que *A.actinomycetemcomitans* produce, y a la presencia del mismo en las diferentes patologías nombradas es que se considera de sumo interés su estudio.

ACTINOBACILLUS ACTINOMYCETEMCOMITANS

Actinobacillus actinomycetemcomitans, es un habitante normal de la mucosa oral humana. Es un bacilo pequeño, inmóvil, Gram negativo, de extremos redondeados durante el primer aislamiento, pudiendo adoptar formas cocoides en cultivos repetidos. No esporulado, sacarolítico, anaerobio facultativo. Cultivos en atmósfera con 10% de CO₂ estimulan su

crecimiento, (capnófilo), pero puede necesitar hasta siete días de incubación para alcanzar su mayor tamaño. La temperatura óptima para su crecimiento es de 37°C.

A.actinomycetemcomitans crece en agar sangre y no puede desarrollar en agar MacConkey, a diferencia de otras especies de *Actinobacillus*.

Un medio selectivo con extracto de levadura, suero de caballo, bacitracina, vancomicina (Slots.,

1982) y verde de malaquita (Mandell et al., 1981), permite aislar muy bien sus colonias pequeñas y con-

Es agente etiológico de
enfermedades periodontales
destructivas y responsable
de la Periodontitis Juvenil
Localizada.

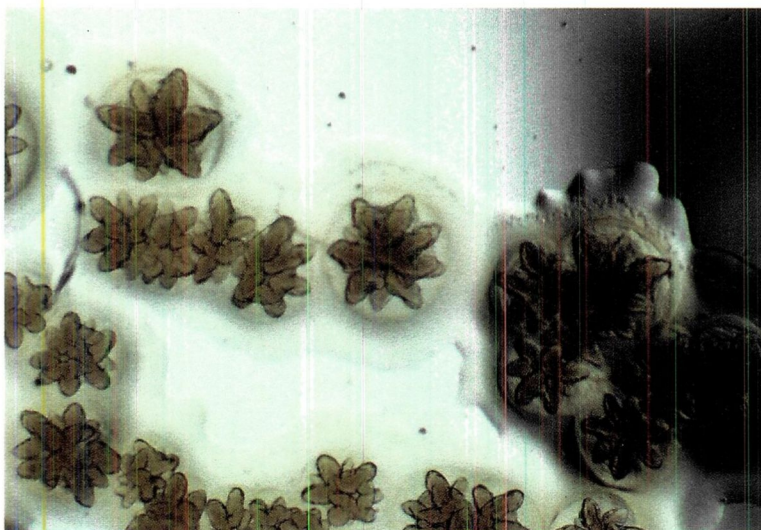


Figura 1: Microfotografía de estructura interna de colonias de *A.actinomycetemcomitans* aisladas de placa subgingival de paciente con Periodontitis Juvenil Localizada.



Figura 2: Morfología macroscópica de colonias de *A. actinomycetemcomitans* aisladas de placa subgingival de paciente con Periodontitis Juvenil Localizada.

vexas, destacándose en las mismas su estructura interna en forma de estrella (Figs.1 y 2).

Otro medio utilizado para su aislamiento es el de Zambon et al, que contiene sangre de conejo, hemina, kanamicina y menadiona entre otros componentes, (Slots.,1976), no es tan selectivo como el anterior, pero igual es posible aislar en el mismo las colonias de *A. actinomycetemcomitans*.

Es catalasa positivo, indol negativo, reduce nitritos y nitratos, no requiere de hemina (factor X) y nicotinamida adenina dinucleótido (factor V) para su crecimiento. En base a la fermentación de carbohidratos (manitol, xilosa, dextrina, maltosa) se pueden diferenciar 10 biotipos. En base a los polisacáridos de su pared se pueden dividir en 5 serotipos: a, b, c, d, e. El serotipo b es el más comunmente hallado en pacientes con Periodontitis Juvenil Localizada y está en mayor proporción en pacientes con periodontitis agresivas que en pacientes con periodontitis crónicas (Zang et al., 2004). El serotipo c es el más frecuente en pacientes periodontalmente sanos. En contraste, en infecciones de origen no odontogénico, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* serotipo c parece ser el patógeno determinante. El serotipo d contiene la estructura antigénica O del lipopolisacárido, (Lakio et al., 2003). Los distintos serotipos difieren en la afinidad por los tejidos, en el potencial para evadir las defensas del huésped, o en la habili-

dad de producir la destrucción tisular, (Ching et al., 1989; Gmür et al., 1993; Saarela et al., 1992; Zambon et al., 1983).

FACTORES DE VIRULENCIA

Entre los factores de virulencia de *A. actinomycetemcomitans* (Fives et al., 1996) se describen:

Pilis o vesículas- favorecen la adhesión y agregación a los tejidos del huésped (Scanapiecco et al., 1983; Zambon et al., 1998).

Leucotoxina- existe una significativa correlación entre *A. actinomycetemcomitans* altamente leucotóxicos y periodontitis agresiva, (Cortelli et al., 2003). Pacientes con Periodontitis Juvenil Localizada presentan mayor prevalencia de cepas productoras de leucotoxina comparándolas con pacientes sanos (Bachni et al., 1980; Ching et al., 1989)

La RTX leucotoxina tiene como blanco de acción los monocitos y neutrófilos y su acción está influenciada por un nuevo sistema de secreción tipo IV relacionado con la adhesión bacteriana, es una toxina citoletal, dilatante, con potente acción leucocitaria y de reabsorción de hueso (Henderson et al., 2003).

Factor inmunosupresor termolábil- inhibe las funciones de las células linfoides así como la pro-

A. actinomycetemcomitans
integra el grupo de siete
patógenos periodontales
asociados con periodontitis
agresivas junto con
Tannerella forsythensis
(*Bacteroides forsythus*),
***Fusobacterium* sp,**
Micromonas micros
(*Peptostreptococcus micros*)
***Porphyromonas gingivalis*,**
Prevotella intermedia
y *Treponema*.

ducción de IgG e IgM.

Lipopolisacáridos- son muy virulentos debido a su toxicidad macrofágica, la agregación de plaquetas, activación de la vía alternativa del complemento y de la reabsorción ósea, (Zambon et al.,1996)

Citotoxina- inhibe la proliferación de fibroblastos del tejido conjuntivo, (Schenker et al.,1982).

Bacteriocinas- matan *Streptococcus*, *Actinomycetes* y otros *Actinobacillus*.

Fc-proteínas y péptidos - inhiben la activación del complemento (Toto et al., 1991) e inducen distintas formas de citoquinas preinflamatorias, (Henderson et al.,2003)

Colagenasa y enzimas proteolíticas - pueden alterar el tejido conjuntivo, pueden activar el sistema del complemento o degradar la IgG.

Además de los factores de virulencia ya descritos, fue demostrado que no todos los *A.actinomycetemcomitans* producen patologías, sino solamente los parasitados por un bacteriófago (Preus, 1987). Estudios de placa subgingival de pacientes jóvenes que presentaban aparatos de ortodoncia indicaban que la sola presencia de *A.actinomycetemcomitans* en esos sitios, no parecía suficiente para considerarlos de riesgo de destrucción periodontal. Por eso, la presencia de bacteriófagos podría estar íntimamente relacionada con la patología que este microorganismo puede producir, (Paolantino et al., 1995; Sandmeier et al., 1995).

RELACIÓN DE ACTINOBACILLUS ACTINOMYCETEMCOMITANS CON LA PERIODONTITIS JUVENIL

La Periodontitis Juvenil es una enfermedad periodontal caracterizada por la pérdida rápida de tejido conjuntivo y hueso alveolar alrededor de más de un diente en la dentición permanente ,con un empuje cerca de la pubertad entre 10 y 14 años.

Se puede presentar en dos formas: *localizada*, (PJL), afectando incisivos y primeros molares permanentes y *generalizada*, (PJG), afectando la mayoría de la dentición. En la PJL el sexo femenino es el más afectado, y tiene mayor prevalencia en la raza

negra que en la blanca. Las lesiones óseas en molares aparecen a menudo en forma bilateral en mesial y distal de los dientes .Los pacientes presentan poca placa dental y leve inflamación gingival. Durante las primeras etapas, la enfermedad progresa rápidamente pero puede detenerse aún sin tratamiento. La PJL progresiva es a menudo refractaria a la terapia mecánica. *A.actinomycetemcomitans* se encuentra en alto número en las lesiones que presentan estos pacientes. La respuesta dominante de PJL a *A.actinomycetemcomitans* es una IgG2 responsable del serotipo específico del carbohidrato que posee, estos pacientes tienen altos niveles de IgG2 en suero. Quizás sería posible desarrollar una vacuna que pueda proteger a los niños y jóvenes del riesgo de esta enfermedad periodontal tan precoz. La PJG desarrolla generalmente en personas con bajos niveles

de anticuerpos anti-*A.actinomycetemcomitans*, cuánto menos anticuerpos mayor cantidad de dientes afectados.

La PJG puede tener como agente etiológico no solamente a *A.actinomycetemcomitans*, sino otros patógenos periodontales: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* y *Treponema denticola* (Bragd et al,1987; Slots,1976; Takeuchi et al.,2003; Tew et al.,1996).

Con respecto a la PJL, es fundamental destacar la relación familiar de la enfermedad: tiene una base genética.

A.actinomycetemcomitans aislados de pacientes con PJL pertenecientes a la misma familia mostraron el mismo serotipo y biotipo, lo que sugiere la transmisión intrafamiliar de esta enfermedad, (Alaluusua et al.,1991;Gunsolly et al.,1990).

Con respecto al tratamiento, generalmente la PJL tiene una respuesta pobre frente a la terapia periodontal. La antibioterapia y la terapia basada en cirugía para eliminar la bolsa pueden conducir a un tratamiento exitoso, (Mandell et al.,1986).

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico puede realizarse el aislamiento de las muestras subgingivales en medios selectivos como ya ha sido descrito, (Slots.,1982; Mandell et al.,1981), y sus correspondientes pruebas

Sus colonias son
pequeñas y convexas,
destacándose en las
mismas, su estructura
interna en forma
de estrella.

bioquímicas. También para la identificación de *A.actinomycetemcomitans* existen ensayos enzimáticos que pueden ser usados para diferenciarlos de otras especies de *Actinobacillus*, (Slots, 1981).

PCR (reacción en cadena de polimerasa) es un arma efectiva para la detección de enfermedades periodontales, siendo una rápida y eficaz herramienta para el diagnóstico de las mismas. La sensibilidad y especificidad de las mismas está condicionada por la elección del set de primers a elegir (Kuboniwa et al., 2004; Nonnenmacher et al., 2004).

Otra forma de descubrir la infección por *A.actinomycetemcomitans* es estudiando los anticuerpos séricos. Fue demostrado en pacientes con Periodontitis Juvenil Localizada, una elevada actividad de anticuerpos IgG, así como neutrófilos circulantes con inadecuada capacidad para responder a la quimiotaxis, (Van Dyke et al.,1982).

Puede ser identificado rápidamente en placas subgingivales usando inmunofluorescencia (Bonta et al.,1985; Carrassi et al.,1990). Estos estudios ayudan en el diagnóstico de pacientes infectados con *A.actinomycetemcomitans*, no solo para indicar la evidencia de la infección en cultivos positivos, sino también la evidencia indirecta de infección en cultivos negativos, pacientes que alguna vez fueron infectados en algún sitio diferente de las muestras, (Hall et al.,1991).

Pacientes con Periodontitis Juvenil Localizada tienen alto número de *A.actinomycetemcomitans* y alto número de anticuerpos para este microorganismo en suero, fluido gingival y saliva. Estos pacientes tienen entre 70% a 90% de anticuerpos IgG en suero y menor cantidad de IgM, IgA e IgE. Luego del raspado de los dientes con bolsas periodontales de pacientes con Periodontitis Juvenil Localizada, antígenos bacterianos entran en los tejidos dando una respuesta hiperinmune, por lo que luego de dos o

Se considera a
A.actinomycetemcomitans
como a un bacilo marcador
del cuadro clínico de
Periodontitis Juvenil.

tres meses los anticuerpos IgG aumentan en suero y saliva (Genco et al., 1985; Listgarten et al., 1981; Listgarten, 1991).

TRATAMIENTO

El antibiótico de elección para el tratamiento de *A.actinomycetemcomitans* es la tetraciclina, 250 mg cada seis horas por 14 a 20 días, (Pajukanta et al., 1992; Slots et al., 1981), aunque se ha demostrado una baja actividad bactericida de tetraciclina y también metronidazol contra *A.actinomycetemcomitans* y resistencia de las cepas estudiadas, (Roe et al.,1995). Las quinolonas muestran una excelente actividad bactericida contra *A.actinomycetemcomitans* (Miyake et al., 1995).

CONCLUSIONES

Se puede afirmar que *A.actinomycetemcomitans* es un contribuyente significativo en la enfermedad periodontal, fundamentalmente en la Periodontitis Juvenil, siendo el patógeno principal de la misma.

Se le considera un periodontal patógeno a tal punto, que una concentración del mismo en la placa subgingival superior al 0,01%, puede representar una condición de riesgo, y por ende el riesgo de una futura destrucción periodontal. Además, su capacidad de eludir los sistemas de defensa del huésped es esencial para explicar la patología que este microorganismo puede causar.

El diagnóstico de la infección por *A.actinomycetemcomitans* y el monitoreo de los mismos durante la terapia de la Periodontitis Juvenil, fundamentalmente PJL, es esencial para decidir cuando la terapia está completa, considerando a *A.actinomycetemcomitans* como un bacilo marcador del cuadro clínico.

Dra. Virginia Papone Yorio

Javier Barrios Amorín 1578, CP 11200
Montevideo, Uruguay
vpapone@adinet.com.uy

BIBLIOGRAFÍA

- Alaluusuas, S.; Asikainen, S.; Lai, C.** Intrafamiliar transmission *A.actinomycetemcomitans*. J.Periodontol. 1991;62(3):207-210.
- Asikainen, S.; Alaluusuas, S.; Saxén, L.** Recovery of *A.actinomycetemcomitans* from teeth, tongue and saliva. J.Periodontol. 1991;62(3):203-206.
- Asikainen, S.; Lai, C.; Alaluusuas, S.** Distribution of *A.actinomycetemcomitans* serotypes in periodontal health and disease. Oral Microbiol Immunol. 1991, April;6:115-118.-
- Bachni, P.; Tsai, C.** Leucotoxicity of various *A.actinomycetemcomitans*. J.Dent. Res. 1980;59(Special Issue A. Abst.);225.
- Beikler, T.; Prior, K.; Ehmke, B.; Flemming, T.** Specific antibiotic in the treatment of periodontitis - a proposed strategy. J.Periodontol. 2004, Jan;75(1):169-75.
- Bonta, Y.; Zambon, J.; Genco, R.** Rapid identification of periodontal pathogens in subgingival plaque. Comparison of indirect immunofluorescence microscopy with bacterial culture for detection of *A.actinomycetemcomitans*. J.Dent.Res. 1985. Supplement:41-50.
- Bragd, L.; Daklen, J.; Wikstrom, M.; Slots, J.** The capability of *A.actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* to indicate progressive periodontitis; a retrospective study. J.Clin. Periodont. 1987;14:95-98.
- Carrassi, A.; Soligo, D.; Vogel, G.** Identification of *A.actinomycetemcomitans* by Gold Immunolabeling and Scanning Electron Microscopy. J.Periodontol. 1990;61(5),249-253.
- Ching, H.; Ching, C.; Son, S. et al.** *A.actinomycetemcomitans* serotypes and leucotoxicity in Korean localized juvenile periodontitis. J.Periodontol. 1989;60:506-511.
- Christersson, L.; Emrich, L.; Dunford, R. et al.** Analysis of data from clinical studies of localized juvenile periodontitis. J.Clinical Periodontol. 1986;13(5):476-479.
- Cortelli, S. C.; Jorge, A. O.; Cortelli, T. R.; Jordan, S. F.; Haraszthy, V. I. Pesqui.** Odontol. Bras. 2003; April-Jun;17(2),183-8.
- Delaney, J.; Kornman, K.** Microbiology of subgingival plaque from children with localized prepuberal periodontitis. Oral Microbiol. Immunol. 1987;2:71-73.
- Eisenman, A.** Microbiological study of localized juvenile periodontitis in Panamá. J.Periodontol. 1983;2(3):712-714.
- Fives-Taylor, P.; Meyer, D.; Mintz, K.** Virulence factors of the periodontopathogen *A.actinomycetemcomitans*. J.Periodontol. 1996;67:291-297.
- Gafan, G.P.; Lucas, V.S.; Roberts, G.J.; Petrie, A.** Prevalence of periodontal pathogens in dental plaque of children. J.Clin. Microbiol. 2004; Sep;42(9),4141-6.
- Genco, R.; Zambon, J.; Christersson, A.** The origin of periodontal infections. Adv. Dent. Res. 1988;2(2):245-259.
- Genco, R.; Zambon, J.; Mirray, P.** Serum and gingival fluid antibodies as adjuncts in the diagnosis of *A.actinomycetemcomitans* associated periodontal disease. J.Periodontol. 1985; Supplement:41-50.
- Ghoneum, M.; Saglie, R.; Brown, J.; Regala, C.** *Actinobacillus actinomycetemcomitans* suppresses rat natural Killer cell activity in vivo. Acta Otolaryngol. 2004; Jun, 124(5):621-7.
- Gmür, R.; Mac Nabb, H.; van Steenberg, T.** Seroclassification of non-typeable *Actinobacillus* strains. Evidence for a new serotype e. Oral Microbiol. Immunol. 1993;8:116-120.
- Gunsolly, J.; Donney, R.; Zambon, J.** *A.actinomycetemcomitans* in families afflicted with periodontitis. J.Periodontol. 1990;61:634-648.
- Hall, E.; Falker, W.; Martin, S. et al.** The gingival immune response to *A.actinomycetemcomitans* in juvenile periodontitis. J.Periodontol. 1991;62:792-798.
- Kamma, J.; Nakou, M.; Gmür, R.** Microbiological profile of early onset aggressive Periodontitis patients. Oral Microbiol. Immunol. 2004, Oct., 19(5)314-21.
- Kuboniwa, M.; Amano, A.; Kimura, K.R.; Sekine, S.; Kato, S.** Quantitative detection of periodontal pathogens using real-time polymerase chain reaction with Taq Man Probes. Oral Microbiol. Immunol. 2004, June; 19(3)168-76.

- Lakio, L.; Paju, S.; Alfthan, G.; Türola, T.** *A. actinomycetemcomitans* serotype d specific antigen contains the antigen of lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 2003, Sep. 71(9):5005-11.
- Lee, J.W.; Choi, B.K.; Yoo, Y.J.; Choi, S.H.** Distribution of periodontal pathogens in Korean aggressive periodontitis. *J. Periodontol.* 2003, Sep. 74(9):1329-35.
- Listgarten, M.; Lai, C.** Comparative antibodies titles of *A. actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis and patients with healthy periodontology. *J. Clinical Microbiol.* 1981;14:282-287.
- Listgarten, M.A** Prospective study: incidence of periodontitis recurrence in treated patients with and without cultivable *A. actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* and *Porphyromonas gingivalis*. *J. Periodontol.* 1991;62(6):377-386.
- Lovegrove, J.M.** Dental plaque revisited: bacteria associated with periodontal disease. *J. N.Z. Soc. Periodontol.* 2004(87):7-21.
- Malheiros, V.D.; Avila-Campos, M.J.** Detection of pathogens from periodontal lesions. *Rev. Saude Publica* 2004, Oct, 38(5):723-28.
- Mandell, R.; Socransky, S.** A selective medium for *A. actinomycetemcomitans* and the incidence of the organism in juvenile periodontitis. *J. Periodontol.* 1981;52(10):593-598.
- Mandell, R.; Tripodi, L.; Savitt, E. et al.** The effect of treatment on *A. actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis. *J. Periodontol.* 1986;57:92-99.
- Miyake, Y.; Tsuruda, K.; Okuda, K.; Widiwati, Y.** In vitro activity of tetracyclines, macrolides, quinolones, clindamycin and metronidazole against periodontopathic bacteria. *J. Periodont. Res.* 1995;30:290-293.
- Mombelli, A.; Gmür, R.; Gobbi, L.; Lang, N.** *A. actinomycetemcomitans* in adult periodontitis. Topographic distribution before and after treatment. *J. Periodontol.* 1994; Sep. 65(9):820-826.
- Muller, H.P.; Heinecke, A.** Clinical effects of scaling and root planning in adults infected with *A. actinomycetemcomitans*. *Clin. Oral Investig.* 2004, Jun; 8(2), Epub 2004, Feb. 25.
- Nakano, Y.; Inai, Y.; Yamashita, Y.; Nagaoka, S.** Molecular and immunological characterization of 65-kDa protein of *A. actinomycetemcomitans*. *Oral Microbiol. Immunol.* 1995;10:151-159.
- Nommenmacher, C.; Delpke, A.; Mutters, R.** Quantitative detection of periodontal pathogens by real-time PCR. *J. Microbiol. Methods.* 2004, Oct. 59(1):117-25.
- Oshima, T.; Nishiyama, N.; Hou, B.; Tamura, K.; Amano, A.** Occurrence of periodontal bacteria in healthy children: a 2 year longitudinal study. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2003, Dec.; 31(6):417-25.
- Pajukanta, R.; Asikainen, S.; Saarela, M. et al.** Evaluation of the E test for antimicrobial susceptibility testing of *A. actinomycetemcomitans*. *Oral Microbiol. Immunol.* 1992;7:376-378.
- Paolantino, M.; Fanali, S.; Nizzoli, A. et al.** Significato prognostico della presenza di *A. actinomycetemcomitans* nella placca sottogengivale di giovani pazienti ortodontici. *Minerva Stomatol.* 1995;44:195-203.
- Paturel, L.; Casalta, J.P.; Aviv, G.; Nezri, M.** *A. actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004;10(2):98-118.
- Preus, H.** The presence of phage infected *A. actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis patients. *J. Clinical Periodontol.* 1987;14:607-609.
- Roe, D.; Braham, P.; Weinberg, A.; Roberts, M.** Characterization of tetracycline resistance in *A. actinomycetemcomitans*. *Oral Microbiol. Immunol.* 1995;10:227-232.
- Saarela, M.; Asikainen, S.; Aluluisua, S., et al.** Frequency and stability of mono or poly infection by *A. actinomycetemcomitans* serotypes a, b, c, d, o e. *Oral Microbiol. Immunol.* 1992;7:277-279.
- Sandmeier, H.; van Winkelhoff, A.; Bär, K.; Ankli, E.; et al.** Temperate bacteriophages are common among *A. actinomycetemcomitans* isolates from pockets. *J. Periodont. Res.* 1995;30:418-425.
- Scanapiecco, F.; Kornmann, L.** Observation of fimbriae and flagella in dispersed subgingival dental plaque and fresh bacterial isolates from periodontal disease. *J. Periodontal. Res.* 1983;18:620-623.
- Sallum, E.J.; Nouer, D.F.; Klein, M.; Goncalves, R.** Clinical and microbiologic changes after removal of orthodontic appliances. *Amm. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 2004, Sep. 126(3):363-6.
- Shenker, B.; Kushner, M.** Suppression of fibroblast proliferation and function by *A. actinomycetemcomitans*. *Infect. Immun.* 1982;38:986-989.
- Slots, J.** Selective medium for isolation of *A. actinomycetemcomitans*. *J. Clinical Microbiol.* 1982;15:606-609.

Slots,J. The predominant cultivable flora in juvenile periodontitis.Scand.J. Dent.Res.1976;84:1-10.

Slots,J. Enzymatic characterization of some oral and no oral Gram negative bacteria with the API-zym system.J.Clinical Microbiol.1981;14:288-294.

Slots,J.;Collins,R.;et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *A.actinomycetemcomitans*. Infec.Immun.1981;29:1013-1020.

Slots,J.Reynolds,H.;Genco,R. *A.actinomycetemcomitans* in human periodontal disease.A cross-sectional microbial investigation.Inf.Immun.1980;29:1013-1020.

Takeuchi,Y.;Umeda,M.;Ishizuka,M.;Huang,Y. Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a Japanese population.J.Periodontol.2003,Oct.;74(10):1460-9.

Tew,J.;Zhang,J.;Jangada,S.;Nakashima,K. Antibody of the Ig2 subclass, *A.actinomycetemcomitans*,and early onset periodontitis.J.Periodontol.1996;67:317-322-

Toto,K.;Helgeland,K. Fc-binding components :a virulence factor in *A.actinomycetemcomitans*?Oral Microbiol.Immunol.1991;6:373-377.

Umeda,M.;Miva,Z.;Takeuchi,Y.;Ishizuka,M. The distribution of periodontopathic bacteria among Japanese children and their parents.J.Periodontol. Res.2004,Dec.398-404.

Vandepitte,J.;Geest,H. Subacute bacterial endocarditis due to *A.actinomycetemcomitans*. J.Clin.Pathol.1977;30:842-847.

Van Dyke,T.;Bartholomew,E.;Genco,R.,et al. Inhibition of neutrophil chemotaxis by soluble bacterial products.J.Periodontol.1982;53:502-508.

Zang,H.W.;Asikainen,S.;Dogan,B.;Suda,R. Relationship of *A.actinomycetemcomitans* serotype b to aggressive periodontitis:frequency impure cultured isolates.J.Periodontol.2004,Apr.75(4):592-9.

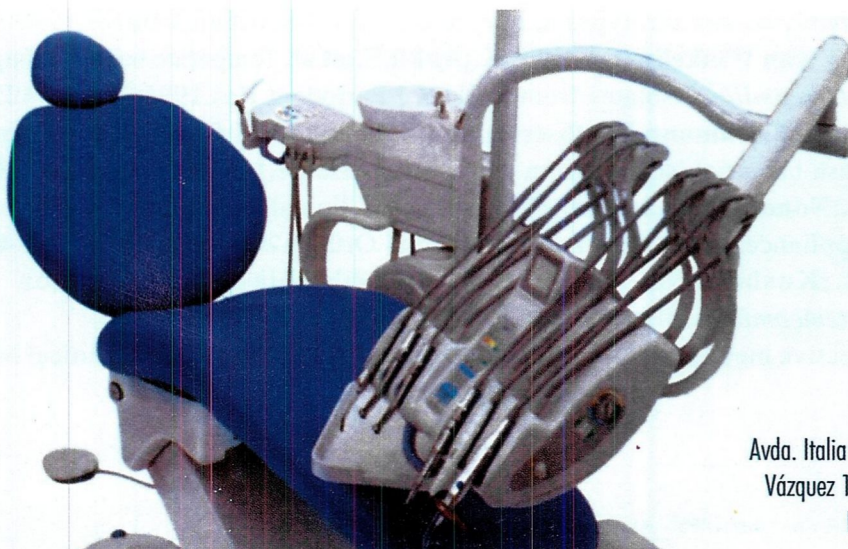
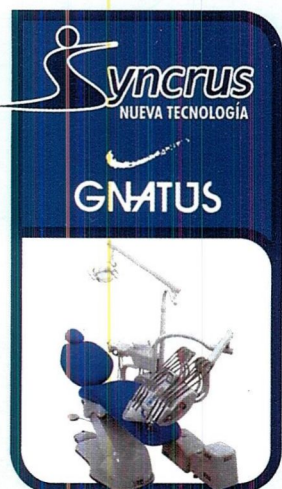
Zambon,J.;Haraszthy,V.;Hariharan,G.;Lally,E. The microbiology of early onset periodontitis:association of highly toxic *A.actinomycetemcomitans* strains with localized juvenile periodontitis. J.Periodontol.1996;67:282-290.

Zambon,J.;Reynolds,H.;Ghen,P.;et al. Rapid identification of periodontal pathogens in subgingival dental disease.J.Periodontol.1985,Supplement.32-40.

Zambon,J.;Slots,J. Serology of oral *A.actinomycetemcomitans* and sero type distribution in human periodontal disease.Infec.Immun.1983;41:19-23.

Zambon,J.;Sunday,G.;Smitkio,J. Molecular genetic analysis of *A.actinomycetemcomitans* epidemiology. J.Periodontol.1990;61:75-80.

Zambon,J.;Umemoto,T.;De Nardin,E.;et al. *A.actinomycetemcomitans* in the pathogenesis of human periodontal disease.Adv.Dent.Res.1988;2(2):269-274.



Avda. Italia 3009// Tel.: 487 7267 / 486 3958

Vázquez 1466 // Tel.: 401 5260 / 408 4513

E-mail: ventas@dentalcastro.com.uy