

Enfermedad periodontal necrosante¹ como manifestación de una enfermedad sistémica

Necrotizing periodontal disease as a systemic disease

Antonio Bascones Martínez²

Presidente. Real Academia de Doctores de España
antbasco@ucm.es

RESUMEN

La Enfermedad Periodontal Necrosante (EPN) es una infección caracterizada por la necrosis y decapitación de las papilas interdentarias, que se manifiesta, con sangrado gingival y dolor. La *Prevotella intermedia* y algunas espiroquetas se han asociado a las lesiones gingivales. Entre los factores predisponentes más importantes destacan: el estrés, la inmunosupresión, especialmente en los pacientes VIH positivos, el tabaco, déficits alimentarios y la existencia de gingivitis.

ABSTRACT

Necrotizing Periodontal Disease (NPD) is an infection characterized by gingival necrosis presenting as “punched-out” papillae, with gingival bleeding, and pain. *Prevotella intermedia* and spirochetes have been associated with the gingival lesions. Predisposing factors may include: emotional stress, immunosuppression, especially secondary to HIV infection, cigarette smoking, poor diet and pre-existing gingivitis.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad Periodontal Necrosante, Gingivitis Necrosante, Periodontitis Necrosante.

KEYWORDS: Necrotizing Periodontal Disease, Necrotizing Gingivitis, Necrotizing Periodontitis.

¹ Este trabajo está modificado de Bascones Martínez et al. Med. Clin. (Barc) 2005, 125(18): 706-13.

² Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid

1. INTRODUCCIÓN

La Gingivitis Necrosante, la Periodontitis Necrosante y la Estomatitis Necrosante son trastornos inflamatorios graves relacionados con las bacterias de la placa (1). Se caracterizan por ser rápidamente progresivos, avanzando con una destrucción tisular masiva, aunque representan entidades evolutivas de un mismo proceso nosológico. Por ello, se las reconoce con el nombre de Enfermedad Periodontal Necrosante (2). El nombre clásico que ha seguido utilizándose en la literatura durante muchos años ha sido el de “Boca de las trincheras” por su frecuente aparición en las trincheras de las guerras mundiales, en especial de la primera.

Se distingue entre Gingivitis Necrosante y Periodontitis Necrosante, aunque en realidad forman parte del mismo proceso evolutivo. Se podría afirmar que la diferencia está en función o no de la pérdida de soporte periodontal (3, 4).

Si la Estomatitis Necrosante progresa puede llegar a afectar la piel, dando lugar a la entidad conocida como *Cancrum oris* o NOMA que es de escasa aparición en los países desarrollados, pero no así en los del Tercer Mundo, pudiendo llegar a tener repercusión sistémica y comprometer, incluso, la vida del enfermo (1).

Desde el punto de vista epidemiológico se puede decir que, desde la Segunda Guerra Mundial, la incidencia de las enfermedades periodontales necrosantes ha disminuido, sin embargo, en los últimos años han aparecido con cierta frecuencia por su relación con pacientes VIH positivos (1).

2. CLÍNICA

La Gingivitis y Periodontitis Necrosantes, se pueden entender como estadios evolutivos de una misma entidad nosológica.

Un signo constante es la presencia de **ulceraciones en las papilas interdentales**. Estas ulceraciones se extienden hacia la encía marginal, ocasionando una reducción de la cantidad de encía insertada. (Fig. 1, 2, 3, 4).



Fig. 1 Aspecto destructivo en paciente inmuno-suprimido con lesiones necróticas en paladar



Fig. 2 Aspecto generalizado de destrucción de papilas



Fig. 3 Guna de localización anterior inferior



Fig. 4 Destrucción total de la papila gingival

Los pacientes con EPN presentan, de una manera casi constante, **dolor** y/o discomfort, generalmente de aparición súbita. Este signo clínico es fundamental y frecuente en todos los pacientes. El **sangrado gingival espontáneo** es el tercer signo clínico esencial para hacer el diagnóstico. (Fig. 5)



Fig. 5 Guna que se extiende a región anterior superior e inferior

Las lesiones ulceradas están frecuentemente cubiertas por una **pseudomembrana**, compuesta por fibrina, células epiteliales descamadas, tejido necrótico, células inflamatorias y masas de bacterias. Esta pseudomembrana se elimina fácilmente, dejando la superficie sangrante de la úlcera al descubierto, lo que provoca que aumente el dolor y las molestias y por lo tanto el paciente suprime el cepillado. (Fig. 6)



Fig. 6 Localización destructiva importante en un paciente de periodontitis necrotizante

Puede acompañar al cuadro de la enfermedad periodontal necrosante **halitosis**, **febrícula** y un **malestar** generalizado. También es frecuente la aparición de **linfadenopatías**, generalmente limitadas al grupo de ganglios submandibulares.

La progresión de esta enfermedad es muy rápida, lo que es especialmente evidente en pacientes inmunodeprimidos. El hueso necrótico, aunque inicialmente parece tener conexión con el hueso sano, al cabo de poco tiempo se afloja y puede eliminarse fácilmente con fórceps. Los secuestros óseos son una consecuencia que se puede ver en pacientes avanzados. Generalmente, estos secuestros no sólo afectan al hueso interproximal, sino que abarcan con frecuencia la cortical vestibular y las otras tablas óseas. (16).

Las lesiones de GN pueden curar sin dejar ningún tipo de secuela, o bien, dar lugar a lesiones crateriformes localizadas a nivel de la papila interdental.

Las lesiones necróticas persisten en forma de cráteres abiertos, frecuentemente con un gran contenido de placa y cálculo subgingival. Pueden producirse exacerbaciones agudas con períodos intermedios de latencia.

La **evolución** de la GN como estadio inicial de la EPN podría ser:

1. Hacia una *restitutio ad integrum*, sin dejar huellas clínicas.
2. Dejando cráteres residuales, capaces de favorecer los depósitos de placa bacteriana y con ello, predisponer a un nuevo brote de GN.
3. Con una pérdida de inserción, es decir, evolucionando de GN a PN, con afectación, por tanto, del ligamento y el hueso alveolar, además de los tejidos blandos periodontales.

Extensión, en superficie a otras mucosas y/o a la piel, o en profundidad, hacia tejido óseo, evolucionando, por tanto, hacia un noma o *Crancum oris* que en nuestras latitudes no es frecuente, a no ser que sea coincidente con un proceso importante de inmunosupresión.

La etiología bacteriana de la EPN es uno de los ejemplos más claros de etiología bacteriana primaria (21).

En la úlcera se encuentran distintas zonas:

1. Zona superficial bacteriana:

Compuesta por una membrana fibrosa que contiene gran cantidad de bacterias, bacilos fusiformes y espiroquetas junto con restos celulares.

2. Zona rica en neutrófilos:

Contiene gran cantidad de leucocitos, siendo los neutrófilos los más abundantes. Esto es indicativo de inflamación aguda. Destaca la presencia de espiroquetas y de otras bacterias distribuidas entre las células epiteliales.

3. Zona necrótica:

Se caracteriza por la desintegración celular y la presencia abundante de espiroquetas y bacilos gram negativos.

4. Zona de invasión espiroquetal:

No se observan otras especies bacterianas. En las áreas más profundas pueden observarse células plasmáticas y cambios vasculares.

3. MICROBIOLOGÍA

Esta flora constante contenía primordialmente *Treponema sp.*, *Selenomonas sp.*, *Fusobacterium sp.*, y *Bacteroides melaninogenicus sp. intermedius* (*P. intermedia*). Los componentes de la flora variable lo componían una cantidad heterogénea de bacterias (25).

Es de destacar que un aspecto importante de la patogenia de las enfermedades periodontales es la capacidad de los microorganismos de invadir los tejidos del hospedador

4. ETIOPATOGENIA

La base principal de la etiopatogenia es la respuesta del hospedador y los factores predisponentes que actúan desencadenando la patología.

Entre ellos tenemos: estrés, inmunosupresión, malnutrición, tabaco y alcohol, higiene oral deficiente, gingivitis preexistente o historia previa de EPN.

Con el estrés, la higiene oral se ve disminuida, la alimentación se vuelve inadecuada, el consumo de tabaco aumenta y la capacidad inmune puede verse afectada negativamente. Los acontecimientos que producen estrés activan el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, llevando a un aumento de los niveles de corticoesteroides en suero y orina (20). Se han asociado aumentos en el nivel de hidrocorticoesteroide 17 (17-OHCS) en orina en períodos de estrés, mientras que se registraron niveles superiores de estas moléculas en orina en pacientes con GN que una vez resuelta la enfermedad (43). Otro estudio obtuvo niveles más altos de cortisol en orina en pacientes con GN comparados con los pacientes sanos (44). El aumento de los niveles de cortisol se asocia con una depresión en la función de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN). Esta depresión se ha visto que ocurre en los pacientes con EPN, afectando, no sólo a su quimiotaxis, sino también a su actividad fagocítica y bactericida (45, 46, 47).

Además, también se ha sugerido que altos niveles de esteroides proporcionarían los nutrientes ideales para el crecimiento de determinadas bacterias, como *Prevotella intermedia* (25, 48), que producirían alteraciones en la microcirculación gingival (2).

Inmunosupresión asociada a VIH

En los últimos años ha aparecido una asociación entre las EPN y la infección por VIH, y la rápida evolución de ésta en este grupo de pacientes (50).

El mecanismo patogénico es que la infección por VIH ataca a los linfocitos T colaboradores, causando un importante cambio en la proporción CD4+/CD8+, con gran disminución de la resistencia del sujeto a la infección.

Aunque en los países desarrollados la EPN afecta principalmente a adultos jóvenes, en los países subdesarrollados, por el contrario, los niños pequeños son el grupo más afectado. La aparición y la evolución de la GN en estos países, parece estar relacionada con el **estado nutricional**.

El **hábito de fumar** ha sido considerado como factor predisponente de EPN desde hace muchos años y, probablemente también predisponga a otros tipos de enfermedades periodontales (59). La nicotina induce la secreción de epinefrina, lo que conlleva una disminución de la microcirculación gingival y la alteración de la susceptibilidad tisular. También parece influir la disminución de linfocitos T y la alteración en la quimiotaxis y la actividad fagocítica de los PMN que provoca el tabaco (2, 50).

La **mala higiene** contribuye al establecimiento de la enfermedad. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que la acumulación de placa bacteriana en estos pacientes puede deberse al dolor que se les produce al intentar cepillar las lesiones.

5. TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento en la fase aguda es controlar la evolución de la enfermedad que se manifiesta con la extensión de las lesiones. También se debe eliminar el dolor y/o disconfort que puede llevar a comprometer la correcta alimentación del paciente, y que puede tener graves consecuencias en los pacientes inmunocomprometidos.

Durante la primera visita se limpian las superficies dentarias mediante raspaje y alisado radicular, tan profundamente como la severidad de las lesiones y el estado del paciente lo permitan, aunque en principio debe ser suave. Es necesario eliminar los depósitos duros y blandos que existan sobre la superficie dentaria y obtener una buena visibilidad en el interior de los defectos gingivales (1).

El control químico de placa, mientras persistan las lesiones es importante. El peróxido de hidrógeno al 3% utilizado como colutorio, así como los enjuagues de clorhexidina al 0,2% dos veces al día es de gran ayuda para el desbridamiento de las áreas necróticas

Se debe prescribir los antibióticos por vía sistémica siempre que el estado general del paciente (fiebre, malestar general, adenopatías, etc.) lo requiera.

El metronidazol 250mg por vía oral cada 8h. durante 1 semana es muy eficaz contra espiroquetas, siendo de primera elección en el tratamiento de la EPN, por ser muy efectivo en la reducción rápida del dolor y en la aceleración de la cicatrización de las lesiones. La administración de amoxicilina 1000mg. asociada a ácido clavulánico 125mg vía oral. durante una semana, se ha venido utilizando con buenos resultados clínicos.

Es necesario explicar al paciente que en la etiología de la EPN juegan un papel fundamental sus hábitos de vida: una mala alimentación, el alcohol, tabaco, situaciones de estrés, higiene oral deficiente, etc., pues pueden contribuir a que se produzca otro episodio de EPN. Se deben corregir quirúrgicamente de las deformidades tisulares ya que la arquitectura gingival es desfavorable y dificulta un correcto control mecánico de placa.

El paciente debe acudir a la clínica, en sucesivas revisiones, para conseguir una salud gingival adecuada y una morfología que favorezca un óptimo control de placa.

6. CONCLUSIONES

La enfermedad periodontal necrosante es una entidad infecciosa aguda que refleja la existencia de un desorden sistémico subyacente. Por ello se deben aplicar las medidas oportunas que lleven a la resolución rápida del proceso, evitando, en todo momento, los factores predisponentes. El mantenimiento periódico periodontal es, también, de suma importancia para evitar futuras recidivas.

Tabla 1. De Corbet EF. Diagnóstico de las lesiones, 2004.

Signos clínicos esenciales o primarios de EPN
1. Las lesiones son dolorosas
2. Son úlceras gingivales, crateriformes, con predilección papilar y de la encía marginal
3. Sangrado espontáneo de las lesiones

Tabla 2. De Corbet EF. Diagnóstico de las lesiones agudas, 2004.

Signos clínicos no esenciales o secundarios de EPN
1. Pseudomembrana cubriendo las ulceraciones
2. Foetor ex ore
3. Fiebre, malestar general
4. Adenopatías (submandibulares y cervicales)

La adaptación de este trabajo tiene el permiso de Elsevier España, S.L.U, siendo su cita original: Bascones-Martínez A., Escribano-Bermejo M. Enfermedad periodontal necrosante: una manifestación de trastornos sistémicos. *Med. Clin. (Barc)* 2005, 125(18):706-13. © 2015 Elsevier Espana, S.L.U. Todos los derechos reservados.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Holmstrup P, Westergaard J. Necrotizing periodontal disease. En: Lindhe J (ed.). *Clinical periodontology and implant dentistry*. Oxford: Blackwell; 2003:243-59.
- 2 Horning GM, Cohen ME. Necrotizing ulcerative gingivitis, periodontitis, and stomatitis: clinical staging and predisposing factors. *J Periodontol* 1995; 66:990-8.
- 3 Bascones Martínez A, García Núñez JA, Sanz Alonso MS. Gingivitis ulcerativa necrosante aguda. Concepto y tratamiento actual. *Av Odontoestomatol* 1985; 1:175-81.
- 4 Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6.
- 5 Consensus Report: Necrotizing Periodontal Diseases. *Ann Periodontol* 1999;4;78.
- 6 EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. Copenhagen. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:289-91.

- 7 Horning GM, Hatch CL, Lutskis J. The prevalence of periodontitis in a military treatment population. *J Am Dent Assoc* 1990; 121:616-22.
- 8 Holmstrup P, Westergaard J. Periodontal diseases in HIV-infected patients. *J Clin Period* 1994; 21:270-80.
- 9 Drindard CR, Decher L, Little JW. Periodontal status of individuals in early stages of human immunodeficiency virus infection. *Comm Dent Oral Epid* 1991; 19:281-5.
- 10 Friedman RB, Gunsolley J, Gentry A. Periodontal status of HIV-seropositive and AIDS patients. *J Periodontol* 1991; 62:623-7.
- 11 Barr C, López MR, Rua-Dobles A. Periodontal changes by HIV serostatus in a cohort of homosexual and bisexual men. *J Clin Perio* 1992; 19:794-801.
- 12 Pinborg JJ. Influence of service in armed forces on the incidence of gingivitis. *JADA* 1951; 42:517-522.
- 13 Arendorf TM, Bredekamp B, Cloete C-A. Seasonal variation of acute necrotizing ulcerative gingivitis in South Africans. *Oral Diseases* 2001; 7:150-4.
- 14 Pinborg JJ, Bhat M, Devanath KR. Occurrence of acute necrotizing gingivitis in South Indian children. *J Periodontol* 1966; 37:14-9.
- 15 Sheiham A. An epidemiological survey of acute ulcerative gingivitis in Nigerians. *Arch Oral Bio* 1966; 11:937-42.
- 16 Corbet EF. Diagnosis of acute periodontal lesions. *Periodontol 2000*, 2004; 34:204-16.
- 17 Felix DH, Wray D, Smith GL. Oro-antral fistula: an unusual complication of HIV-associated periodontal disease. *Br Dent J* 1991; 71:61-2.
- 18 Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Pérez A. Necrotizing periodontal diseases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9 Suppl: S108-19.
- 19 Johnson BD, Engel D. Acute necrotizing ulcerative gingivitis. A review of diagnosis, etiology and treatment. *J Periodontol* 1986; 57:141-50.
- 20 Rowland RW. Necrotizing Ulcerative Gingivitis. *Ann Periodontol* 1999; 4:65-73.
- 21 Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol 2000* 1994; 5:7-25.
- 22 Listgarten MA. Electron microscopic observations on the bacterial flora of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1965; 36:328-39.

- 23 Heylings RT. Electron microscopy of acute ulcerative gingivitis (Vincent's type). Demonstration of the fusospirochaetal complex of bacteria within pre-necrotic gingival epithelium. *Br Dent J* 1967; 122:51-6.
- 24 Hooper PA, Seymon GJ. The histopathogenesis of acute ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1979; 50:419-23.
- 25 Loesche WJ, Syed SA, Laughon BE. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1982; 53:223-30.
- 26 Rosebury T, MacDonald JB, Clark AR. A bacteriologic survey of gingival scrapings from periodontal infections by direct examination, guinea pig inoculation and anaerobic cultivation. *J Dent Res* 1950; 29:718-31.
- 27 MacDonald JB, Socransky SS, Gibbons RJ. Aspects of the pathogenesis of mixed anaerobic infections of mucous membranes. *J Dent Res* 1963; 42:529-44.
- 28 Mikx FMH, van Campen GJ. Preliminary evaluation of the microflora in spontaneous and induced necrotizing ulcerative gingivitis in the beagle dog. *J Periodont Res* 1982; 17:460-1.
- 29 Mikx FMH, van Campen GJ. Microscopical evaluation of the microflora in relation to necrotizing ulcerative gingivitis in the beagle dog. *J Periodontol Res* 1982; 17:576-84.
- 30 Mikx FMH, Hug HU, Maltha JC. Necrotizing ulcerative gingivitis in beagle dogs. I. Attempts a unilateral induction and intraoral transmission of NUG, a microbiological and clinical study. *J Periodont Res* 1984; 19:76-88.
- 31 Hug HU, Maltha JC, Mikx FHM. Necrotizing ulcerative gingivitis in beagle dogs. II. Histological characteristics of NUG in relation to interproximal contacts. *J Periodont Res* 1984; 19:89-99.
- 32 Maltha JC, Mikx FHM, Kuijpers FJ. Necrotizing ulcerative gingivitis in beagle dogs. III. Distribution of spirochetes in interdental gingival tissue. *J Periodontol Res* 1985; 20:522-31.
- 33 Rowland RW, Mestecky J, Gunsolley JC. Serum IgG and IgM levels to bacterial antigens in necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1993; 64:195-201.
- 34 Armitage GC, Dickinson WR, Jendersek RS. Relationship between the percentage of subgingival spirochetes and the severity of periodontal disease. *J Periodontol* 1982; 53:550-6.
- 35 Cob CM, Ferguson BL, Keselyak NT. A TEM/SEM study of the microbial plaque overlying the necrotic gingival papillae of HIV-seropositive, necrotizing ulcerative periodontitis. *J Periodont Res* 2003; 38:147-55.
- 36 Kristoffersen T, Hafstad T. Chemical composition of lipopolysaccharide endotoxins from oral fusobacteria. *Arch Oral Biol* 1970; 15:909-16.

- 37 Moulton R, Ewen S, Thieman W. Emotional factors in periodontal disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1952; 5:833-60.
- 38 Grupe HE, Wilder LS. Observations of necrotizing gingivitis in 870 military trainees. *J Periodontol* 1956; 27:255-61.
- 39 Shields WD: Acute necrotizing ulcerative gingivitis. A study of some of the contributing factors and their validity in an army population. *J Periodontol* 1977; 48:346-9.
- 40 Pinborg JJ. Influence of service in armed forces on the incidence of gingivitis. *JADA* 1951; 42:517-522.
- 41 Davis RK, Baer PN. Necrotic ulcerative gingivitis in drug addict patients being withdrawn from drugs. Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1971; 31:200-4.
- 42 Giddon DB, Zackin SJ, Goldhaber P. Acute necrotizing gingivitis in college students. *JADA* 1964; 68:381-6.
- 43 Maupin CC, Bell WB. The relationship of 17- hydroxycorticosteroid to acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1975; 46:721-2.
- 44 Cohen-Cole S, Cogen RB, Stevens AW Jr. Psychiatric, psychosocial and endocrine correlates of acute necrotizing ulcerative gingivitis (trench mouth): A preliminary report. *Psychiatr Med* 1983; 1:215-25.
- 45 Cogen RB, Stevens AW Jr, Cohen-Cole S. Leukocyte function in the etiology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1983; 54:402-7.
- 46 Claffey N, Russell R, Shanley D. Peripheral blood phagocyte function in acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodont Res* 1986; 21:288-97.
- 47 Cutler CW, Wasfy MO, Ghaffar K. Impaired bactericidal activity of PMN from two brothers with necrotizing ulcerative gingivo-periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65:357-63.
- 48 Kornman KS, Loesche WJ. Effects of estradiol and progesterone on bacteroides melaninogenicus and Bacteroides gingivales. *Infect Immun* 1982; 35:256-63.
- 49 Wilton JMA, Ivanyi L, Lehner T. Cell-mediated immunity and humoral antibodies in acute ulcerative gingivitis. *J Periodont Res* 1971; 6:9-16.
- 50 Rowland RW, Escobar MR, Friedman RB. Painful gingivitis may be an early sign of infection with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993; 16:233-6.
- 51 Novak MJ. Necrotizing Ulcerative Periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4:74-7.

- 52 Thompson SH, Cahrles GA, Craig DB. Correlation of oral disease with the Walter Reed staging scheme for HIV-1-seropositive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73:289-92.
- 53 Glick M, Muzyka BC, Salkin LM. Necrotizing ulcerative periodontitis: a marker for immune deterioration and a predictor for the diagnosis of AIDS. *J Periodontol* 1994; 65:393-7.
- 54 Bascones Martínez A. Enfermedad Periodontal Necrosante. En: Periodoncia clínica e implantología oral. Ed. Avances 2ª Ed. 2001:291-301.
- 55 Bascones A, Serrano C, Campo J. Manifestaciones de VIH en la cavidad bucal. *Med Clin (Barc)* 2003;120 (11):426-34.
- 56 Pingorg JJ, Bhat M, Roed-Petersen B. Oral changes in South Indian children with severe protein deficiency. *J Periodontol* 1967; 38:218-22.
- 57 Enwonwu CO. Epidemiological and biochemical studies of necrotizing ulcerative gingivitis and noma (crancum oris) in Nigerian children. *Arch Oral Biol* 1972; 17:1357-71.
- 58 Osuji OO. Necrotizing ulcerative gingivitis and crancum oris (noma) in Ibadan, Nigeria. *J Periodontol* 1990; 61:769-772.
- 59 The American Academy of Periodontology. Tobacco use and the periodontal patient. 1996; 67:51-6.
- 60 Selby C, Drost E, Brown D. Inhibition of neutrophil adherence and movement by acute cigarette smoke exposure. *Experim Lung Research* 1992; 18:813-27.
- 61 Wennström J, Lindhe J. Effect of hydrogen peroxide on developing plaque and gingivitis in man. *J Clin Periodont* 1979; 6:115-30.
- 62 Scully C, Laskaris G, Pindborg JJ. Oral manifestations of HIV infection and their management. I. More common lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1991; 71:158-66.
- 63 Walker CA, Gordon JM, Magnusson I. A role for antibiotics in the treatment of refractory periodontitis. *J Periodontol* 1993; 64:772-781.