

Revisión sistemática de la literatura

Relación entre la presencia de microorganismos del complejo rojo y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y síndrome de Down. Revisión sistemática y metanálisis.

Relationship between red complex microorganisms and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* isolation and Down's syndrome. Systematic review and meta-analysis.

Vanessa Jiménez-Galeano^{1,a}, Julián-Andrés Tamayo-Cardona^{2,a}, Adriana Jaramillo-Echeverry^{3,a}

1. Odontóloga, Especialista en Periodoncia.
2. Estadístico, Magíster en Logística, Profesor Pregrado y Postgrado.
3. Odontóloga, Magíster en Microbiología, Magíster en Epidemiología, Profesora Pregrado y Postgrado.

a. Institución Universitaria Colegios de Colombia UNICOC Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Vanessa Jiménez Galeano

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2878-2943>

Institución Universitaria Colegios de Colombia UNICOC Cali (Colombia).

E-mail: vanessajimenezg18@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 25 de mayo de 2021.

ACEPTADO: 08 de febrero de 2022.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si existe una relación entre la presencia de microorganismos del complejo rojo y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) en pacientes con enfermedad periodontal y Síndrome de Down (SD). **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática para buscar la relación entre la prevalencia de microorganismos del Complejo Rojo (CR), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) y SD en pacientes con enfermedad periodontal. Se ejecutó la búsqueda y selección de artículos publicados entre 2000 y 2019 por parte de dos autores de manera independiente en las bases de datos PubMed y Embase, se evaluó la calidad de los artículos con la escala Newcastle-Ottawa, se realizó el gráfico de embudo y la prueba Egger para analizar la homogeneidad y asimetría de los resultados y el cálculo del OR y sus intervalos de confianza, mediante el Forest Plot. **Resultados:** Se incluyeron 7 estudios para el análisis cualitativo, y 3 estudios de casos y controles para el metanálisis. Se evaluó la relación de microorganismos de CR y Aa en pacientes con periodontitis, con y sin SD: *P. gingivalis* OR 1,07 (IC 95% 0,56 - 2,07), *T. forsythia* OR 1,19 (IC 95% 0,38 - 3,75), *T. denticola* OR 1,07 (IC 95% 0,56 - 2,07), Aa OR 0,90 (IC 95% 0,44 - 1,84). Los estudios incluidos fueron homogéneos con pruebas de I² de 0%, a excepción de *T. forsythia* en donde se encontró heterogeneidad con I² 80%. **Conclusión:** No se encontró asociación entre la presencia de los microorganismos del complejo rojo ni Aa en pacientes con enfermedad periodontal, al comparar pacientes con y sin SD.

Palabras clave: Síndrome de Down, gingivitis, periodontitis, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

ABSTRACT

Background: Patients with Down's Syndrome (DS) are frequently diagnosed with periodontal disease (PD). However, a direct relation between both conditions hasn't been found yet and the burden in oral health of periodontal pathogens of these patients is currently unknown. **Methods:** A systematic review was performed to find out the relationship between prevalence of Red Complex (RC) microorganisms and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) and DS in patients with periodontal disease. Studies published between 2000 and 2019 were selected by two independent authors in PubMed and Embase databases, the quality of the articles was evaluated with the Newcastle-Ottawa scale, the funnel plot and the Egger test were performed to analyze the homogeneity and asymmetry of the results and the calculation of the OR and its confidence intervals, using the Forest Plot. **Results:** Seven studies were selected for qualitative analysis, and 3 case-control studies were included for meta-analysis. Prevalence of CR microorganisms and Aa was assessed in patients with periodontitis, both with and without DS: *P. gingivalis* OR 1,07 (95%CI 0,56 - 2,07), *T. forsythia* OR 1,19 (95%CI 0,38 - 3,75), *T. denticola* OR 1,07 (95%CI 0,56 - 2,07), Aa OR 0,90 (95%CI 0,44 - 1,84). Included studies were found homogeneous in the analysis that were performed, with I² tests of 0%, excluding *T. forsythia* where heterogeneity was found with I² test of 80%. **Conclusion:** An association between presence of RC microorganisms and Aa was not found in the current meta-analysis when comparing patients with periodontal disease, both with and without DS.

Key words: Down syndrome, gingivitis, periodontitis, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Jiménez-Galeano V, Tamayo-Cardona JA, Jaramillo-Echeverry A. Relación entre la presencia de microorganismos del complejo rojo y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y síndrome de Down. Revisión sistemática y metanálisis. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(3):33-40.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD), descrito inicialmente por Langdon Down en 1866, es una condición frecuente y es una de las anomalías genéticas más comunes.¹ Es causada por un trastorno cromosómico, y se caracteriza por alteraciones anatómicas como macroglosia, mal oclusiones y respiración oral,² además de anomalías en el sistema inmune como linfopenia de células T y B leve a moderada, disminución marcada de linfocitos vírgenes, proliferación deteriorada de células T, respuesta reducida a anticuerpos específicos y defectos en quimiotaxis de neutrófilos.³ Estas razones pueden dar explicación a la alta prevalencia y la severidad de la enfermedad periodontal en estos pacientes.⁴

La periodontitis es una inflamación multifactorial crónica asociada con la disbiosis de la biopelícula dental y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte dental, con una prevalencia reportada entre el 20 y 40% de pacientes adultos,⁵⁻⁷ asociado a la presencia de microorganismos principalmente del complejo rojo (*P. gingivalis*, *T. forsythia* y *T. denticola*) y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa).⁸⁻¹¹ Por su parte, la gingivitis es el proceso inflamatorio resultante de la interacción entre la biopelícula y la respuesta inflamatoria del huésped que permanece contenido en la encía, por lo cual no se extiende más allá de la línea mucogingival, preservando la integridad en la inserción de los dientes, y es reversible al reducir los niveles de placa.¹² Situaciones como la diabetes, las alteraciones autosómicas y hábitos como el tabaquismo aumentan el riesgo de aparición de la enfermedad periodontal.¹³

Teniendo en cuenta que entre los pacientes con SD se presentan características de comportamiento, anatomía y predisposición diferentes a los pacientes sistémicamente sanos, el reconocimiento de las bacterias propias en dichos pacientes podría facilitar y aumentar la eficiencia del tratamiento, controlando así la evolución de la enfermedad. Por estas razones, el objetivo de esta revisión sistemática y metanálisis es determinar la posible asociación entre la presencia de microorganismos del Complejo Rojo (CR) y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) en pacientes con SD y enfermedad periodontal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pregunta de investigación

Para evaluar la asociación entre microorganismos de CR y Aa con el síndrome de Down, se formuló la pregunta PECO (P: población, E: exposición, C: comparación, O: desenlace), de acuerdo con estos criterios:

- P: Pacientes con compromiso periodontal.
- E: Pacientes con síndrome de Down.

- C: Pacientes sin síndrome de Down.
- O: Presencia de microorganismos de CR y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en microbiota periodontal.

La pregunta que guió esta investigación fue ¿Cuál es la relación entre la presencia de microorganismos de CR y *A. actinomycetemcomitans* en microbiota periodontal de los pacientes con compromiso periodontal que tienen o no antecedente de SD?

Estrategia de búsqueda y fuente de información

La búsqueda de referencias fue realizada por dos revisores independientes en las bases de datos PubMed y Embase de artículos publicados entre 2000 y 2019 con la siguiente estrategia:

- Embase: Emtree en títulos y palabras clave: #1 (*biofilm OR microflora OR 'bacterial colonization'*) AND *'Down syndrome'* AND *'mouth cavity'*; #2 *gingivitis* AND *'Down syndrome'*; #3 *'periodontal disease'* AND *'Down syndrome'*
- PubMed: (((((((((((("red complex" OR "red complex bacteria" OR "red complex bacterium" OR "red complex consortium" OR "red complex microorganisms" OR "red complex organisms" OR "red complex pathogens" OR "red complex periodontal" OR "red complex periodontal pathogens" OR "red complex periodontopathogens"))))))) OR *tannerella forsythensis*) OR *tannerella forsythia*) OR *tannerella forsythia*) OR *treponema denticola*) OR *porphyromonas gingivalis*) OR *porphyromonas bacteroides gingivalis*) OR *aggregatibacter actinobacillus actinomycetemcomitans*) AND (*'down syndrome'*) OR *'trisomy'*) AND (*chronic periodontitis* OR *aggressive periodontitis* OR *periodontal disease*).

Criterios de inclusión y exclusión

Se consideraron elegibles para la inclusión artículos de texto completo escritos en inglés, de tipo casos y controles o transversales, sobre biopelícula oral de población con SD que se centraran en detección microbiana de microorganismos del CR y Aa, comparándola con pacientes sin SD.

La población objetivo incluyó pacientes enfermos periodontales con y sin SD. La población con compromiso periodontal agrupaba gingivitis, periodontitis juvenil, periodontitis del adulto y periodontitis de inicio temprano. El método de detección microbiana se consideró con métodos moleculares (PCR –*polymerase chain reaction*–) y cultivo en muestras subgingivales.

Los estudios se excluyeron de acuerdo con los siguientes criterios: artículos sin reporte diferencial de microorganismos, reporte de densidad de microorganismos sin frecuencia o prevalencia, historia o presencia de otras infecciones, artículos que no espe-

cifican el método de recolección de la muestra. Ningún grupo de edad fue criterio de exclusión ya que se conoce la aparición de la enfermedad periodontal desde edades tempranas en pacientes con SD. También se excluyeron revisiones sistemáticas, tesis, resúmenes de congresos y reportes de caso. Las medidas de resultados incluidas fueron: presencia/ausencia de microorganismos *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *T. denticola* y *A. actinomycetemcomitans* en pacientes con enfermedad periodontal con y sin SD.

Extracción de datos

Dos revisores de manera independiente evaluaron el título y resumen de todas las referencias potencialmente elegibles de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Se discutieron las razones para la inclusión o el rechazo de cada artículo. Se revisó el texto completo de los artículos y se justificaron las razones de la exclusión.

Los datos extraídos para la base de datos incluyeron: autor, año, edad media, número pacientes con SD, número de pacientes sin SD, número de pacientes con compromiso periodontal con SD, número de pacientes sin compromiso periodontal con SD, número de pacientes con compromiso periodontal sin SD, número de pacientes sin compromiso periodontal sin SD, método de recolección de la muestra, presencia de *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *T. denticola* y *A. actinomycetemcomitans*.

Los parámetros como sangrado, profundidad al sondaje ≥ 4 mm, la movilidad y el índice de placa fueron tenidos en cuenta para diagnosticar el estado periodontal de los pacientes.

Evaluación de riesgo de sesgo

Por medio de la escala Newcastle-Ottawa¹⁴ la cual evalúa los estudios de acuerdo a su diseño, contenido y facilidad para la interpretación de sus resultados se evaluó la calidad metodológica, así como el posible riesgo de sesgo. Se clasificó cada estudio en “alto”, “moderado” y “bajo” riesgo de sesgo y “alta”, “intermedia” y “baja” calidad.

Análisis de los datos

Los principales hallazgos se resumen en el análisis cualitativo. Se realizó un metanálisis para determinar la asociación entre enfermedad periodontal y síndrome de Down. Se siguió un modelo de efectos fijos para el que se utilizó el método inverso de la varianza de Cohen. Para valorar el sesgo de publicación, se utilizó el gráfico de embudo para su validación visual y la prueba Egger como prueba formal, donde se analizó la homogeneidad y asimetría de los resultados de los estudios. Se usó como medida de asociación el *Odds Ratio* (OR). Los resultados de cada estudio individual, junto con los estimadores calculados y sus intervalos

de confianza, se realizaron a partir del gráfico *Forest Plot*. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con un error alfa de 5% ($p < 0,05$). Se incluyeron aquellos estudios que proporcionaban datos del tamaño de la muestra y de las medidas de las variables de respuesta de los grupos del estudio. El análisis de los datos se realizó a partir del programa estadístico R.

RESULTADOS

La búsqueda sistemática de evidencia científica en bases de datos arrojó 60 resultados al descartar los duplicados. De estos, el título y resumen fueron analizados y finalmente se excluyeron 49 estudios. Se evaluaron once artículos en texto completo, de los cuales cuatro se excluyeron por criterios de inclusión y exclusión. Los siete artículos resultantes se incluyeron para el análisis cualitativo, y tres de estos clasificaron para el análisis cuantitativo ya que los cuatro restantes no utilizaron un grupo control (Figura 1, Tabla 1).

De los siete estudios, cuatro eran casos y controles¹⁵⁻¹⁸ y tres transversales.¹⁹⁻²¹ La Tabla 1 enumera los estudios incluidos. En 2 estudios se compararon pacientes con SD y pacientes sanos, dos estudios compararon SD con otro tipo de retraso mental y tres estudios se realizaron sin grupo control incluyendo únicamente pacientes con SD. Cinco estudios usaron PCR simple,^{15,16,18,19,21} un estudio usó PCR y cultivo²⁰ y un estudio usó cultivo, coloración de Gram, fermentación de glucosa, producción de indol a partir de triptófano, actividad de tripsina y producción de catalasa¹⁷ para la detección de *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *T. denticola* y Aa. Los estudios incluidos en el análisis utilizaron diferentes grupos de edad de los participantes para presentar los resultados. El tamaño de la muestra de los estudios osciló entre 28 y 120 participantes, recogiendo de esta manera un total de 451 pacientes entre los 6 y 43 años.

Al evaluar la prevalencia de periodontopatógenos entre el grupo intervención y grupo control en los estudios de casos y controles, se encontró mayor presencia de microorganismos del CR y Aa en tres de los cuatro estudios, encontrándose diferencia estadísticamente significativa solo en el estudio de Amano *et al*¹⁵ en el grupo de edad entre los 5-7 años. En el estudio de Reulad *et al*¹⁷ se encontró mayor prevalencia de enfermedad periodontal en pacientes con SD, la cual fue de 70-90% en comparación con el grupo control.

Se ha realizado el metanálisis con aquellos estudios que han incluido grupo control dentro de la investigación, excluyendo por lo tanto los estudios de Amano *et al*. 2000, Hanookay *et al*, Gaetti *et al* y Martinez *et al*.^{15,19-21}

En la Figura 2 se presenta el gráfico de embudo para los microorganismos evaluados en este estudio, se observa una distribución simétrica al interior del embudo y la prueba Egger's lo confir-

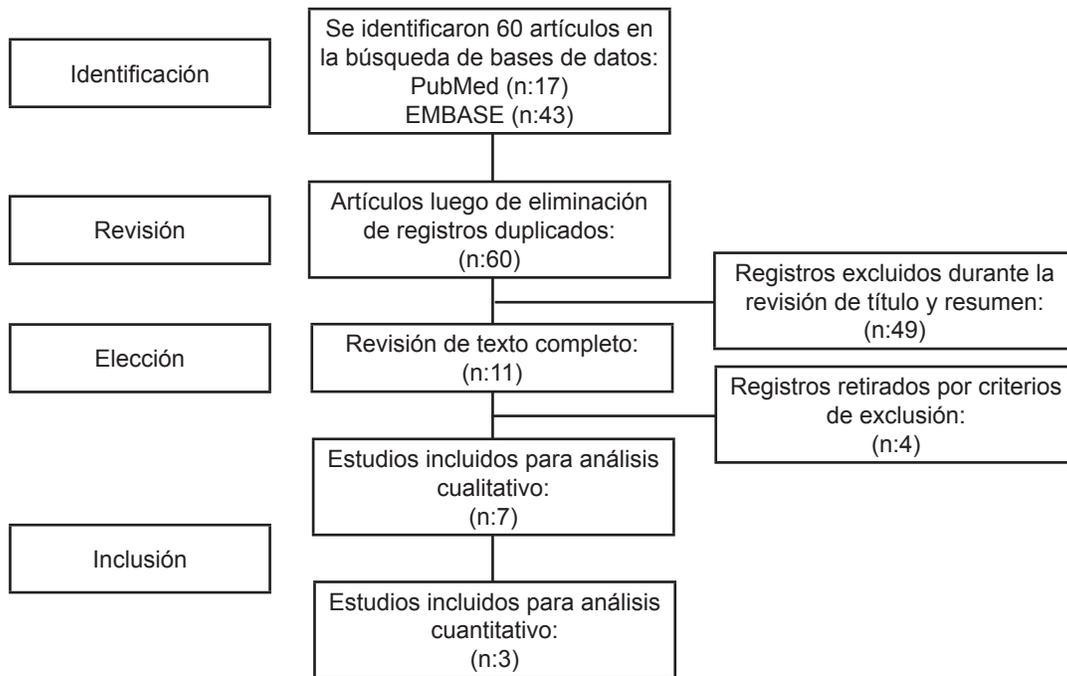


Figura 1. Revisión de los artículos.

ma, lo que sugiere poco riesgo de sesgo de publicación para los microorganismos de *P. gingivalis* (Egger's $t=0,0788$, $p=0,9421$), Aa (Egger's $t=-0,999$, $p=0,4227$), microorganismo *T. forsythia* (Egger's $t=0,3576$, $p=0,7813$) y *T. denticola* (Egger's $t=0,0788$, $p=0,9421$).

La Figura 3 incluye las gráficas de *Forest Plot* que informa de los tamaños del efecto del metanálisis y permite establecer la posible existencia de una relación entre la presencia del microorganismo y el SD. En el análisis de los datos del metanálisis, se observa que no existe una asociación significativa entre ninguno de los microorganismos en pacientes con compromiso periodontal y SD. Además, se evidencia la no existencia de heterogeneidad en los estudios ($p>0,05$) entre la mayoría de los microorganismos evaluados, a excepción de *T. forsythia*, donde se encuentra una heterogeneidad significativa ($p=0,02$).

DISCUSIÓN

No se encontró asociación entre el SD y la presencia de microorganismos del CR y Aa. En esta investigación no se logró encontrar una asociación entre los microorganismos del CR, Aa y el SD. Sin embargo, en algunos de los estudios^{15,21} se encontró una prevalencia mayor no significativa de los microorganismos del CR (*T. forsythia*, *P. gingivalis* y *T. denticola*) en los pacientes con SD. Al comparar los resultados de nuestro estudio con la

revisión sistemática y metanálisis de Scalioni *et al*¹³ que tenía como objetivo encontrar una posible asociación entre SD y enfermedad periodontal, los resultados son concordantes al no encontrar asociación.

Los parámetros como sangrado, profundidad al sondaje ≥ 4 mm, movilidad e índice de placa fueron tenidos en cuenta para diagnosticar el estado periodontal de los pacientes. Cabe resaltar que, aunque algunos estudios^{18,22} usaron el índice de placa para establecer diagnóstico, este solo se considera indicador de efectividad en hábitos de higiene oral y puede corresponder a una posible causa de riesgo de sesgo dentro de esta investigación. La evidencia científica disponible sólo abarcó casos y controles y estudios transversales, se requieren estudios con diseños experimentales, mayores tamaños muestrales y mejores criterios diagnósticos para aumentar el nivel de evidencia. Por último, y no menos importante, la falta de reporte adecuado de la prevalencia de los microorganismos en las muestras de los pacientes causó la exclusión significativa de estudios para esta revisión. Al evaluar el gráfico de embudo en esta revisión sistemática y metanálisis se observó simetría en el gráfico lo que indica que hay un bajo riesgo de sesgo de publicación.

Se decidió no limitar la edad de inclusión de los pacientes en los estudios participantes, teniendo en cuenta la semejanza en la microbiota periodontal entre niños y adultos y la posible dis-

Tabla 1. Análisis cualitativo de los artículos seleccionados

Estudio	Tipo de estudio	SD (n / Edad)	No SD (n / Edad)	Método de detección	Microorganismos evaluados	Resultados prevalencia de microorganismos
Amano (2000), Japón	Casos y controles	n 60/7,5 ± 3,43 años	n 60/7.5 ± 3,48 años	PCR	<i>T. forsythia</i> , <i>T. denticola</i> , <i>P. gingivalis</i> , Aa, <i>B. forsythus</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>P. nigrescens</i> , <i>C. ochracea</i> , <i>C. sputigena</i> , <i>C. rectus</i> , <i>E. corrodens</i>	No diferencias en estado periodontal. Mayor prevalencia desde edades tempranas de <i>B. forsythus</i> , <i>T. denticola</i> , <i>P. nigrescens</i> , y <i>C. rectus</i> en grupo intervención (p <0,01 o 0,05)
Amano (2001), Japón	Casos y controles	n 67/25,4 ± 4,88 años	n 41/27 ± 5,05 años	PCR	<i>T. denticola</i> , <i>P. gingivalis</i> , Aa, <i>B. forsythus</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>P. nigrescens</i> , <i>C. ochracea</i> , <i>C. sputigena</i> , <i>C. rectus</i> , <i>E. corrodens</i>	Mayor prevalencia de <i>P. gingivalis</i> , <i>B. forsythus</i> y <i>P. intermedia</i> en grupo intervención con periodontitis
Gaetti (2013), Brasil	Transversal	n 67/14,51 ± 6,97 años	N/R	PCR Cultivo	Aa	Sanos: 11,1% (cultivo) y 22,2% (PCR) Periodontitis agresiva: 100% Periodontitis crónica: 50% (cultivo) y 75% (PCR)
Hanookai (2000), Estados Unidos	Transversal	n 19/23,68 ± 7,52 años	N/R	PCR Cultivo	<i>P. gingivalis</i> , Aa, <i>B. forsythus</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>Fusobacterium sp.</i> , <i>Eubacterium sp.</i> , <i>Campylobacter sp.</i> , <i>Capnocytophaga sp.</i> , <i>Pr. Micros</i> , <i>E. corrodens</i> , <i>Streptococcus sp.</i> , <i>S. β-hemolítico</i> , <i>Actinomyces sp.</i> BGN entéricos	<i>P. intermedia</i> , <i>B. forsythus</i> y <i>Capnocytophaga</i> en bolsas periodontales profundas (5-8mm) (p=0,02)
Martinez-Martinez (2013), México	Transversal	n 75/23,22 ± 6,34 años	N/R	PCR	<i>T. forsythia</i> , <i>T. denticola</i> , <i>P. gingivalis</i> , Aa	<i>T. forsythia</i> con y sin periodontitis (95.5 y 63.3%), <i>T. denticola</i> (88.8 y 50%) y <i>P. gingivalis</i> (53.3 y 25%). Diferencia con periodontitis p<0,05
Reuland-Bosma (2001), Holanda	Casos y controles	n 19 / 23,68 ± 7,52 años	n 17/43 años	Cultivo, gram, fermentación de glucosa, indol, tripsina, catalasa	<i>P. gingivalis</i> , Aa, <i>B. forsythus</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>C. rectus</i> , <i>P. micros</i>	<i>P. gingivalis</i> mayor en el grupo intervención
Yamazaki-Hubota (2010), Japón	Casos y controles	n 14/12,7 años	n 14/12,2 años	PCR	<i>P. gingivalis</i> , Aa, <i>T. denticola</i> , <i>C. rectus</i>	<i>C. Rectus</i> mayor en el grupo intervención (p<0,05)

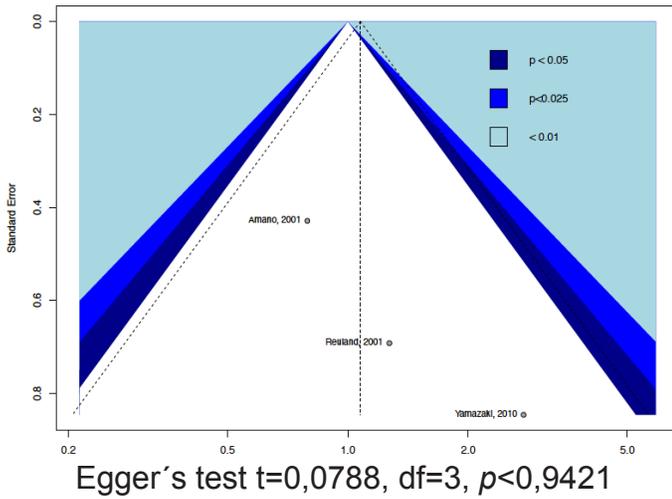
SD: Síndrome de Down. N/R: No reporta. Aa: *A. actinomycetemcomitans*. BGN: bacilos gram negativos. PCR: *polymerase chain reaction*.

minución en el tamaño de muestra al excluir grupos etarios. Se sabe que en adultos la enfermedad se comporta de manera más severa y entre las características clínicas están la presencia de bolsas profundas, gingivitis necrotizante, pérdida ósea vertical, supuración, movilidad dentaria y pérdida frecuente de dientes.⁹ En los niños se tiene como patrón clínico el inicio de la enfermedad de manera temprana y generalizada,⁹ destrucción periodontal de dientes deciduos y permanentes, aparición temprana de sangrado gingival e inflamación.²³ Los estudios realizados con pacientes niños fueron Yamazaki *et al.* y Amano *et al.*,^{15,18} con pacientes

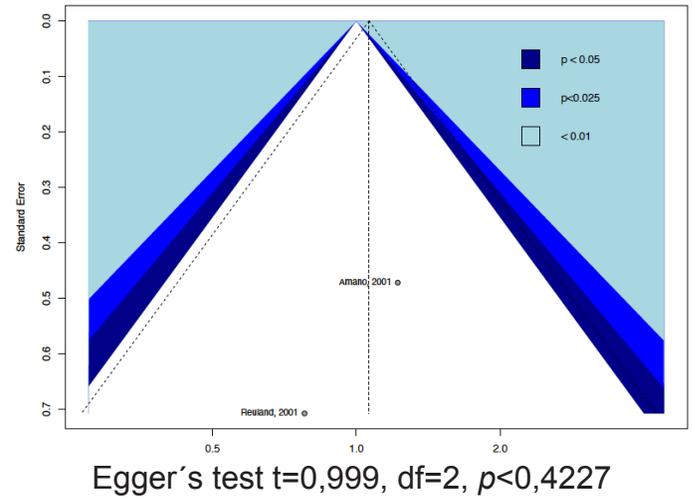
adultos Amano *et al.* 16, niños y adultos Gaetti *et al.*¹⁹ y los artículos que incluyeron adolescentes y adultos fueron Reuland *et al.*, Hanookai *et al.* y Martinez *et al.*^{17,20,21}

En este estudio dentro del análisis cuantitativo no se encontró relación entre los microorganismos del CR y Aa con el SD. Sin embargo, al revisar parámetros adicionales tales como los niveles de matriz metaloproteínasa 2 y 8¹⁶ evaluados en el estudio de Yamazaki *et al.*,¹⁸ teniendo en cuenta que estos son mediadores de degradación y remodelado de la matriz extracelular y adicional-

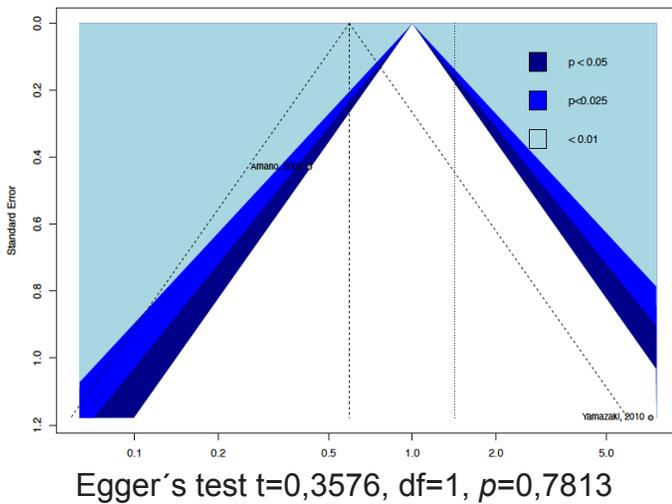
A. *P. gingivalis*



B. *A. actinomycetemcomitans*



B. *T. forsythia*



B. *T. denticola*

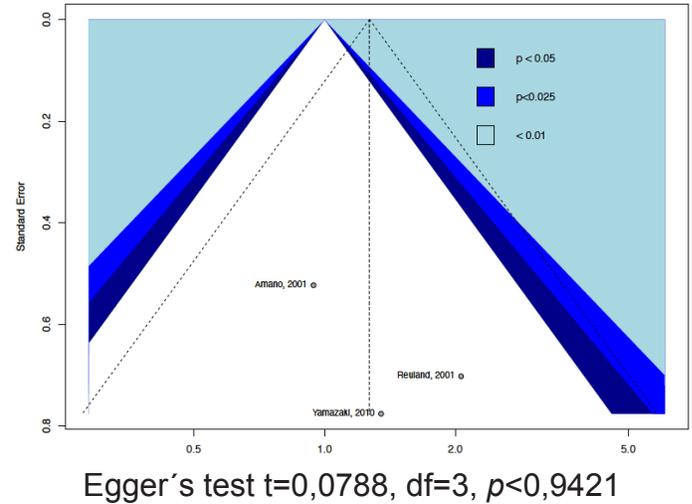


Figura 2. Gráficas de embudo. Análisis por cada uno de los microorganismos evaluados, de los estudios con pacientes con y sin síndrome de Down.

mente están relacionados directamente con el curso y progresión de la enfermedad periodontal, es importante mencionar que en los pacientes con SD se registraron niveles elevados de estos y la diferencia con el grupo control fue estadísticamente significativa, lo cual se pudiera relacionar con la destrucción periodontal severa y acelerada en estos pacientes.

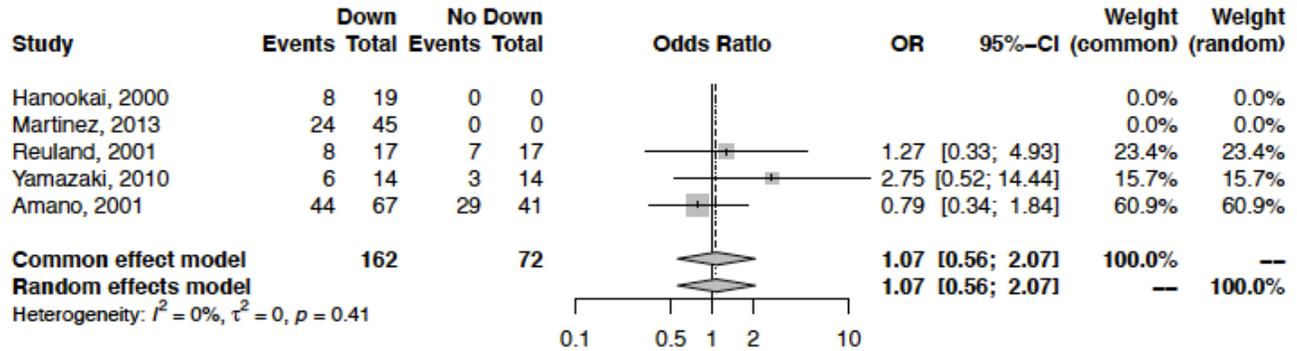
CONCLUSIÓN

No se encontró asociación entre la presencia de los microorganismos del complejo rojo ni Aa en pacientes con enfermedad periodontal, al comparar pacientes con y sin SD.

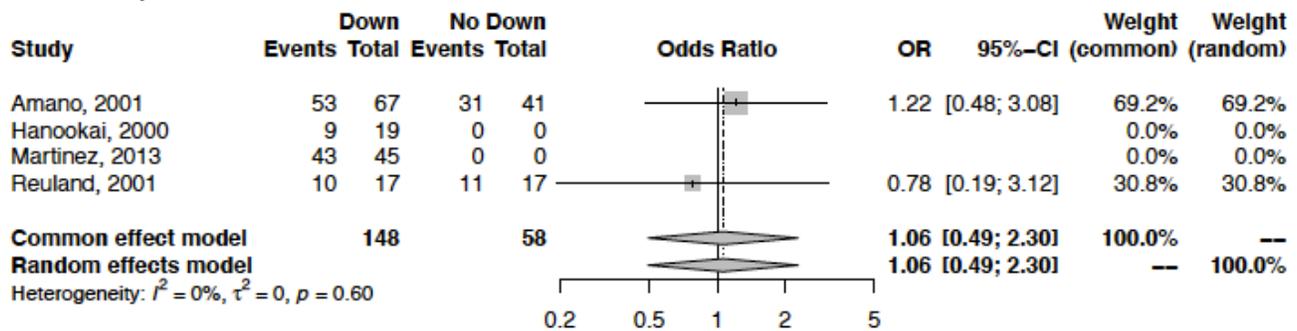
REFERENCIAS

1. Demicheri R, Batlle A. La enfermedad periodontal asociada al paciente con Síndrome de Down. Odontostomatología.

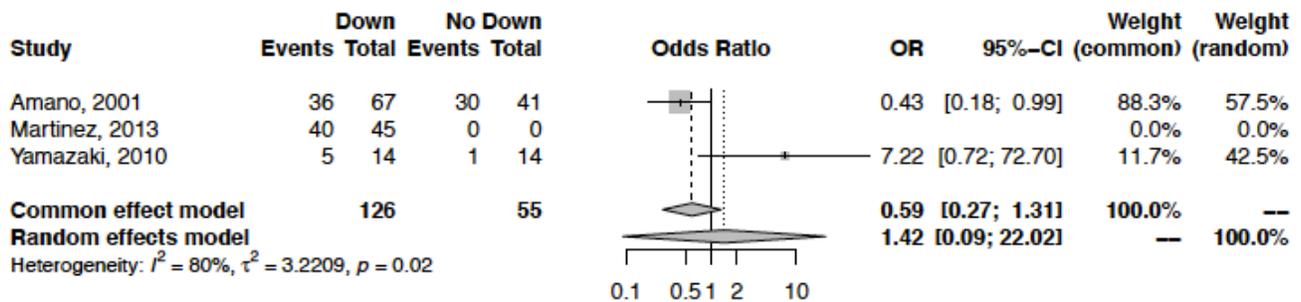
A. *P. gingivalis*



B. *A. actinomycetemcomitans*



B. *T. forsythia*



B. *T. denticola*

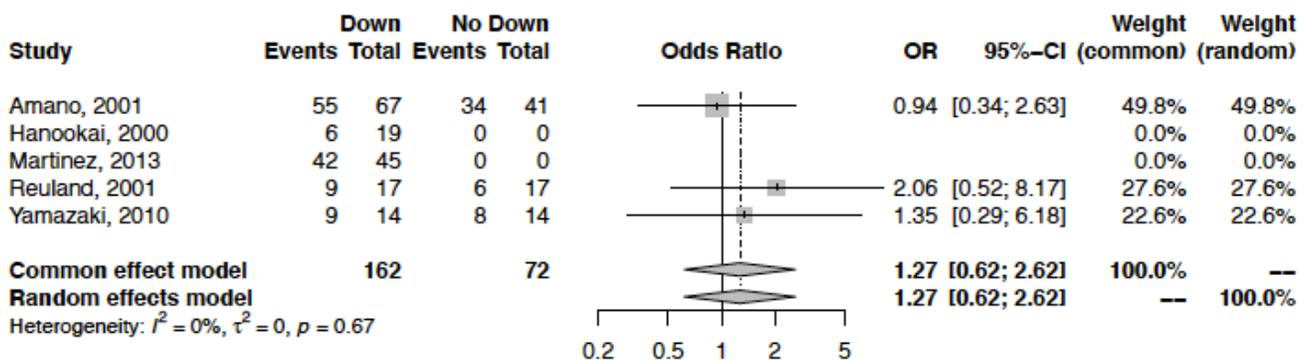


Figura 3. Forest plot para análisis de asociación entre los microorganismos evaluados y SD.

- 2011;13(18):4-15.
2. Morgan J. Why is periodontal disease more prevalent and more severe in people with Down syndrome? *Spec Care Dentist*. 2007;27(5):196-201. DOI: 10.1111/j.1754-4505.2007.tb00346.x
 3. Ram G, Chinen J. Infections and Immunodeficiency in Down Syndrome. Vol 164. Wiley-Blackwell; 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x
 4. Ferreira R, Michel RC, Gregghi SLA, *et al*. Prevention and Periodontal Treatment in Down Syndrome Patients: A Systematic Review. Trackman PC, ed. PLOS ONE. 2016;11(6):e0158339. DOI: 10.1371/journal.pone.0158339
 5. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, *et al*. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89:S173-S182. DOI: 10.1002/JPER.17-0721
 6. Eke PI, Borgnakke WS, Genco RJ. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol* 2000. 2020;82(1):257-267. DOI: 10.1111/prd.12323
 7. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci*. 2017;11(2):72-80.
 8. Chigasaki O, Takeuchi Y, Aoki A, *et al*. A cross-sectional study on the periodontal status and prevalence of red complex periodontal pathogens in a Japanese population. *J Oral Sci*. 2018;60(2):293-303. DOI: 10.2334/josnusd.17-0223
 9. Faria C, Ribeiro F, Evangelista D, Lopes K, Ribeiro L, Almeida R. Salivary periodontopathic bacteria in children and adolescents with Down syndrome. *ncbi.nlm.nih.gov*. 2016;11:10. DOI: 10.1371/journal.pone.0162988
 10. Haririan H, Andrukhov O, Bertl K, *et al*. Microbial Analysis of Subgingival Plaque Samples Compared to That of Whole Saliva in Patients With Periodontitis. *J Periodontol*. 2014;85(6):819-828. DOI: 10.1902/jop.2013.130306
 11. Takeuchi Y, Umeda M, Ishizuka M, Huang Y, Ishikawa I. Prevalence of Periodontopathic Bacteria in Aggressive Periodontitis Patients in a Japanese Population. *J Periodontol*. 2003;74(10):1460-1469. DOI: 10.1902/jop.2003.74.10.1460
 12. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, *et al*. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89:S74-S84. DOI: 10.1002/JPER.17-0719
 13. Scalioni FAR, Carrada CF, Martins CC, Ribeiro RA, Paiva SM. Periodontal Disease in Patients with Down Syndrome: A Systematic Review. Vol 149. American Dental Association; 2018. DOI: 10.1016/j.adaj.2018.03.010
 14. Wells G, Shea B, Robertson J, *et al*. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analysis.
 15. Amano A, Kishima T, Kimura S, *et al*. Periodontopathic Bacteria in Children With Down Syndrome. *J Periodontol*. 2000;71(2):249-255.
 16. Amano A, Kishima T, Akiyama S, Nakagawa I, Hamada S, Morisaki I. Relationship of Periodontopathic Bacteria With Early-Onset Periodontitis in Down's Syndrome. *J Periodontol*. 2001;72(3):368-373. DOI: 10.1902/jop.2001.72.3.368
 17. Reuland-Bosma W, Van Der Reijden WA, Van Winkelhoff AJ. Absence of a specific subgingival microflora in adults with Down's syndrome. *J Clin Periodontol*. 2001;28(11):1004-1009. DOI: 10.1111/j.1600-051x.2001.281103.x
 18. Yamazaki-Kubota T, Miyamoto M, Sano Y, *et al*. Analysis of matrix metalloproteinase (MMP-8 and MMP-2) activity in gingival crevicular fluid from children with Down's syndrome. *J Periodontol Res*. 2010;45(2):170-176. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2009.01214.x
 19. Gaetti E, Júnior JD *et al*. Distribution of Serotype-Specific Genotypes of *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* in Brazilian Patients with Down Syndrome with Different Periodontal Conditions Distribución de Los Serotipos Genotipos Especificos de *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*. 2013; 7:107-112.
 20. Hanookai D, Nowzari H, Contreras A, Morrison JL, Slots J. Herpesviruses and Periodontopathic Bacteria in Trisomy 21 Periodontitis. *J Periodontol*. 2000;71(3):376-384. DOI: 10.1902/jop.2000.71.3.376
 21. Martinez-Martinez RE, Loyola-Rodriguez JP, Bonilla-Garro SE, *et al*. Characterization of periodontal biofilm in down syndrome patients: A comparative study. *J Clin Pediatr Dent*. 2013;37(3):289-296. DOI: 10.17796/jcpd.37.3.d70710016518p58n
 22. Sakellari D, Arapostathis KN, Konstantinidis A. Periodontal conditions and subgingival microflora in Down syndrome patients. A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2005;32(6):684-690.
 23. Yoshihara T, Morinushi T, Kinjyo S, Yamasaki Y. Effect of periodic preventive care on the progression of periodontal disease in young adults with Down's syndrome. *J Clin Periodontol*. 2005;32(6):556-560. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00712.x