



UNIVERSIDAD
Finis Terrae

UNIVERSIDAD FINIS TERRAE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA

**MODULACIÓN DEL HOSPEDERO,
REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA**

ANDRÉS DURÁN ÁLVAREZ
ALEJANDRO MELLA CREIXELL

Revisión de la literatura presentada a la Facultad de Odontología de la
Universidad Finis Terrae, para optar al grado de Licenciado en Odontología.
Título profesional: Cirujano dentista.

Profesor Guía: Dr. Hugo Buitano Fernández.

Santiago, Chile

2018

AGRADECIMIENTOS

Andrés:

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a todas las personas que contribuyeron de alguna u otra forma en la realización de este trabajo y que me han acompañado a lo largo de la carrera, especialmente a mis papás, hermanos a toda mi familia y amigos.

Queremos agradecer especialmente a nuestro docente guía, el Dr. Hugo Buitano, por toda la ayuda entregada, su apoyo y disposición para lograr este proyecto.

INDICE

ÍNDICE DE TABLAS.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vi
RESUMEN	vii
INTRODUCCIÓN.....	¡Error! Marcador no definido.
OBJETIVOS.....	3
A) OBJETIVO GENERAL.....	3
B) OBJETIVO ESPECÍFICO.....	3
MATERIAL Y MÉTODO.....	4
MARCO TEÓRICO.....	7
DISCUSIÓN.....	52
CONCLUSIONES.....	56
BIBLIOGRAFÍA.....	58

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I.

Diferencias clínicas en la gingivitis.....9

Tabla II.

Clasificación de AINEs según selectividad por COX.....46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.

Modelo clásico de patogénesis de la periodontitis de Page & Kornman.....17

Figura 1.

Patogénesis de la Periodontitis Humana. Modelo de Chappel.....18

RESUMEN

La enfermedad periodontal es una patología cuya etiología es el biofilm bacteriano maduro, dominado por especies Gram (-) anaerobias. A raíz de las interacciones del hospedero con este biofilm, se desencadena una respuesta inmunoinflamatoria como mecanismo de defensa; paradójicamente es esta respuesta la que en gran medida causa el daño, muchas veces irreversible, de los tejidos periodontales, por medio de diversos mediadores proinflamatorios.

En la actualidad, el objetivo principal del tratamiento para la enfermedad periodontal apunta en atacar y desorganizar el biofilm tanto supragingival como subgingival, principalmente a través de la terapia periodontal no quirúrgica, siendo esta la primera línea de tratamiento, además de generar cambios ecológicos en el ambiente subgingival que impida el desarrollo de microorganismos periodontopatógenos.

Existe un grupo de individuos en donde las enfermedades periodontales desencadenan una respuesta inmunoinflamatoria de mucha mayor intensidad y agresividad frente al acumulo de biofilm, lo cual genera un mayor daño y destrucción a los tejidos periodontales; esto va en contraposición a ciertas personas que frente a una cantidad similar de biofilm no cursan con una respuesta de tal magnitud.

En aquellas poblaciones en donde la respuesta inmune se ve exacerbada, si bien el enfoque terapéutico continúa estando centrado en el control de la biopelícula, existe la posibilidad de modular dicha respuesta, con el objetivo de regular los mecanismos inmunoinflamatorios asociados al mayor daño y destrucción del periodonto. Dentro de los tratamientos disponibles para modular la respuesta del hospedero en la periodontitis se encuentra el uso de agentes farmacológicos como

la doxiciclina, la cual es capaz de inhibir enzimas relacionadas con la destrucción periodontal, como lo son las metaloproteinasas.

Actualmente los estudios y disponibilidad de tratamientos enfocados en la modulación del hospedero son escasos, por lo cual el análisis de la literatura disponible se hace importante para seguir avanzando en la investigación de las diferentes terapias y mecanismos relacionados con la respuesta inmunoinflamatoria.

Debido a lo anteriormente mencionado, el propósito de esta revisión bibliográfica es buscar, identificar, analizar y describir los mecanismos por los cuales las diferentes gamas de fármacos ayudarían en el tratamiento de la enfermedad periodontal modificando la respuesta inmune del hospedero.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una patología de naturaleza inmunoinflamatoria causada por un biofilm bacteriano maduro dominado por bacterias Gram negativas. ⁽¹⁾ Este biofilm corresponde a un conglomerado bacteriano que actúa como la principal entidad etiológica de la enfermedad periodontal. ^(2, 3)

Las teorías sobre la patogénesis de la enfermedad periodontal han evolucionado desde una enfermedad asociada sólo a bacterias específicas ^(4, 5) hasta las más recientes hipótesis que dan una gran importancia a la respuesta inmune del hospedero frente al acumulo de placa bacteriana, donde la patogenia y características clínicas de la enfermedad sería el resultado de la interacción entre el complejo bacteriano y la respuesta propia del hospedero. ⁽⁶⁾

Para tratar de manera exitosa la enfermedad periodontal es esencial proporcionar una correcta terapia mecánica con para desintegrar y desorganizar el biofilm, ⁽⁷⁾ teniendo en cuenta que es el agente causal de la enfermedad periodontal. ⁽²⁾

Sin embargo, existen otro tipo de alternativas terapéuticas, como lo son: el tratamiento periodontal quirúrgico ⁽⁸⁾ o el abordaje farmacológico, donde este último se reserva para casos en que la terapia mecánica no es suficiente debido a la severidad de la enfermedad o a la susceptibilidad de algunos huéspedes que no responden al tratamiento tradicional, empleándose, por ejemplo: tetraciclinas en dosis subantibiótica. ^(9, 10)

La modulación del hospedero es un concepto que ha sido incorporado recientemente a la práctica odontológica, el cual se define como la modificación o modulación de los aspectos destructivos de la respuesta inflamatoria que se generan sobre los tejidos periodontales, como consecuencia del acumulo de biofilm subgingival. ⁽¹¹⁾ La población objetivo a la que apunta este tratamiento es para pacientes con enfermedades sistémicas que comprometan el sistema inmune

del hospedero como diabéticos, VIH positivos o pacientes en quienes la terapia mecánica no haya sido eficaz. ⁽¹¹⁾

Poder conocer e identificar los procesos fisiopatológicos que relacionen la modulación del hospedero como parte del tratamiento de la enfermedad periodontal a través del uso de agentes farmacológicos, sería de gran ayuda para la investigación de nuevos enfoques en el tratamiento de la enfermedad, orientando a una mejor toma de decisiones tanto al odontólogo general y especialistas.

Debido a lo anteriormente mencionado, el propósito de esta revisión bibliográfica es identificar, analizar y describir los mecanismos por los cuales las diferentes gamas de fármacos ayudarían en el tratamiento de la enfermedad periodontal modificando la respuesta inmune del hospedero.

OBJETIVOS

A) OBJETIVO GENERAL:

Analizar, identificar e interpretar el cuerpo de conocimientos disponibles sobre la modulación del hospedero en periodoncia con el uso de fármacos.

B) OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Resumir información sobre el uso de fármacos en la modulación del hospedero en periodoncia.
2. Describir los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad periodontal que son susceptibles de ser modificados por agentes farmacológicos.
3. Ampliar enfoques de tratamientos actuales de la enfermedad periodontal mediante esta revisión bibliográfica.
4. Identificar los aspectos relevantes conocidos, los desconocidos y los controvertidos respecto al uso de fármacos para modular la respuesta del hospedero en periodoncia

MATERIAL Y MÉTODO

El diseño del estudio corresponde a una revisión narrativa de la literatura.

Para la obtención de la *población y muestra* se utilizó el modelo P.I.C.O.T. para la identificación de la población.

P	Individuos con periodontitis
I	Modulación del hospedero en pacientes con periodontitis
C	Tratamiento convencional mecánico versus tratamiento convencional más coadyuvante
O	Mejoría en la enfermedad periodontal
T	-

Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Elegibilidad:

En relación a los Pacientes	Individuos con periodontitis
En relación a la Intervención	Intervenciones terapéuticas en relación a la modulación del hospedero
En relación a la Comparación	Intervenciones en pacientes con tratamiento mecánico convencional y con tratamiento convencional más coadyuvante
En relación a los Resultados	Índices periodontales
En relación al diseño de Investigación	Revisión sistemática de la literatura

Criterios de Exclusión: Pacientes con gingivitis

Técnicas de recolección de datos:

Para la obtención de datos de la presente Revisión bibliográfica se indagará la base de datos de Medline (a través de Pubmed). Se realizará la búsqueda con términos MeSH, desde el año 2012 hasta el presente y en idiomas inglés y español.

A continuación, se detallan los términos MeSH a utilizar y la estrategia de búsqueda en Pubmed usando el modelo P.I.C.O.T.:

	Término natural	MeSH
P	Periodontitis Enfermedad periodontal	Periodontitis Periodontal disease
I	Factores de riesgo Etiología Causalidad Inflamación Mediadores inflamatorios Doxiciclina Tetraciclinas Prostaglandinas AINEs	Risk factors Etiology Causality Inflammation Inflammation mediators Doxycycline Tetracycline Prostaglandins NSAIDs
C	Tratamiento periodontal	Periodontal index/instrumentation
O	Índice periodontal	Periodontal index
T	-	-

MEDLINE

((((((((((("Periodontitis"[Mesh] OR "Periodontal Diseases"[Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh]) OR "etiology"[Subheading]) OR "Causality"[Mesh]) OR "Inflammation"[Mesh]) OR "Inflammation Mediators"[Mesh]) OR "Doxycycline"[Mesh]) OR "Tetracycline"[Mesh]) OR "Prostaglandins"[Mesh]) OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh]) AND "Periodontal Index/instrumentation"[Mesh]) OR "Periodontal Index"[Mesh] AND (Review[ptyp] AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]))

Base de datos	Fecha	Resultados	Resultados después de remover duplicados
Medline-Pubmed	Marzo 2018	65	
TOTAL			65

MARCO TEORICO

I. ENFERMEDAD PERIODONTAL

I. 1.- Definición

Las enfermedades periodontales constituyen una condición inflamatoria asociadas a la formación y persistencia del biofilm subgingival bacteriano en la superficie dentaria, de etiología multifactorial y de alta prevalencia a nivel mundial. ^(1,12)

La exposición de los tejidos al biofilm da como resultado una lesión tisular que se manifiesta con los signos clásicos de la inflamación, denominada “gingivitis”, la cual cursa con alteraciones del color, forma, consistencia del tejido gingival, además de existir una mayor tendencia al sangrado, pero sin que exista una pérdida del nivel de inserción clínico. ⁽¹³⁾ Por otro lado, los signos de la periodontitis comprenden la pérdida de hueso alveolar, inflamación gingival, sangrado al sondaje y pérdida de inserción asociada a la presencia de un saco periodontal. ⁽¹⁴⁾; este último es el signo patognomónico de la periodontitis, definiéndose como como la profundización patológica del surco periodontal, dada por la pérdida ósea y de inserción. ⁽¹⁵⁾

I.1.1.- Gingivitis

La gingivitis corresponde a una inflamación reversible que se encuentra confinada al periodonto de protección ⁽¹⁴⁾ no afectando de ningún modo a la inserción ni al resto del periodonto, a diferencia de lo ocurrido en la periodontitis. ⁽¹⁴⁾

Es importante destacar que la gingivitis se produce por acúmulo y maduración de la biopelícula bacteriana a nivel del margen gingival, la cual no necesariamente debe estar presente en grandes cantidades para exacerbar la severidad de la lesión. ⁽¹⁶⁾ Existen factores locales o sistémicos que pueden modificar la respuesta inmunoinflamatoria del hospedero, creando una respuesta más exagerada ante

acúmulos pequeños de biofilm, lo que explicaría los casos en que la placa no es ni cualitativa ni cuantitativamente muy importante, pero donde de igual forma se genera una gran respuesta inflamatoria a nivel gingival. ⁽¹⁷⁾

I.1.1.1.- Características clínicas

Las características clínicas de la gingivitis pueden identificarse durante el examen clínico intraoral. ⁽¹⁴⁾ Para lograr este propósito, es necesario conocer las características anatómicas en salud de tejidos periodontales. ⁽¹⁸⁾ En presencia de salud periodontal, la encía se encontrará unida al diente mediante el Epitelio de Unión, ubicado sobre la unión amelocementaria. ⁽¹⁸⁾ Hacia coronal de este epitelio se encontrará un surco fisiológico cuya profundidad desde un punto de vista clínico fluctúa entre los de 2 a 3 mm y que corresponde a un espacio virtual ubicado entre el diente y el Epitelio, que en esta ubicación adopta el nombre de Epitelio del Surco. ⁽¹⁸⁾

En presencia de enfermedad, los signos clínicos de la gingivitis involucran pérdida del contorno gingival, ⁽¹⁹⁾ cambio de color desde una coloración rosa coral pálido a rojo o rojo-azulado, aumento en la secreción y en la temperatura del fluido crevicular. ⁽²⁰⁾ El periodonto de inserción no se ve comprometido, y estos signos inflamatorios pueden desaparecer una vez que se establezca el control sobre el biofilm periodontopático. ⁽¹³⁾

A continuación, se pueden observar las principales características clínicas de la gingivitis, de acuerdo a Mariotti et al. ⁽¹⁸⁾

	ENCÍA NORMAL	ENFERMEDAD GINGIVAL
COLOR	Rosa pálido.	Roja/azul violáceo.
TAMAÑO	La encía se adapta a los cuellos de los dientes, ausencia de bolsas periodontales.	Pseudo-sacos periodontales, crecimiento en dirección incisal o coronal del diente.
FORMA	Festoneada con papilas en espacios interproximales.	Falta de adaptación a los cuellos de los dientes, pérdida del festón característico.
CONSISTENCIA	Firme.	Blanda o edematosa.
SAGRADO	Ausencia de sangrado al sondaje.	Sangrado al sondaje.

Tabla I. Diferencias clínicas en gingivitis de una encía normal en comparación a una sana. ⁽¹⁴⁾

Se debe examinar y pesquisar los signos de inflamación gingival, considerando a aquellos más comunes que caracterizan a la patología: enrojecimiento, edema, sangrado al sondaje y exudado purulento. ⁽¹³⁾

El “sangrado al sondaje” es explicado por fenómenos de vasculitis y adelgazamiento del epitelio del surco, en donde pequeños estímulos romperían los capilares del tejido conectivo que se encuentran más cercanos al epitelio del surco

provocando la hemorragia, la que puede aparecer frente a un trauma mecánico o bien de manera espontánea en casos más severos. ⁽²¹⁾ Por otra parte, hay un componente subjetivo en la examinación clínica del sangrado debido a que no hay control en la fuerza aplicada por el examinador al realizar mediciones en índices de sangrado o índice gingival, pudiendo inclusive incrementar el sangrado en caso de aplicar fuerzas de gran intensidad. ⁽²¹⁾

La “pérdida del punteado superficial” en la encía adherida se relaciona con la destrucción progresiva de la trama de fibras de colágeno y el aumento del infiltrado inmuno-inflamatorio. ⁽²²⁾ Por último el cambio de coloración dependerá del grado de inflamación y será consecuencia del aumento de la vascularización y la reducción de la queratinización producida por la compresión del tejido conectivo subepitelial inflamado sobre el epitelio. ⁽²²⁾

Como se mencionó previamente, los signos clínicos de la gingivitis son reversibles una vez eliminado el biofilm con medidas enfocadas al control mecánico del biofilm que se explicará más adelante. ⁽¹³⁾

I.1.2.- Periodontitis

Es una enfermedad crónica infecciosa que ocupa el sexto lugar dentro de las enfermedades más prevalentes en seres humanos. ⁽²³⁾ Afecta alrededor del 10.8% de la población mundial, cerca de 743 millones de personas la poseen, y su prevalencia aumenta con la edad. ⁽²³⁾

Es aceptado que la periodontitis crónica comienza como una gingivitis inducida por placa; si la gingivitis no es tratada de manera oportuna, y dependiendo de factores del huésped, puede evolucionar a periodontitis. ⁽²⁴⁾ La enfermedad se manifiesta con la presencia de inflamación gingival, acompañado con una pérdida irreversible de tejido conectivo y hueso alveolar, es decir, de los tejidos de soporte dental. ⁽²⁵⁾ Para que se produzca la enfermedad es indispensable que exista una biopelícula dominada por microorganismos patógenos periodontales y son los factores de virulencia de estos microorganismos los que desencadenan una respuesta

inmunológica desproporcionada por parte del hospedero alterando los tejidos de soporte dental. ^(24,26)

I.1.2.1.- Características Clínicas de la Periodontitis

Existen características clínicas similares a las observadas en la gingivitis, tales como cambio de coloración, textura, volumen, menor resistencia de los tejidos blandos y sangrado durante el sondaje. ⁽¹³⁾ También podemos encontrar retracción del margen gingival, y en el caso de piezas multirradiculares, exposición de la entrada de la furcación. ⁽²²⁾ Clínicamente, dependiendo de la severidad, puede detectarse un aumento de la movilidad dentaria, migración y finalmente exfoliación dentaria. Sin embargo, la principal diferencia respecto a la gingivitis desde el punto de vista clínico radica en la presencia del saco periodontal, el cual corresponde al signo patognomónico de Periodontitis. ⁽²⁵⁾ La pérdida ósea alveolar se puede evaluar mediante exámenes complementarios, como la radiografía. ⁽²⁷⁾

En presencia de periodontitis habrá una migración apical del Epitelio de Unión producto de una pérdida de las estructuras de soporte dental (hueso y ligamento periodontal). Clínicamente se registrará una profundidad al sondaje de 4 mm o más, acompañada por una pérdida del nivel de inserción clínica: estos dos aspectos definen la presencia de un saco periodontal verdadero. ⁽²⁷⁾ La profundidad al sondaje corresponde a la distancia en milímetros entre el margen gingival y el fondo del surco o saco periodontal, medida con la sonda periodontal. ⁽²⁸⁾

La presencia del saco periodontal es de relevancia clínica, ya que genera condiciones de anaerobiosis más favorables para el desarrollo de los patógenos periodontales favoreciendo así su nicho ecológico. ⁽²⁸⁾ Por otro lado es más difícil para el huésped la higienización de estas zonas, manteniendo la enfermedad. ⁽²⁸⁾

I.2.- Epidemiología en la enfermedad periodontal

La Salud Bucal de la población chilena ha mejorado en el último tiempo según los estudios realizados, ⁽²⁹⁾ sin embargo, aún existe una alta prevalencia de patologías orales en nuestra población, así lo demuestra la última Encuesta Nacional de Calidad de Vida realizada el año 2006, donde un 37% de los mayores de 15 años dijeron sentir que su Salud Bucal afecta su calidad de vida siempre, o casi siempre. ⁽²⁹⁾

Las patologías orales de mayor prevalencia en nuestro país son: Caries Dental, Enfermedades Gingivales y Periodontales, y Anomalías Dento Maxilares. Las enfermedades periodontales pueden manifestarse a edades tempranas, aumentado su prevalencia con la edad. ⁽³⁰⁾ Respecto a la salud periodontal, los estudios realizados por el Ministerio de Salud (MINSAL), reportan una prevalencia de gingivitis del 32,6% y del 45% en niños que asisten a educación preescolar, la cual aumenta a un 55,1% y 66,9% en niños de 6 y 12 años respectivamente, siendo más prevalente en niveles socioeconómicos bajos y sectores rurales. ⁽²⁹⁾ En cuanto a la población adulta, en Chile no existen muchos estudios que den cuenta de la situación de salud bucal de la población adulta, a nivel nacional, sólo se cuenta con la Encuesta Nacional de Salud 2003, ⁽³¹⁾ que mide el desdentamiento de la población adulta de nuestro país. Sin embargo, es necesario saber el daño por caries y enfermedad periodontal presente en esta población. ⁽³¹⁾

En cuanto a la prevalencia de la periodontitis, ésta afecta a casi la mitad de los adultos en el Reino Unido y Estados Unidos, y al 60% de los adultos mayores de 65 años de ambos países. ⁽³²⁾ En Chile hay pocos estudios publicados con muestras representativas, sin embargo, se ha demostrado que existe una condición periodontal desfavorable en la población. ⁽³¹⁾ En un estudio realizado en la Región Metropolitana donde se evaluó el nivel de inserción clínica (NIC) en adolescentes, se reportó que el 69,2% de los adolescentes ya presentan un daño incipiente en al menos un diente con pérdida de su nivel de inserción clínica en al

menos un milímetro. (NIC > 1).⁽³⁴⁾

Las enfermedades periodontales son un problema importante de salud pública, llegando a causar pérdida dentaria, discapacidad, disfunción masticatoria y un estado nutricional deficiente.⁽³²⁾

En las manifestaciones clínicas de la periodontitis puede observarse: sangrado, halitosis, recesión gingival y pérdida de dientes,⁽³³⁾ por otro lado, también presenta manifestaciones subclínicas, lo que genera que en muchos casos no se trate o no sea diagnosticado como es debido.⁽³⁵⁾ La distribución de esta patología no es homogénea en Chile, ya que en ella influyen una multitud de factores de riesgo, como son: nivel socioeconómico, edad, sexo, nutrición, fumador, entre otros.⁽³⁴⁾ La periodontitis también compromete el habla, reduce la calidad de la vida, y es una carga creciente para la economía.⁽³⁵⁾ Además, algunos estudios han asociado las enfermedades periodontales con varias condiciones y enfermedades sistémicas, tales como diabetes, VIH, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, artritis reumatoide, efectos adversos en el embarazo, obesidad y síndrome metabólico.⁽³⁶⁾

I.3.- Factores de Riesgo.

Se define como factor de riesgo a una característica que al estar presente en un individuo, incrementa la probabilidad de que se manifieste una patología determinada, y que por el contrario, al estar ausente, controlada o removida, reducen la probabilidad de que esta aparezca.^(37, 38) A pesar de que esté asociada a la enfermedad, no necesariamente es la causa de ésta.⁽³⁸⁾ Estos factores de riesgo se obtienen de estudios longitudinales en el tiempo, donde se puede demostrar causalidad.⁽³⁹⁾

Existen diversos factores para la enfermedad periodontal como: estilos de vida o comportamiento del individuo, sistémicos, microbianos, psicológicos-psicosociales, genéticos, familiares, sociodemográficos y relacionados con los dientes.⁽³⁸⁾

Cuando interactúan dos o más factores de riesgo en un individuo, ⁽³⁹⁾ puede verse afectado su sistema inmune, el cual es responsable del proceso destructivo ocurrido en la patogénesis de la periodontitis, exacerbando el proceso inflamatorio. Estos factores del huésped son los que van a determinar la severidad y la progresión de la enfermedad periodontal. ⁽³⁹⁾

A su vez, estos factores de riesgo se dividen en modificables y no modificables. Los modificables son aquellos que pueden ser intervenidos o controlados para reducir el riesgo de iniciación o progresión de las enfermedades periodontales, ⁽³⁸⁾ por ejemplo: los factores de comportamiento o estilo de vida (tabaquismo, alcohol, estrés), los niveles de bacterias patógenas específicas y la Diabetes Mellitus (DM). Por su parte, se denomina no modificables aquellos que suelen ser intrínsecos al individuo, por lo que no son controlables, por ejemplo: las características genéticas, la agregación familiar, entre otras. ⁽³⁹⁾

En cuanto a la evidencia científica actual, se reconocen principalmente dos factores de riesgo bien establecidos para la enfermedad periodontal: Tabaquismo y DM tipo 1 y 2. ⁽³⁹⁾ Sin embargo, también existen indicadores de riesgo, que evalúan signos precursores de la enfermedad, como por ejemplo la presencia de bacterias del complejo rojo de Socransky. ⁽⁴⁰⁾ Actualmente se están evaluando otros indicadores de riesgo como son el polimorfismo genético de ciertas citoquinas como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral TNF- α , además de la función de polimorfos neutrófilos celulares que pueden desencadenar una respuesta inflamatoria más exagerada. ⁽⁴¹⁾

I.4.- Etiología de la Periodontitis

La enfermedad periodontal se inicia y perpetua como tal, por un biofilm compuesto principalmente por bacterias Gram negativas y anaeróbicas que colonizan el área subgingival. ⁽¹⁾ Durante los años 1970 – 1980, se realizaron muchos esfuerzos para aclarar la naturaleza de la infección de la periodontitis en humanos. ⁽¹⁶⁾ En los

años 90's se reconoció que las bacterias eran necesarias para el inicio de la enfermedad periodontal, pero para que la enfermedad pudiera desarrollarse eran necesario una serie de otros factores, ligados principalmente a la respuesta inflamatoria del hospedero. ⁽¹⁶⁾ Los factores asociados al hospedero como: respuesta inmunoinflamatoria, factores genéticos, factores ambientales, hábitos (fumar), factores sistémicos (diabetes), son algunos de los otros determinantes que se deben considerar para que la enfermedad se inicie. ⁽⁴⁰⁾ Estos factores también afectan la severidad y expresión clínica de la enfermedad periodontal. ⁽⁴¹⁾

Se reconoce la importancia de las bacterias, organizadas en biofilm, siendo este una comunidad organizada que representa microcolonias bacterianas embebidas en una matriz polimérica extracelular. ⁽⁴²⁾ Para el desarrollo del biofilm, la película salival adquirida juega un papel importante en la adhesión de las primeras bacterias a la superficie dentaria: está adhesión es el primer paso para el desarrollo del biofilm. ⁽⁴²⁾ La película adquirida corresponde a una delgada membrana biológica que se deposita en la superficie de los elementos dentarios, como resultado de la adsorción de proteínas y glucoproteínas contenidas en la saliva y el líquido crevicular, así como también otras provenientes de productos microbianos y celulares. ⁽⁴³⁾

Los primeros colonizadores de la superficie dentaria cubierta con la película adquirida son los microorganismos grampositivos facultativos, como *Actinomyces viscosus* y *Streptococcus sanguis*. ⁽⁴³⁾ Estos colonizadores iniciales se adhieren a la película mediante moléculas específicas, denominadas adhesinas, presentes en la superficie bacteriana, que interactúan con receptores en la película dental. ⁽⁴⁵⁾ Posteriormente, la biomasa madura mediante la proliferación de especies adheridas, donde se produce, además la colonización y el crecimiento de otras colonias. En esta sucesión ecológica del biofilm, se produce una transición a un ambiente escaso de oxígeno, favoreciendo el predominio de bacterias anaerobios gramnegativos. ⁽⁴³⁾

Luego las bacterias comienzan a aumentar en número, y se da inicio a un proceso de sucesión ecológica autogénica; donde los microorganismos iniciales modifican el ambiente, de tal forma, que ellos mismos pueden ser sustituidos por otros más adaptados al hábitat modificado. ⁽⁴³⁾ Entre los microorganismos más adaptados, que no son colonizadores iniciales se encuentran: *Prevotella intermedia*, especies de *Capnocytophaga*, *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis*. ⁽⁴⁰⁾

Entre las bacterias que forman el biofilm, hay tres que se relacionan con el inicio y la progresión de la enfermedad periodontal: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) y *Tannerella forsythia* (Tf), ya que causan daño directo a las estructuras periodontales a través de los diversos factores de virulencia que expresan. ⁽⁴⁰⁾

En la estructura de los biofilms hay canales de agua, que se encuentran entre microcolonias bacterianas: estos canales permiten transportar nutrientes y otros agentes para actuar como un “sistema circulatorio primitivo”. ⁽⁴³⁾ En las microcolonias bacterianas pueden observarse diferentes especies de microorganismos, pueden haber microcolonias con un solo tipo de bacteria o pueden haber microcolonias con diferentes tipos de microorganismos, y es esto último lo que generalmente sucede. ⁽⁴³⁾ La organización del biofilm le permite tener características particulares, como tener resistencia a antibióticos y antisépticos, donde un microorganismo en estado planctónico no las tendría. ⁽⁴²⁾

I.5.- Patogenia de la Enfermedad Periodontal

Para comprender la patogénesis de la periodontitis se ha propuesto la relación e interacción del biofilm con la respuesta inmunoinflamatoria del hospedero. ⁽⁶⁾ Los factores del hospedero, principalmente la respuesta inflamatoria, corresponde a casi el 80% del riesgo de daño en los tejidos periodontales. ⁽¹¹⁾

La periodontitis es una enfermedad multifactorial, en la cual se deben considerar

otros factores tales como: genéticos, hábitos del paciente, fármacos o factores ambientales, donde todos interactúan para establecer y propagar la periodontitis. ⁽¹⁶⁾

La patogénesis de la enfermedad periodontal en humanos fue descrita por primera vez con fundamentos sólidos por Page & Schroeder en 1976. ⁽⁴⁴⁾ A pesar de que los detalles eran escasos, los principios generales y sus conclusiones aún son ampliamente aceptables.

Posteriormente en 1997 Page & Kornman desarrollaron el modelo clásico de patogénesis de la enfermedad periodontal, el cual entrega la llave para llevar a cabo estudios para revelar las relaciones que existen entre el biofilm con el hospedero. ⁽⁶⁾ Casi dos décadas más tarde, este modelo aún tiene relevancia, pero los avances en la investigación sugieren que el modelo sea modificado y actualizado en los campos de microbiología e inmunología molecular. ⁽¹⁶⁾ Algunos de estos cambios del modelo clásico se puede observar en la ilustración de la Fig. 1-2. ⁽¹⁶⁾

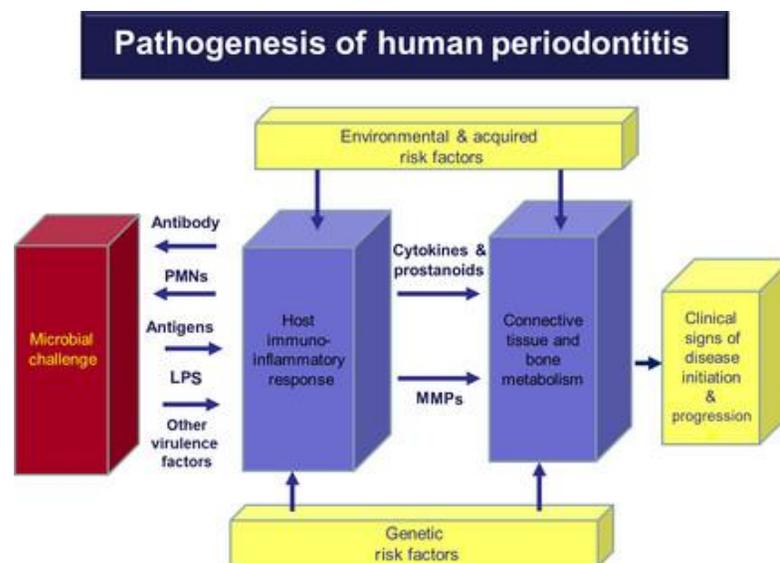


Figura 1. Modelo clásico de Page y Kornman, se aprecian las interacciones huésped-bacterias en la patogénesis de la periodontitis. LPS, Lipopolisacárido; MMPs, Metaloproteinasas; PMNs, Polimorfonuclear neutrófilos. ⁽¹⁶⁾

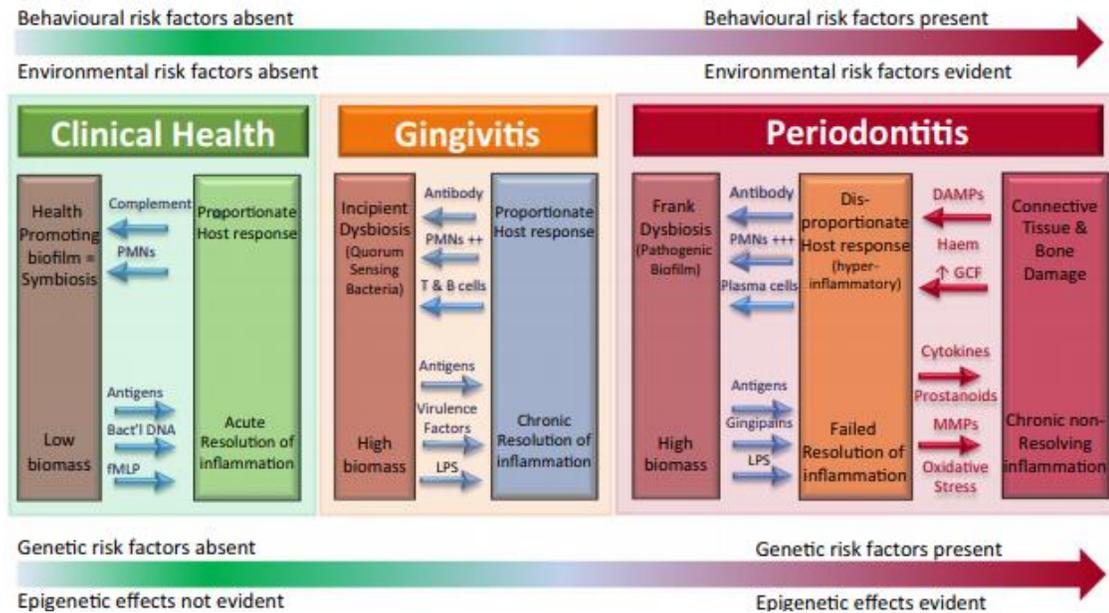


Fig. 1. Adaptado del modelo de Chapple del año 2015. Se observa las interacciones en la patogénesis de la periodontitis, en donde la respuesta del hospedero conduce a disbiosis incipiente (gingivitis). Si el biofilm no es disgregado o removido, la disbiosis perpetua una respuesta inmunoinflamatoria no resolutoria y destructiva. DAMPs, patrones moleculares asociados a daño; fMLP, N-Formil-Metionil-Leucil-Fenilalanina; GCF, fluido gingival crevicular; LPS, lipopolisacáridos; MMPs, metaloproteinasas; PMNs, polimorfos nucleares neutrófilos. ⁽¹⁶⁾

Los principales cambios en la percepción de la condición inmunoinfecciosa de la periodontitis incluyen los siguientes puntos:

- Para mantener o alcanzar la salud periodontal se requiere un biofilm que sea compatible con salud, manteniendo una relación simbiótica entre los organismos presentes en el biofilm con la respuesta del hospedero. ⁽⁴⁵⁾
- Si el biofilm no es desorganizado frecuentemente y su acumulación aumenta, las condiciones dentro del biofilm comienzan a favorecer a especies bacterianas como *Fusobacterium nucleatum*, que es capaz de detectar e influenciar en su medioambiente a través de señales químicas.

Tal forma de detectar organismos comienza a generar una respuesta más fuerte por parte del hospedero, la cual llevará al desarrollo de inflamación gingival y aumentar el suministro de ciertos nutrientes como lo es el grupo hemo, que ayuda a la proliferación de patógenos tradicionales de la periodontitis como la *Porphyromona gingivalis*.⁽⁴⁵⁾

- En pacientes susceptibles, la disbiosis inicial puede llevar a una respuesta exagerada e inapropiada por parte del hospedero, quien liberará citoquinas proinflamatorias, agentes oxidativos, y además metaloproteinasas las cuales logran vencer a sus antagonistas (como antioxidantes, inhibidores de la matriz de metaloproteinasas) que da como resultado mayor destrucción de tejido periodontal.⁽¹⁶⁾
- El daño asociado a los péptidos que son liberados propagarán la respuesta inflamatoria con una subsecuente falla de la respuesta del sistema inmune innato, lo que conlleva a una cronicidad de la lesión inflamatoria que trae consigo una mayor participación del sistema inmune adquirido; ambas respuestas inmunitarias, tanto innata como adquirida se describirán más adelante.⁽¹⁶⁾
- El estado inmunoinflamatorio crónico se caracteriza por intentos de sanación (angiogénesis y fibrosis), aumentando al mismo tiempo la inflamación creando un ambiente rico nutricionalmente que sustentará la disbiosis y el biofilm patogénico.⁽⁴⁶⁾

Células plasmáticas y los PMNs predominan en lesiones activas y por último llegan a ser un puente entre las respuestas del sistema inmune innato y adquirido.⁽⁴⁶⁾

- Cuando comienza a progresar la periodontitis, es necesario la remoción del biofilm para promover un biofilm con especies compatibles con salud con el objetivo de reducir la inflamación. Sin embargo, esta estrategia en la reducción del biofilm para recuperar la simbiosis puede dar resultados variables entre una persona a otra.⁽¹⁶⁾

Las hipótesis que se basaban en periodontopatógenos específicos ⁽⁵⁾ aún tienen relevancia, como también las tienen las teorías de patógenos no específicas. ⁽⁴⁾ Pero hoy en día existe un consenso general en donde se establece que los paradigmas tradicionales, si bien fueron adecuados en su momento, se consideran demasiado simplistas. ⁽¹⁶⁾

Para comprender los conceptos actuales en la patogénesis de la enfermedad periodontal, se hace necesario conocer los mecanismos del sistema inmune en la progresión de la periodontitis. El sistema inmune innato del huésped es aquel que no necesita exposición previa de los patógenos para actuar. ⁽⁴⁸⁾ Dentro de este mecanismo tenemos la función de barrera que ejerce el epitelio. ⁽⁴⁸⁾ Las células que conforman el epitelio del surco y el epitelio de unión están constantemente descamándose, por lo tanto los microorganismos que están adheridos a esas células son removidos de manera mecánica. ⁽⁴⁸⁾ De esta forma, aunque se están organizando las bacterias en forma de biofilm subgingival, en estado de salud existe un balance entre las bacterias y la respuesta del hospedero. Por otra parte, existen mecanismos de barrido que lo constituyen la saliva y el líquido gingival crevicular (LCG), constituido por lisozimas, polimorfonucleares neutrófilos (PMNN) e inmunoglobulinas (IgG, IgA). En esta primera línea de defensa se encuentran también ciertas proteasas nocivas para las bacterias como lactoferrina, el complemento, además de los elementos celulares ya mencionados. ⁽⁴⁹⁾

Para que se inicie la enfermedad periodontal se requiere del acúmulo de la biopelícula en el surco gingival, y la respuesta del huésped será activada a través de un proceso inflamatorio. ⁽⁵⁰⁾ Esta respuesta inflamatoria es el primer paso en la iniciación de los estados tempranos de la respuesta inmune e inflamatoria general y forma parte del sistema inmunitario innato del hospedero. ⁽⁴⁹⁾ Dicha respuesta inmunopatológica comienza cuando se rompe el equilibrio entre los microorganismos y el hospedero. ⁽⁵¹⁾ Estas bacterias proliferan y producen factores de virulencia como lipopolisacáridos y ácido lipoteicoico, y en cuanto estos productos bacterianos tienen contacto con las células del epitelio de unión, hacen

que éstas generen una serie de mediadores de la inflamación como las defensinas, las cuales corresponden a péptidos antimicrobianos que dañan la superficie de las bacterias, permitiendo que sean eliminadas.⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ Además, es de gran importancia la producción de Interleuquina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), mediadores que generan cambios vasculares, como la vasodilatación, e inducen la expresión de proteínas de adhesión celular.⁽⁵²⁾ Se produce también IL-8, una citoquina con actividad quimiotáctica para polimorfos nucleares neutrófilos.⁽⁵³⁾

Los neutrófilos son atraídos al ambiente del surco gingival en donde se acumulan las bacterias gracias a estos mediadores de la inflamación.⁽⁵³⁾ Este es uno de los mecanismos defensivos más tempranos y de mayor importancia en actuar.⁽⁵³⁾ Los neutrófilos abandonan los vasos sanguíneos inflamados y migran desde la microcirculación del tejido conectivo gingival hacia el epitelio de unión.⁽⁵⁴⁾ En este trayecto realizan funciones de fagocitosis y destrucción bacteriana, degranulándose y liberando consigo reactivos del oxígeno y enzimas como catepsina G, lactoferrina, mieloperoxidasa, defensina, y metaloproteinasas.⁽⁵⁵⁾

Pese a que estos productos celulares permiten la destrucción bacteriana, también generan daños a nivel de los tejidos periodontales del hospedero.⁽⁵⁴⁾ No obstante si es que el agente microbiano es controlado en la mayoría de los casos, el estímulo disminuye y se establece un equilibrio de la respuesta inmune, resolviéndose la inflamación.⁽⁵³⁾

Si la infección y el desafío microbiano no son controlados, se desencadenará la respuesta inmune adquirida.⁽¹⁴⁾ A diferencia de la respuesta inmune innata, la inmunidad adquirida o específica utiliza estrategias de reconocimiento, memoria y unión para la eliminación del estímulo inflamatorio.⁽⁴⁸⁾ La respuesta inmune adquirida es capaz de mejorar la respuesta del huésped para reconocer patógenos.⁽⁴⁸⁾

La expansión clonal y memoria inmunitaria son características distintivas de la inmunidad adquirida.⁽⁴⁹⁾ Las actividades antimicrobianas del sistema adaptativo son reguladas por linfocitos, entre los que destacan los linfocitos B y Linfocitos T.⁽⁴⁹⁾ Estos últimos se diferencian en Helper (CD4) y citotóxicos (CD8).⁽⁴⁹⁾

Esta respuesta alcanza su mayor estimulación, tarde entre 5 y 7 días.⁽⁵⁶⁾ Los linfocitos TCD4 producen citoquinas (Interferon Gamma, IL-2, IL-4) que promueven mejor actividad de macrófagos y co-estimulan a los linfocitos B a producir anticuerpos tipo IgG e IgA neutralizantes.⁽⁵⁶⁾ De esto resulta la respuesta inmune que controla los microorganismos que se están acumulando en el surco periodontal, de forma silenciosa y sin expresar signos clínicos inflamatorios evidentes a simple vista.⁽⁵⁶⁾ Cuando el equilibrio de la respuesta inmune y las bacterias se rompe, el proceso inflamatorio puede continuar y hacerse más complejo.⁽⁵⁶⁾

Cuando la respuesta inmune no es capaz de eliminar el agente infeccioso, el proceso inflamatorio se vuelve crónico. Con esto, la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF α) continúa por largos períodos de tiempo.⁽⁵²⁾ Se produce un aumento de mediadores inflamatorios que se distribuyen inicialmente en el tejido conectivo subyacente al epitelio de unión y luego progresan hacia apical hasta la inserción de tejido conectivo y hueso alveolar.⁽⁵²⁾ Los monocitos, macrófagos y fibroblastos gingivales son estimulados por estas citoquinas para producir aún más IL-1 β y TNF α .⁽⁵⁶⁾ Al mismo tiempo, los linfocitos T CD4 expresan y producen RANK-L, una citoquina determinante en la activación de osteoclastos trayendo consigo reabsorción ósea.⁽⁵⁶⁾ Por otro lado los monocitos y macrófagos no solo producen citoquinas, sino que además producen metaloproteinasas, que se relacionan con la destrucción de los componentes de la matriz extracelular,⁽⁵⁶⁾ que se explicarán más adelante.

Debido a esta respuesta inmunoinflamatoria es que se perderá tejido conectivo de inserción, de hueso y del tejido conectivo gingival.⁽⁵³⁾ Al perderse estos tejidos de

inserción, el epitelio de unión migra de forma patológica en sentido apical, originándose la entidad clínica que denominamos el saco periodontal. El epitelio de unión, que antes servía de mecanismo de defensa, ahora se encuentra ulcerado y con menor resistencia a la penetración de factores de virulencia y en menor frecuencia, microorganismos hacia el conectivo. ⁽⁵³⁾

I.5.1.- Destrucción de la matriz extracelular (MEC) por metaloproteinasas (MMPs)

La evidencia ha mostrado que las colagenasas y otras metaloproteinasas (MMPs), juegan un papel fundamental en la destrucción de los tejidos periodontales. ⁽⁵⁶⁾ Las metaloproteinasas son una familia de enzimas, relacionadas estructuralmente, pero genéticamente diferentes, que degradan la matriz extracelular y los componentes de la membrana basal. ⁽⁵⁶⁾

Las metaloproteinasas se relacionan con procesos fisiológicos, como el desarrollo, remodelación y cicatrización de tejidos. Su actividad está controlada por cambios en el balance de la síntesis de estas MMPs y sus inhibidores endógenos. ⁽⁵⁷⁾

Antes se pensaba que el aumento patológico de las MMPs era responsabilidad solamente de los neutrófilos, ⁽⁵⁷⁾ pero actualmente se conoce que diferentes tipos de células expresan diferentes tipos de MMPs y dentro de estas se encuentran tanto células del tejido periodontal sano y dañado. ⁽⁵⁷⁾

La transcripción de los genes de MMPs es muy lenta en tejidos periodontales saludable, en cambio en tejidos enfermos, la secreción de específicas MMPs aumenta por la desregulación de diversas citoquinas. ⁽⁵⁸⁾, siendo la mayoría de los estímulos atribuibles a TNF-alfa, Il-1 e Il-6. También se sabe hoy en día que las MMPs son capaces de activar a otras MMPs. ⁽⁵⁸⁾

La relación de las MMPs en la inflamación es un área activa de investigación. Dentro de estos estudios se ha observado la relación de la producción IL-8 ante la presencia de un biofilm periodontopatógeno. La IL-8 recluta neutrófilos al sitio donde se está produciendo la inflamación, los neutrófilos secretarán otras

citoquinas como también MMPs 8 y 9, ⁽⁵⁷⁾ lo que producirá la degradación de la matriz extracelular. ⁽⁵⁷⁾ La MMPs 8 es la enzima que más degrada colágeno en periodontitis, ⁽⁷⁴⁾, hallándose esta MMPs en el fluido gingival crevicular y saliva. ⁽⁵⁶⁾

A continuación, se mencionaran las principales MMPs relacionadas con la destrucción de la matriz extracelular en la periodontitis:

- La MMPs-1 (colagenasa-1), sintetizada por monocitos, fibroblastos y células epiteliales es capaz de degradar el colágeno intersticial, componentes de la MEC y mediadores solubles extracelulares. ⁽⁵⁷⁾
- La MMPs-9 (gelatinasa B) es una enzima gelatinolítica, que degrada diferentes componentes de la MEC, incluyendo el colágeno tipo IV de la membrana basal. ⁵⁸ Es expresada por neutrófilos y células epiteliales. Su producción se ve estimulada por diversas citoquinas, especialmente por TNF-alfa, factores de crecimiento epitelial y por componentes bacterianos como LPS y fosfolipasa C. ⁽⁵⁹⁾
- La MMPs-2 (gelatinasa A) es una enzima que ha mostrado estar en niveles aumentados en la presencia de sacos periodontales inflamados. ⁽⁵⁹⁾
- La MMPs-13 (colagenasa 3) se expresa por células epiteliales del surco gingival ⁽⁶⁰⁾; esta degrada colágeno tipo I, III y IV, también fibronectina y algunos proteoglicanos. ⁽⁶¹⁾ Esta MMPs juega un papel importante en el crecimiento patológico del surco periodontal y algunas bacterias periodontopatógenas inducen la producción de esta enzima, como lo es la *Fusobacterium nucleatum*. ⁽⁵⁹⁾
- La MMPs-3 no degrada el colágeno intersticial, pero se relaciona con la degradación de componentes la membrana basal como el colágeno tipo IV. Esta MMPs se encuentra en el fluido gingival crevicular y tejidos periodontales durante la enfermedad periodontal. ⁽⁶⁰⁾

La regulación de la actividad de las MMPs se debe a los inhibidores tisulares endógenos de metaloproteinasas (TIMPs). Estos TIMPs regulan el metabolismo

de la MEC. ⁵⁶ Hasta la fecha se han identificado cuatro TIMPs 1-4; estos además de inhibir a las MMPs, también regulan el transporte, estabilización y localización de las MMPs dentro de la MEC. ⁽⁵⁶⁾

I.6.- Clasificación de las Enfermedades Periodontales.

Muchas han sido las clasificaciones de la enfermedad periodontal a través del tiempo, sin embargo, son más concretas a medida que aumenta el conocimiento científico. La clasificación actual fue propuesta el año 1999 por la Academia Americana de Periodoncia. ^(17, 62)

A continuación, se detalla esta clasificación: ⁽⁶²⁾

Enfermedades Gingivales:

- Inducidas por placa bacteriana.
 1. Asociadas solo a placa
 2. Modificadas por factores sistémicos
 3. Modificadas por fármacos
 4. Modificadas por malnutrición

- No inducidas por placa bacteriana.
 1. De origen bacteriano específico
 2. De origen vírico
 3. De origen micótico
 4. De origen genético
 5. Manifestaciones gingivales de condiciones sistémicas
 6. Lesiones traumáticas
 7. Reacciones a cuerpos extraños
 8. De otro tipo (No especificadas)

Periodontitis Crónica:

- Localizada
- Generalizada

Periodontitis Agresiva:

- Localizada
- Generalizada

Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas:

- Asociada a discrasias sanguíneas
 1. Neutropenia adquirida
 2. Leucopenias
 3. Otras
- Asociada a desórdenes genéticos
- Otras (No especificadas)

Enfermedades periodontales necrotizantes:

- Gingivitis Ulcero Necrotizante
- Periodontitis Ulcero Necrotizante

Abscesos del Periodonto:

- Abscesos Gingivales
- Abscesos Periodontales
- Abscesos Pericoronales

Periodontitis asociada a lesión endodóntica

Condiciones del desarrollo o adquiridas:

- Factores dentarios que modifican o predisponen a enfermedades Gingivales o Periodontales inducidas por placa
 1. Factores anatómicos del diente
 2. Restauraciones
 3. Fracturas Radiculares

4. Reabsorciones radiculares cervicales y perlas de cemento

- Deformidades mucogingivales alrededor de dientes:
 1. Recesiones gingivales
 2. Falta de encía queratinizada
 3. Reducción de profundidad del vestíbulo
 4. Frenillos e inserciones musculares aberrantes
 5. Agrandamientos gingivales
 6. Coloración Anormal

- Deformidades mucogingivales en brechas edéntulas
 1. Deficiencia de altura o anchura del reborde

- Trauma Oclusal
 1. Primario
 2. Secundario

I.6.1.- Estadios clínicos de la periodontitis:

I.6.1.1.-Severidad

La enfermedad Periodontal se puede clasificar según su severidad: se relaciona con el nivel de pérdida de inserción clínica de los sitios afectados. ⁽¹⁴⁾ Se clasifica como periodontitis crónica “leve” cuando hay una pérdida de inserción clínica de 1-2 mm, “moderada” cuando existe una pérdida de inserción clínica de 3-4 mm y “severa” cuando existe una pérdida de inserción clínica de 5mm o más. ⁽¹⁴⁾

I.1.6.1.2.-Localización

Se denomina “localizada” cuando menos del 30% de los sitios se ven afectados con sacos periodontales con pérdida de inserción y “generalizada”, cuando igual o

más del 30% de los sitios se ve afectada, respecto al total de sitios examinados.
(28)

I.7.- Tratamiento Periodontal

Básicamente el tratamiento de la periodontitis consiste en la eliminación de la placa supragingival y subgingival. ⁽¹⁴⁾ El resultado clínico varía según la motivación y aptitudes del paciente para mantener el autocuidado de su salud oral y también de la destreza del operador para eliminar la placa supra y subgingival. ⁽¹⁴⁾

Para el control de la placa supragingival por parte del paciente, la limpieza mecánica de los dientes con cepillo y pasta dentífrica es la forma más común y eficaz de higiene bucal practicada por personas de los países desarrollados. ⁽¹⁴⁾ Sin embargo, cuando estas técnicas mecánicas tradicionales son parcial o totalmente ineficaces, se indica el uso complementario de sustancias químicas adyuvantes como el colutorio de clorhexidina. ⁽¹⁴⁾ La eliminación inadecuada de la placa por parte del paciente puede ser debido al incumplimiento de recomendaciones, falta de destreza en los hábitos de limpieza dental y/o a la imposibilidad de llegar bien a zonas afectadas. ⁽²¹⁾

I.7.1.- Tratamiento periodontal no quirúrgico (TNQ)

El tratamiento periodontal no quirúrgico realizado por el operador se enfoca en la eliminación de las bacterias que residen en la biopelícula microbiana no calcificada y calcificada que se encuentran sobre la superficie dentaria y en los tejidos blandos adyacentes con el fin de reestablecer la compatibilidad biológica de las superficies radiculares que se encuentran con enfermedad periodontal deteniendo así la evolución de la enfermedad. ⁽²⁵⁾

El desbridamiento supragingival y subgingival produce desorganización mecánica

de la biopelícula de la placa reduciendo la carga bacteriana, y de esta forma, generando cambios clínicos favorables en el individuo. ⁽²⁵⁾ Por ende se encontrará una menor concentración de productos bacterianos, menor flujo de líquido gingival y un pH neutro de la biopelícula subgingival, lo cual favorece la proliferación de especies bacterianas menos patógenas. ⁽²⁵⁾

La profundidad del saco disminuirá como consecuencia de la resolución de la inflamación, menor edema y readaptación del epitelio de unión apical, favoreciendo la recolonización de especies más aerobias. ⁽¹⁴⁾ La disminución en la profundidad al sondaje creará un ambiente favorable, con menor anaerobiosis, para prevenir eficazmente la recolonización microbiana patógena mediante técnicas de higiene personal. ⁽¹⁴⁾

Existe evidencia de que las únicas especies que disminuyeron eficazmente su prevalencia y recuentos promedio 3 meses después del tratamiento periodontal no quirúrgico eran *T. forsythia*, *T. denticola* y *P. gingivalis*. ⁽⁶³⁾

Existe una variedad de técnicas para realizar el tratamiento periodontal no quirúrgico que incluyen instrumentos de mano, raspadores sónicos y ultrasónicos y tratamiento con láser ablativo. ⁽⁶³⁾

A diferencia de la instrumentación manual, el uso de raspadores sónicos y ultrasónicos requiere menos tiempo de trabajo, elimina menor cantidad de cemento de la superficie radicular y ofrecen mejor acceso a sacos profundos y zonas de furcación. ⁽⁶³⁾

I.7.2 Tratamiento quirúrgico periodontal (TQ)

Se descubrió de una serie de ensayos clínicos en las décadas de los 70's y 80's que el TNQ es efectivo en eliminar la inflamación, disminuir la profundidad al sondaje y mejorar los niveles de inserción clínica. ⁽⁶⁴⁾ Sin embargo, también se

descubrió que, aunque un TNQ sea meticuloso, aún es posible encontrar signos de depósitos duros y biofilm residual. ⁽⁶⁵⁾

Se aceptaba que en las situaciones donde la inflamación persistía, el TQ era la terapia indicada, y que contemplaba la eliminación del tejido enfermo e incluso el tejido óseo que se creía necrótico. ⁽⁶³⁾

La eliminación del saco periodontal ha sido el principal objetivo del TQ. Este procedimiento generalmente se hacía por medio de gingivectomías o colgajos de reposición apical, lo que permitiría acceder a la superficie radicular para poder pulirla y también dar la facilidad al paciente de controlar el biofilm de mejor forma. ⁽⁶³⁾

El tipo de cirugía que se realizaba durante los años 70's - 80's dependía de la filosofía de cada escuela dental. ⁽⁶³⁾ Un gran número de ensayos clínicos se realizó durante este tiempo para evaluar la eficacia del TQ. Se observó que los pacientes que tenían un buen control mecánico del biofilm en la terapia de mantención obtenían buenos resultados a la terapia periodontal, sin embargo, estos resultados no fueron superiores al grupo control que tenía buen control del biofilm, y recibió solamente TNQ. ⁽⁶⁶⁾ De estos resultados se concluye la importancia del control del biofilm por parte del paciente en la terapia de mantención independiente del tratamiento recibido (TQ o TNQ). ^(20, 66) Otro estudio que evaluó el TQ, mostró que los pacientes que no tenían un adecuado control del biofilm continuaron mostrando pérdida de inserción, independiente del tipo de cirugía periodontal que haya recibido; ⁽⁶⁷⁾ por el contrario pacientes con un adecuado control del biofilm a largo plazo lograban una mantención en los resultados obtenidos, demostrando que el éxito de la cirugía periodontal depende en gran medida del control que tenga el paciente sobre el biofilm. ⁽⁶⁸⁾

En los últimos años, los tratamientos quirúrgicos periodontales aún persisten debido al desarrollo de nuevos instrumentos, mejor iluminación y nuevas técnicas

quirúrgicas. ⁽⁶³⁾ Los enfoques quirúrgicos más usados en la actualidad son mínimamente invasivos y usan técnicas microquirúrgicas, mostrando ventajas en cuanto a cicatrización y morbilidad del paciente. ⁽⁶⁹⁾

I.7.3.- Antibioterapia como coadyuvante en el tratamiento periodontal

Entre las más de 700 especies que hay en la microbiota oral, solamente entre 15 a 20 especies han sido asociadas al inicio y progresión de la periodontitis. ⁽⁷⁰⁾ El TNQ no es específico en la eliminación de estas bacterias; sino que se centra la debridación y desintegración del biofilm, siendo este tratamiento exitoso para la mayoría de los pacientes. ⁽⁷¹⁾

Los beneficios de las terapias farmacológicas basadas en antimicrobianos (incluyendo antisépticos locales y antibióticos sistémicos), probióticos y agentes que modulan la respuesta del hospedero serán analizados en esta revisión.

I.7.3.1.- Antibióticos de uso sistémico

El uso de antibióticos sistémicos en el tratamiento de la periodontitis ha sido investigado extensamente. ⁽⁷²⁾ Se ha investigado el uso de antibióticos como monoterapia para la periodontitis debido a su etiología bacteriana, ⁽⁷²⁾ sin embargo, los resultados obtenidos no reflejan mejorías significativas, debido a la organización del biofilm, que le confiere propiedades, dentro de ellas la resistencia a los antimicrobianos. ⁽⁴¹⁾ La terapia antibiótica está indicada principalmente en pacientes con periodontitis agresiva, crónica severa, cuadros necrotizantes, abscesos del periodonto con riesgo de diseminación o compromiso del estado médico general, como profilaxis. ⁽⁹⁾ Los antibióticos deberían ser usados como coadyuvante del desbridamiento mecánico, preferiblemente como parte del TNQ. ⁽⁷²⁾

Los estudios han demostrado que el uso de antibióticos como coadyuvante ayudaría a reducir la profundidad al sondaje entre 0.2 a 0.8mm. ⁽⁷³⁾ Los antibióticos sistémicos son más efectivos cuando el biofilm está disgregado, por lo cual el debridamiento debería ser realizado antes o durante la terapia antibiótica. Los antibióticos incluso podrían ser usados hasta la reevaluación del TNQ. ⁽⁷⁵⁾

Dentro de los antibióticos sistémicos más usados se encuentran: los betalactámicos, nitroimidazoles, lincosamidas, macrólidos, tetraciclinas e inclusive en ciertas situaciones las quinolonas. En particular la asociación de amoxicilina con metronidazol ha demostrado éxito en cuadros crónicos y agresivos, ⁽⁷⁴⁾ pudiendo emplearse ciprofloxacino como alternativa a la amoxicilina en pacientes alérgicos a beta lactámicos. ⁽⁷²⁾

El uso empírico en la combinación de amoxicilina con metronidazol ha sido avalado por su eficacia como coadyuvante en el tratamiento periodontal, donde se ha demostrado la disminución en la profundidad al sondaje de 0.58 mm ⁽⁷⁶⁾ Inicialmente esta combinación era usada para atacar a la periodontitis inducida por *A. actinomycetemcomitans*, ⁽⁷⁷⁾ sin embargo la presencia de esta bacteria es relativamente baja en algunos grupos poblacionales. ⁽⁷³⁾ Posteriormente se comenzó a utilizar para periodontitis causadas por otros microorganismos. ⁽⁷⁶⁾

La asociación de amoxicilina con metronidazol puede tener efectos adversos y no cubre todo el espectro de periodontopatógenos. ⁽⁷³⁾ El uso empírico de metronidazol por si solo también ha sido justificado, ⁽⁷⁸⁾ pero la terapia combinada de amoxicilina con metronidazol ha mostrado tener mejores resultados por cubrir un mayor campo acción; el metronidazol cubre a bacilos gramnegativos anaerobios y espiroquetas, mientras que la amoxicilina ejerce acción sobre bacterias aerobias y cocos anaerobios de la cavidad oral que el metronidazol no cubre. ⁽⁷⁸⁾

I.7.3.2.- Antibióticos de uso local

El uso local de antibióticos está destinado a pacientes con lesiones o sitios localizados que no responden al tratamiento. ⁽⁷³⁾ Los antibióticos locales tienen menos efectos adversos que los de uso sistémico, además hay menos riesgo de desarrollar resistencia bacteriana y el paciente tiene un mejor compliance. ⁽⁷⁹⁾

Se ha promovido su uso como un sustituto del tratamiento quirúrgico, ⁽⁷³⁾ pero esto ha sido cuestionado e incluso se han retirado del comercio productos que promueven esta indicación. ⁽⁸⁰⁾

El uso de antimicrobianos locales ha sido evaluado en diversos ensayos clínicos aleatorizados donde se ha observado una disminución de 0.4 a 0.6 mm en la profundidad al sondaje usando fibras de tetraciclina. ⁽⁸¹⁾ Los agentes que demostraron una mayor eficacia son: las fibras de tetraciclina, dispositivos de liberación lenta de doxiciclina y minociclina; los menos eficaces serían la clorhexidina y metronidazol. ⁽⁷³⁾

En un estudio realizado por A. Bonito, et al. Mostró una ganancia de inserción clínica de 0.4 mm con chips de clorhexidina y de 0.24 con gel de doxiciclina. ⁽⁸¹⁾ En otro estudio realizado por E. Rovai et al. Mostró beneficios adicionales para individuos fumadores y diabéticos. ⁽⁸²⁾

La mayoría de los estudios disponibles muestran varias ventajas, aunque estas son dependientes de los protocolos de investigación, la población objetivo, la selección de la población y la duración de los estudios, ⁽⁸³⁾ además la mayoría de estos estudios aún tienen que ser evaluados en investigaciones comparativas. ⁽⁸³⁾

I.7.3.3.- Antisépticos

Los antisépticos son usados en el tratamiento periodontal, para la irrigación subgingival y como control químico del biofilm. ⁽⁸⁴⁾

En cuanto a los estudios que se han realizado, uno de estos comparó el uso de irrigación con clorhexidina durante el tratamiento mecánico convencional; no se encontraron mejoras significativas en cuanto al grupo control sin irrigación con clorhexidina, esto debido a que no lograría una concentración mínima inhibitoria por la poca capacidad de penetración. ⁽⁸³⁾

Hallmon W. y Rees T. demostraron que los beneficios de la clorhexidina y peróxido de hidrógeno no parecen ser relevantes. ⁽⁸³⁾ Por otro lado otro estudio mostró que el uso de povidona yodada como agente irrigante durante el TNQ, disminuye la profundidad al sondaje en 0.28 mm. ⁽⁸⁶⁾

La clorhexidina cuando es usada como coadyuvante al TNQ, en forma de colutorio puede reducir los niveles de biofilm supragingival en comparación del TNQ por sí solo ⁽⁸⁷⁾ y sus efectos inhibitorios sobre el biofilm podría retardar la recolonización bacteriana. ⁽⁸⁷⁾ El colutorio de clorhexidina elimina bacterias de otros reservorios presentes en la cavidad oral como la lengua y mucosas, las cuales no son atacadas directamente durante el tratamiento mecánico convencional, ⁽⁸⁶⁾ sin embargo sus efectos adversos como las tinciones en los dientes, lengua, restauraciones, alteraciones en la percepción del gusto y el aumento de depósitos duros podrían limitar la adherencia al tratamiento. ⁽⁸⁶⁾

I.7.3.4.- Probióticos

Los probióticos son un concepto que se han introducido para ciertas infecciones respiratorias y entéricas. ⁽⁸⁸⁾ Básicamente las bacterias son administradas para

competir con patógenos por nutrientes o sitios de colonización, y además producir sustancias en contra de las bacterias patógenas. ⁽⁸⁸⁾

En la periodontitis, los probióticos podrían interferir la recolonización bacteriana. ⁽⁸⁹⁾ Los estudios disponibles han evaluado su uso como coadyuvante al tratamiento mecánico convencional usando en su mayoría especies de *Lactobacillus*. ⁽⁹⁰⁾ Estos estudios han mostrado que el uso de probióticos podría disminuir en un 0.67 mm la profundidad al sondaje ⁽⁹¹⁾ y que el uso continuo de probióticos podrían ser efectivos en la enfermedad periodontal; ⁽⁹¹⁾ los resultados disponibles tienden a favorecer el uso de probióticos como coadyuvante, aunque los diseños entre los estudios son heterogéneos y con gran variabilidad en la interpretación de los resultados. ⁽⁹¹⁾

II.- Modulación del hospedero

II.1.- Concepto de modulación del hospedero

Existe un grupo de personas que presentan gran destrucción periodontal a pesar de lograr altos niveles de higiene oral, o que son más susceptibles a esta destrucción debido a enfermedades concomitantes que inducen una mayor progresión de la EP. ⁽¹¹⁾ No todos los individuos desarrollan la enfermedad periodontal, debido a que además del biofilm, que es el responsable del inicio de esta enfermedad, se requiere también de un huésped susceptible para su desarrollo. ⁽²³⁾ El avance del daño periodontal (pérdida ósea y pérdida de inserción), se debe a varias enzimas como metaloproteinasas (MMPs), y mediadores proinflamatorios, las cuales se encuentran elevadas en este grupo de personas. ⁽²³⁾ Paradójicamente, la respuesta inflamatoria la cual tiene una función de protección es la responsable en gran parte de la destrucción del periodonto de

inserción y soporte, llegando a representar un 80% del daño y severidad de la enfermedad periodontal. ⁽¹¹⁾ La modulación del hospedero tiene como objetivo reestablecer el balance de mediadores proinflamatorios con los mediadores antiinflamatorios para que sean compatibles con salud, ⁽¹¹⁾ por medio de diversos fármacos y agentes que incluyen: ⁽²⁴⁾

- -Antibióticos a dosis subantimicrobiana: Doxiciclina.
- -Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- -Inhibidores de la síntesis de óxido nítrico.
 - Omega 3.
 - Antagonistas del TNF- α
- -Bifosfonatos. ⁽²⁴⁾

En el grupo de personas, donde la expresión de la enfermedad parece ser mucho más exacerbada, el tratamiento mecánico convencional puede no tener los resultados esperados y la enfermedad periodontal parece seguir progresando, o en personas que están sistemáticamente comprometidas y no compensadas, como pacientes con Diabetes o VIH; es donde se busca avanzar en la modulación de la respuesta del hospedero, como parte del tratamiento periodontal, a través de diferentes fármacos y agentes los cuales se pueden clasificar en cuatro grandes grupos: ⁽⁹²⁾

1. Antiproteinasas (representadas por tetraciclinas),
2. Antiinflamatorios,
3. Fármacos que mantienen el equilibrio óseo (representados por agentes que inhiben la reabsorción ósea como los bifosfonatos),
4. Otros. ⁽⁹²⁾

II.1.1.- Tetraciclinas modificadas químicamente (TMQ)

En la búsqueda de nuevos antibióticos, Duggar a partir de un cultivo de *Streptomyces aureofaciens* descubrió en 1948 a la tetraciclina, en forma de clorotetraciclina. ⁽⁹³⁾ En 1950 Finlay et al, aislaron un cultivo de *Streptomyces rimosus*, la oxitetraciclina y en 1953 Minieri et al consiguieron la tetraciclina de un cultivo de *Streptomyces alboniger*. ⁽⁹³⁾ Estas tetraciclinas obtenidas de cultivos de *Streptomyces* son las clasificadas como *tetraciclinas de primera generación*. ^(94,95)

Luego de una serie de nuevos compuestos semisintéticos, obtenidos de las tetraciclinas de primera generación, se obtuvieron las de segunda generación, estas mejoraron sus características farmacocinéticas como liposolubilidad, absorción intestinal y vida media; dentro este grupo se encuentran la doxiciclina y minociclina. ⁽⁹⁵⁾

Por último, las tetraciclinas más recientes y más potentes, las glicilciclinas son clasificadas como tetraciclinas de tercera generación. ⁽⁹⁶⁾

Las tetraciclinas constituyen un grupo de antibióticos de amplio espectro, eficaces contra muchas especies Gram-, incluyendo también bacterias periodontopatógenas como *A. actinomycetemcomitans*. ⁽⁹⁷⁾ Su estructura química es tetracíclica, con cuatro anillos bencénicos fusionados. ⁽⁹⁸⁾ Los diferentes antibióticos de este grupo se distinguen entre sí por los radicales que se encuentran en el grupo químico básico. ⁽⁹⁸⁾ Las tetraciclinas más usadas hoy en día en periodoncia son la doxiciclina y la minociclina. ⁽⁹⁹⁾ Este grupo de fármacos que corresponden a tetraciclinas de segunda generación, tienen un alto porcentaje de absorción cuando se administran por vía oral, gran unión a proteínas plasmáticas y una elevada liposolubilidad. Su vida media permite administraciones de 1-2 veces al día, y las concentraciones alcanzadas en el fluido gingival son 2-4 veces superiores a las séricas. ⁽⁹⁹⁾

Poseen propiedades que aumentan los beneficios en su utilización, tales como; acción antiinflamatoria, inhibición de colagenasas y de la reabsorción del ósea, capacidad de promover la unión de fibroblastos a la superficie del diente, y capacidad de liberación prolongada en la cavidad oral. ⁽⁹⁹⁾

En 1989 se demostró que la doxiciclina tenía un efecto más potente en la actividad anticolagenolítica en dosis antibióticas, debido a esta propiedad en particular se propuso como un agente modulador para el tratamiento periodontal. ⁽⁹⁹⁾ A raíz de ello, Golub en 1990 reportó que la doxiciclina podía ser modificada químicamente a dosis subantibiótica, manteniendo sus propiedades anticolagenolítica, pero evitando el desarrollo de resistencia bacteriana. ⁽¹⁰⁰⁾

Las Tetraciclinas Modificadas Químicamente, como la doxiciclina a dosis subantibiótica, inhiben a las MMPs que se encuentran elevadas patológicamente, a las citoquinas proinflamatorias, y a otros mediadores que causan daño tisular. ⁽¹⁰⁰⁾ La reabsorción ósea también es disminuida por sus efectos anti-proteinasas y apoptóticos sobre los osteoblastos y osteoclastos, respectivamente; además los efectos secundarios relacionados con resistencia bacteriana y toxicidad gastrointestinal que son vistos en tetraciclinas normales, no son observados por las TMQ. ⁽⁹²⁾

II.1.1.1.- Mecanismo de acción:

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos, aunque a grandes concentraciones pueden llegar a ser bactericidas. Ingresan al interior celular por un mecanismo doble de difusión pasiva y transporte activo. ⁽⁹⁵⁾

Actúan al inhibir la síntesis proteica de los ribosomas 70s en bacterias, ⁽⁹⁹⁾ inhibiendo la transcripción del mensaje genético al impedir la penetración del RNA mensajero al interior de la subunidad 30s ribosomal. Así se impide la unión del aminoacil, incluyendo el de iniciación, el formil, con el sitio receptor en dicha unidad, provocando el bloqueo de la iniciación de la cadena polipeptídica. ⁽¹¹⁴⁾

También por su capacidad de formar quelatos con los cationes metálicos bivalentes bloquea enzimas que intervienen en la síntesis proteica que se explicará más adelante. ⁽¹¹⁴⁾

II.1.1.2.- Metaloproteinasas y tetraciclinas

La regulación de la actividad de la MMPS es realizada por inhibidores tisulares endógenos de metaloproteinasas, y por alfa-microglobulinas (proteína plasmática sintetizada principalmente por el hígado y localmente por macrófagos y fibroblastos). ⁽¹⁰²⁾ Las MMPs que se relacionan con el quiebre en la enfermedad periodontal son las MMPS 8 y 9, estas son secretadas por la gran cantidad de neutrófilos presentes en el infiltrado inflamatorio en el tejido periodontal. ⁽¹⁰²⁾

Se descubrió además que la doxiciclina tiene más efectividad en inhibir MMPs-8 (colagenasa-2) que MMPs-1 (colagenasa-1). ⁽¹⁰³⁾ Por otro lado, la doxiciclina parece ser útil en reducir los niveles patológicos de MMPs sin interferir en el recambio normal del tejido conectivo. Esta ventaja de la doxiciclina con respecto a la tetraciclina o minociclina se debe a su gran afinidad con el Zn^{2+} . ⁽¹⁰³⁾

La doxiciclina regula a las MMPs a través de diversos mecanismos: ⁽¹⁰⁴⁾

- En el epitelio de unión:
 - 1) Inhiben la producción de MMPs derivadas del endotelio al inhibir su expresión celular y síntesis. ⁽¹⁰⁴⁾

- En el tejido conectivo:
 - 1) Inhibición directa de MMPs por quelación.
 - 2) Inhibición de la activación oxidativa en MMPs latentes.
 - 3) Regulando la expresión de citoquinas proinflamatorias, incluyendo IL-1, IL-6 y TNF- α , así como la de PGE2.

- 4) Inhibición de especies de oxígeno reactivo (EOR o ROS por sus siglas en inglés) producidos por PMNNs (como peróxidos y radicales libres)
- 5) Estimulando la producción de colágeno. ⁽¹⁰⁴⁾

- Hueso alveolar

- 1) Reduce la actividad osteoclástica y reabsorción ósea
- 2) Bloquea a las MMPs de osteoclastos.
- 3) Estimula la actividad de osteoblastos y formación de hueso. ⁽¹¹⁸⁾

Estos descubrimientos llevaron a que se desarrollara la presentación subantibiótica de doxiciclina, donde el esquema terapéutico es el siguiente: 20 mg dos veces al día por 12 semanas. Hoy en día es la única en tener una licencia farmacológica para la modulación del hospedero en periodontitis. ⁽¹⁰⁵⁾

Cuando se usa doxiciclina a dosis subantibiótica, su objetivo principal no es inhibir completamente la actividad de MMPs, sino que modular o mejorar los niveles patológicos de MMPs asociados con enfermedad periodontal. ⁽¹⁰⁶⁾

Este fármaco se usa como coadyuvante al tratamiento convencional, con el fin de potenciar la resolución inflamatoria lograda por la terapia convencional. ⁽¹⁰¹⁾ En la mayoría de los pacientes, la prescripción debiera ser por 12 semanas durante o después de finalizar el tratamiento convencional no quirúrgico. ⁽¹⁰⁵⁾ El uso de doxiciclina subantibiótica debe ser evitada en pacientes con historias de hipersensibilidad a las tetraciclinas, embarazadas y niños por el riesgo de tinciones. ⁽¹⁰¹⁾

La mayoría de los estudios que han evaluado los cambios clínicos en los índices periodontales, administrando dosis subantibiótica de doxiciclina, han informado que la profundidad al sondaje (PS) disminuye en comparación al sondaje inicial al comenzar el tratamiento. ⁽¹⁰¹⁾

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados, usando doxiciclina subantibiótica como coadyuvante, han demostrado mejoras en la profundidad al sondaje. En un estudio realizado el año 2008 por Preshaw, evaluó la PS en dos grupos de pacientes con profundidades iniciales mayores a 7 mm, los dos grupos fueron sometidos a tratamiento mecánico convencional, un grupo recibió doxiciclina subantibiótica y el otro grupo recibió un placebo. ⁽¹⁰⁷⁾ Los resultados arrojaron una disminución de 2.25 mm de la PS en los pacientes con placebo y de 2,75 mm de la PS en los pacientes con tratamiento con doxiciclina a dosis subantibiótica. Esto representa una mejora de un 20 – 30% de los pacientes que tomaron doxiciclina en comparación de los que recibieron el placebo. ⁽¹⁰⁷⁾

Otro punto que se ha discutido es si el uso de doxiciclina a dosis subantibiótica puede provocar resistencia bacteriana, si se toma por largos periodos de tiempo (dos veces al día, por un periodo mínimo de tres meses). Sin embargo, no se ha encontrado evidencia científica que compruebe lo anterior, incluso en tratamientos de hasta nueve meses con el mismo fármaco y dosis. ⁽¹⁰⁸⁾

II.1.2.- Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs)

Los AINEs son fármacos que se usan comúnmente, como analgésicos, antipiréticos o como agentes antiinflamatorios. ⁽¹⁰¹⁾ Son usados comúnmente para condiciones inflamatorias y dolorosas incluyendo la artritis, gota, dolor dental, entre otros. El alivio sintomático de la inflamación se debe principalmente por la inhibición de la vía de la ciclooxygenasa del metabolismo del ácido araquidónico. ⁽¹⁰¹⁾

Su historia se remonta a la medicina herbaria, hace ya 3500 años Hipócrates prescribía usar la corteza de sauce para tratar la fiebre e inflamación. ⁽¹⁰⁹⁾ Esto se debe a que la corteza del sauce contiene ácido salicílico, un tipo de antiinflamatorio. Este se introduce al mercado por primera vez en 1899 para ser comercializado, en forma de ácido acetilsalicílico. ⁽¹⁰⁹⁾

En 1961, el profesor Stewart Adams descubrió las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno en Cobayos. ⁽¹¹⁰⁾ Luego en 1976 John Vane, descubre que el ácido acetilsalicílico inhibe la producción de prostaglandinas al inhibir la enzima prostaglandina sintetasa o ciclooxigenasa (COX), hallazgo por lo cual gano un premio Nobel en 1982. ⁽¹⁰⁹⁾

El éxito del ácido acetilsalicílico en el tratamiento de la artritis reumatoidea y osteoartritis tuvo dos consecuencias en el desarrollo de los AINEs: la aparición de nuevas moléculas, y el reconocimiento de la enzima COX como un blanco terapéutico en las enfermedades inflamatorias. ⁽¹⁰⁹⁾

Los estudios realizados durante los años 1970s – 1980s, en los cuales se comenzó a dar implicancia a las prostaglandinas en la patogénesis de la enfermedad periodontal, dio como resultado el inicio de investigaciones sobre los AINEs; si es que estos tendrían algún beneficio en el tratamiento de la enfermedad periodontal. ⁽¹¹²⁾

Las primeras evidencias que indicaron que los AINEs podían reducir la progresión de la enfermedad periodontal, fue por parte de pacientes que recibían terapia con AINEs por periodos prolongados de tiempo para el manejo en desordenes musculoesqueléticos. ⁽¹¹³⁾ Se vio que los pacientes que tomaban AINEs por periodos prolongados tenían menor profundidad al sondaje y menor inflamación, que los pacientes que no los habían tomado. ⁽¹¹³⁾ Subsecuentemente, otros estudios confirmaron que los AINEs tanto tópicos como sistémicos, parecen mostrar un efecto protector ante la inflamación periodontal. ⁽¹¹⁴⁾

El primer estudio que se desarrolló para ver el efecto de los AINES en enfermedad periodontal evaluó a 22 individuos, los cuales habían estado tomando AINEs por un periodo de un año. Estos sujetos mostraron significativamente menos inflamación y sacos con menor profundidad en comparación al grupo control, que no estaba consumiendo fármacos antiinflamatorios. ⁽¹⁰³⁾ Estos resultados indicaron

que los AINEs podrían influenciar en la respuesta del tejido periodontal al inhibir la producción de prostaglandinas en estos tejidos. ⁽¹⁰³⁾

En otro estudio se comparó las radiografías dentales de 75 pacientes que habían estado tomando AINEs durante cinco años debido a artritis, con otros 75 individuos sanos. Los pacientes que consumieron AINEs tenían significativamente menos pérdida ósea que el grupo control. Esto concluyó que la pérdida ósea a largo plazo se debía al consumo de AINEs, específicamente aspirina e indometacina. ⁽¹⁰³⁾

En términos generales un descubrimiento fue consistente: la pérdida de hueso alveolar siempre era menor en pacientes que consumían AINEs como parte del tratamiento periodontal, en comparación de los pacientes que consumieron placebo. ⁽¹⁰³⁾

II.1.2.1.- Efectos adversos:

Un gran número de efectos adversos fueron detectados y un problema aún mayor, era que los pacientes necesitaban tomar los AINEs diariamente por muchos años para que el impacto en la pérdida ósea fuera notorio, lo que aumentaban el riesgo a padecer efectos adversos. ⁽¹¹⁵⁾

Los AINEs causan diversos efectos adversos, cuando son administrados por periodos prolongados de tiempo, dentro de los efectos más comunes se incluyen:

- Efectos a nivel gastrointestinal
- Efectos a nivel renal
- Efectos a nivel cardiovascular
- Reacciones de hipersensibilidad ⁽¹¹⁵⁾

Los efectos gastrointestinales ocurren por la inhibición de prostaglandinas (especialmente las prostaglandinas PGE2 Y PG11) las cuales estimulan la

secreción de moco y bicarbonato y mantienen el flujo sanguíneo de la mucosa. ⁽¹¹⁶⁾ La base fisiopatológica para la gastropatía por AINEs es precisamente la inhibición de la síntesis de estas prostaglandinas, conduciendo a una menor secreción de moco, bicarbonato y reduciendo el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica. Adicionalmente, los AINEs inducen un incremento de la adhesión de los leucocitos (principalmente neutrófilos) en el endotelio vascular de la microcirculación gastrointestinal, que ha demostrado ser un evento temprano y crítico en la patogénesis de lesión gástrica inducida por estos fármacos. ⁽¹¹⁶⁾ La lesión gástrica por AINEs está asociado a inhibición tanto de COX-1 y COX2 y no a uno de ellos aisladamente, como era pensado en un inicio. ⁽¹¹⁵⁾

Los efectos a nivel renal y de homeostasis incluyen la retención de sodio y fluidos, debido a los cambios en el flujo sanguíneo renal el cual es modulado por prostaglandinas (aumentando el riesgo de hipertensión). ⁽¹¹⁷⁾ Las prostaglandinas causan vasodilatación de arteriolas aferentes del glomérulo para mantener una filtración normal, y los AINEs al inhibir prostaglandinas tienen como resultado la reducción de la presión de perfusión renal, aumentando la retención de fluidos. ⁽¹¹⁷⁾

II.1.2.2.- Ciclooxigenasa (COX)

La activación de la enzima fosfolipasa A2, en respuesta a varios estímulos, hidroliza los fosfolípidos de la membrana, liberando ácido araquidónico en el citoplasma. Este, a su vez, sirve de sustrato para dos vías enzimáticas: ciclooxigenasa y lipooxigenasa. Por la vía de la COX se genera la prostaglandina (PG) H2, que estimula la formación de variados prostanoides, incluidas diversas prostaglandinas y tromboxano A2. Por la vía de la lipooxigenasa se forman leucotrienos, lipoxinas y otros productos. ⁽¹¹⁸⁾ La inhibición de la vía de la COX es donde los AINEs ejercen su efecto. ⁽¹¹⁵⁾

En 1991 se demostró la existencia de dos isoformas de COX (COX-1 y COX- 2), ambas son codificados por diferentes genes y tienen estructuras químicas similares. La COX- 1 es expresada o producida en una forma constante (constitutiva, es decir sin necesidad de ningún estímulo) en muchos tejidos, mientras que la COX- 2 es inducida por procesos inflamatorios. La COX-1 tiene un rol fisiológico importante, protege la mucosa gástrica, controla el flujo sanguíneo renal, además de funciones en la homeostasis, respuesta inmune, pulmonar, cardiovascular, entre otras. La COX-2 producida por estimulación inflamatoria, a su vez causado por diversos productos endógenos como citoquinas, endotoxinas y factores de crecimiento; originan prostaglandinas. Las prostaglandinas contribuyen al desarrollo de edema, rubor, fiebre e hiperalgesia. ⁽¹⁰⁹⁾ La COX-2 también se expresa en las células vasculares endoteliales normales, los cuales secretan prostaciclina en respuesta al daño endotelial. ⁽¹¹⁵⁾

Hoy se reconoce que la inhibición de la COX-1 tiene como resultado una mayor cantidad de efectos adversos, por lo cual se desarrolló una clase de AINEs capaces de inhibir selectivamente a la COX-2 (anexo tabla 2), que podían ofrecer la posibilidad de manejar las diversas condiciones inflamatorias crónicas. Sin embargo, a pesar de que estudios realizados en animales ⁽¹¹⁸⁾ y humanos, ⁽¹¹⁹⁾ se demostró que los AINEs selectivos para la COX-2 modificaban la producción de prostaglandinas en el tejido periodontal; estos AINEs podían causar graves problemas cardiovasculares, pudiendo incluso poner en riesgo la vida del paciente, teniendo como consecuencia el retiro de la mayoría de estos fármacos por parte de sus propios fabricantes. ⁽¹¹⁹⁾

Antiinflamatorios no Esteroidales		
Clasificación		
No Selectivos (COX-1 y 2) (Tradicionales, convencionales)	Selectivos de COX-2 (No específicos)	Selectivos (COX-2) (COXIBEs)(Específicos)
Aspirina	Piroxicam (Feldene)	Rofecoxib (Vioxx)
Acetaminofén	B-Piroxicam (Cycladol)	Valdecoxib (Bextra)
Indometacina (Indocid)	Meloxicam (Movatec)	Parecoxib
Ibuprofeno (Motrin, Daisy)		Celecoxib (Celebra)
Naproxeno (Naprosin)		Etoricoxib (Arcoxia)
Sulindac (Clinoril)		Lumiracoxib (Plexige)
Diclofenaco (Voltaren)		
Cetoprofeno (Profenid)		

Tabla 2. Clasificación de los AINEs, según su selectividad para la cicloxigenasa.
(115)

II.1.3.- Fármacos que mantienen el equilibrio óseo (Bifosfonatos):

Son un tipo de fármacos que intervienen en la actividad osteoclástica, inhibiendo la reabsorción ósea. ⁽¹¹⁵⁾ Su estructura fosfato-carbón-fosfato, les permite unirse a los iones metales como el Ca^{2+} y a las superficies óseas, protegiéndolas contra la reabsorción ósea. ⁽¹¹⁵⁾

Son usados extensivamente en el manejo de la osteoporosis y otras enfermedades relacionadas con la reabsorción ósea, además se usa como tratamiento para algunos tipos de cáncer como el de mamas y variedades de cáncer óseo. ⁽¹¹⁵⁾

Se comenzó a realizar una serie de estudios para evaluar el uso de los bifosfonatos como tratamiento para la periodontitis. ⁽¹⁰⁵⁾ Los resultados iniciales

parecieron ser prometedores pero pocos estudios mostraron algún tipo de beneficio, ⁽¹²⁰⁾ y su eficacia no fue confirmada por ningún ensayo clínico. ⁽¹²⁰⁾ Además, comenzaron a surgir efectos adversos, específicamente “osteonecrosis mandibular”, el cual se caracteriza por la exposición de hueso necrótico en el maxilar o la mandíbula con riesgo de infección, debido a lo anteriormente expuesto es que se terminaron de realizar investigaciones como tratamiento en la enfermedad periodontal. ⁽¹²¹⁾

II. 1.4.- Otros:

II.1.4.1 Anticitoquinas y terapias biológicas

Las terapias biológicas son generalmente usadas como tratamiento para la artritis reumatoide, además de otras condiciones inflamatorias y autoinmunes como la enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis, y colitis ulcerosa. ⁽¹¹⁵⁾ En el tratamiento de las artritis reumatoides, las terapias biológicas usualmente son prescritas con metotrexato cuando la respuesta al tratamiento convencional no es la esperada. ⁽¹²²⁾ Los agentes biológicos inhiben la actividad de citoquinas específicas y son los anticuerpos monoclonales los que generalmente se unen a estas citoquinas. Son buenos inmunosupresores por lo cual se pueden encontrar más efectos adversos, entre ellos se encuentran la reactivación de infecciones como tuberculosis o el desarrollo de linfomas u otros tumores. ⁽¹¹⁵⁾ Dentro de estos agentes biológicos que están disponibles se encuentran fármacos como: Infliximab, Etanercept o Adalilumab que inhiben al TNF-alfa; Anakinra que inhibe a la IL-1; Tocilizumab que inhibe a la IL-6. ⁽¹¹⁵⁾

Tanto la periodontitis como la artritis son enfermedades inflamatorias crónicas con una patogénesis y factores de riesgo en común, pero la gran diferencia entre estas dos condiciones es que la periodontitis es inducida por un biofilm, mientras que la artritis ocurre por una respuesta autoinmune, en donde el sistema inmune adquirido crea una respuesta en contra del mismo individuo. ⁽¹¹⁵⁾

Dadas las similitudes entre la patogénesis de la periodontitis y la artritis reumatoide, es necesaria para la investigación periodontal saber sobre las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la artritis. ⁽¹⁰⁵⁾

En cuanto al uso de terapias biológicas para el tratamiento dental, los estudios en animales han demostrado ser eficaces en reducir la pérdida ósea alveolar en primates ⁽¹²³⁾ y la disminución del infiltrado inflamatorio celular en ratones. ⁽¹²⁴⁾ A la fecha hay pocos estudios en cuanto al uso de terapias biológicas como tratamiento de periodontitis en humanos, ⁽¹¹⁵⁾ Los pocos estudios que hay son en pacientes que están en tratamiento por artritis reumatoide, además estos estudios han sido confusos e inconsistentes y no se han hecho estudios específicos como tratamiento para periodontitis. ⁽¹¹⁵⁾ Sin embargo, en un estudio realizado por C. Savioli, et al. Se evaluó el estado periodontal seis meses antes y después del inicio del tratamiento de artritis reumatoide con anticitoquinas; los parámetros evaluados en este estudio (sangrado, profundidad al sondaje y pérdida de inserción) no variaron significativamente con el grupo control que no recibió terapia con anticitoquinas. ⁽¹²⁵⁾ Por otro lado, el tratamiento con anticitoquinas si logró disminuir la severidad de la artritis, aunque esta mejora fue mayor en pacientes que no tenían periodontitis en comparación al grupo con periodontitis. ⁽¹²⁵⁾ Debido a estos datos es que se debería investigar más sobre las terapias biológicas en periodontitis y los parámetros en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide y periodontitis. ⁽¹²⁵⁾

II.1.4.2.- Antibióticos con propiedades antiinflamatorias

Como se mencionó anteriormente, la inflamación periodontal es inducida por bacterias periodontopatógenas dentro de un biofilm subgingival, y gran parte del desarrollo de periodontitis se debe a la respuesta del hospedero. ^(1, 2, 6) Debido a esto, es que fármacos que combinen propiedades tanto antibacterianas como antiinflamatorias podrían ser de interés para el tratamiento de la periodontitis. ⁽¹⁰⁵⁾

Uno de los fármacos con estas características es la *Azitromicina*, un derivado sintético de la eritromicina que es un antibiótico bacteriostático, usado en una variedad de infecciones. ⁽¹²⁶⁾ Sin embargo, la azitromicina también posee propiedades antiinflamatorias, ⁽¹²⁷⁾ dando como resultado la inhibición de varias citoquinas como: interleuquina-1 beta, interleuquina-6, factor de necrosis tumoral-alfa y el factor estimulante de colonias de granulocitos, entre otras quimiocinas. ⁽¹²⁷⁾ El uso de azitromicina como antibiótico formando parte del tratamiento no quirúrgico convencional ha sido evaluado en pocos estudios, demostrando algunos beneficios en el tratamiento periodontal, ⁽¹²⁸⁾ sin embargo no hay estudios que evalúen las propiedades antiinflamatorias de la azitromicina para el manejo de la periodontitis.

II.1.4.3.- Ácidos grasos poliinsaturados / mediadores lipídicos de resolución de la inflamación

La resolución de los procesos inflamatorios es fundamental en la respuesta inmunoinflamatoria. ⁽¹²⁹⁾ Antes se creía que la inflamación disminuía gradual y pasivamente a medida que se eliminaba el estímulo inflamatorio, sin embargo, hoy se reconoce que la resolución de la inflamación es un proceso controlado, en el cual mediadores endógenos como resolvinas inducen el declive de la infiltración leucocitaria, reducción de la permeabilidad y vasodilatación, y facilita la remoción de los desechos de leucocitos, macrófagos, bacterias y tejido necrótico. ⁽¹³⁰⁾ La resolución de la inflamación es importante para prevenir la inflamación crónica. Las moléculas que *apagan* la inflamación podrían ser atractivas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como la periodontitis o podrían tener menos efectos adversos que los tratamientos con antiinflamatorios. ⁽¹³¹⁾ Los mediadores lipídicos que se han investigado para la modulación del hospedero son las lipoxinas, resolvinas y protectinas. ⁽¹²⁹⁾ Las lipoxinas son derivados del ácido araquidónico, y las resolvinas y protectinas son derivados del omega-3, un ácido graso poliinsaturado que se encuentra presente en la dieta como en el aceite de pescado. ⁽¹³²⁾

II.1.4.3.1.- Resolvinas y protectinas

Las resolvinas y las protectinas son mediadores lipídicos de la inflamación. ⁽¹³²⁾ Poseen propiedades antiinflamatorias y pro resolutivas de la inflamación al inhibir componentes de la inflamación como el TNF-alfa y disminuir el reclutamiento de células inmunoinflamatorias como neutrófilos en el sitio de la inflamación y reducir la actividad osteoclástica asociada a la reabsorción ósea. ⁽¹³³⁾ Específicamente se ha descrito en la literatura que la resolvina E1 disminuye el reclutamiento de neutrófilos, ayuda a la resolución de la inflamación, mientras que la resolvina D1 ayuda al control de la inflamación a través del estrés oxidativo. ⁽¹³³⁾

Los estudios en animales han demostrado un potencial efecto en la resolución de la periodontitis. ⁽¹³²⁾ En un estudio en conejos con periodontitis previamente inducida con *Porphyromonas gingivalis* se les administró resolvina E1 y en los resultados se observó una completa resolución de la inflamación y la recuperación de tejidos blandos y duros en comparación al grupo control. ⁽¹³⁴⁾ Otro estudio en ratones, mostró que la resolvina E1 era capaz de disminuir la pérdida ósea alveolar y aumentar la expresión de osteoprotegerina sin tener algún impacto sobre el RANKL, lo que sugiere que la resolvina E1 modula la reabsorción ósea por acción directa sobre el hueso. ⁽¹³³⁾

En humanos, son pocos los estudios que se han llevado a cabo para evaluar el uso de resolvinas como tratamiento de la periodontitis. En uno de estos estudios se evaluó el uso de complementos alimenticios de aceite de pescado con dosis bajas de aspirina, como coadyuvante del TNQ. ⁽¹³⁵⁾ Se observó: una disminución en la profundidad al sondaje, disminución en los niveles en saliva de RANKL y de MMPs-8 en comparación al grupo control que sólo recibió tratamiento mecánico convencional. ⁽¹³⁵⁾

En otro estudio se comparó el uso de resolvina E1 como tratamiento para la periodontitis agresiva, en este estudio se observó que la fagocitosis de los

macrófagos en estos pacientes disminuyó a niveles similares a los de los macrófagos del grupo control. ⁽¹³⁶⁾ Estos hallazgos podrían relacionar el uso de resorvinas en pacientes con periodontitis agresiva, para regular la fagocitosis disfuncional de los macrófagos en estos pacientes. ⁽¹³⁶⁾

II.1.4.4.- Inhibidores de RANKL

El Rank, es un receptor de superficie expresado por los osteoclastos progenitores y maduros, y su ligando, el RANKL se une al RANK, produciendo que los osteoclastos se diferencien y se activen, causando reabsorción ósea. La osteoprotegerina (OPG) inhibe la reabsorción ósea al unirse al RANKL. Este sistema RANK/RANKL/OPG juega un papel fundamental en la regulación del metabolismo óseo. ⁽¹³⁷⁾

Las citoquinas proinflamatorias producen el aumento de RANKL, lo que se traduce en el aumento en la reabsorción ósea, ⁽¹³⁸⁾ por lo cual tratamientos que apuntaran a disminuir los niveles de RANKL han comenzado a desarrollarse. Se logró crear un anticuerpo monoclonal anti-RANKL (denosumab) para el tratamiento de enfermedades de reabsorción ósea, como la osteoporosis; administrando denosumab vía subcutánea, la cual ha mostrado tener mejoras clínicas y ser bien tolerado por el paciente. ⁽¹³⁹⁾ A la fecha, no hay estudios del uso de denosumab para tratamiento periodontal. Sin embargo se realizó un estudio experimental con OPG con el objetivo de disminuir los niveles de RANKL: los resultados mostraron que se inhibía la reabsorción ósea, indicando que la inhibición de RANKL puede ser un objetivo potencial para la periodontitis. ⁽¹⁴⁰⁾

Discusión

La modulación del hospedero con fármacos, como parte del tratamiento periodontal, no es un concepto nuevo: a lo largo del tiempo ha sido posible encontrar distintas experiencias con diversos fármacos que han sido estudiadas para este propósito.¹ Ésta investigación comenzó hace ya más de 30 años atrás, cuando John Vane descubrió que el mecanismo de acción de la aspirina se producía al inhibir a la enzima ciclooxigenasa.⁽¹⁰⁹⁾ Debido a la similitud de la patogénesis de la artritis con la enfermedad periodontal, se comenzaron los estudios para ver el potencial uso de AINEs en la periodontitis. Así fue como Waite I. et al, realizaron el primer estudio que observó el uso de AINEs en periodontitis, donde se vio que eran efectivos al reducir la profundidad al sondaje y la inflamación.⁽¹¹³⁾ Otros estudios también mostraron resultados similares, pero debido a los efectos adversos asociados a problemas gastrointestinales (principalmente por inhibición de COX-1) y problemas cardiacos (por inhibición de COX-2) es que se declinó su uso como tratamiento coadyuvante para la periodontitis.⁽¹¹⁵⁾

En la década de los 90's, comenzó una nueva ola de investigación, con el uso de tetraciclinas especialmente la doxiciclina, debido a su eficacia como inhibidor de las MMPs.⁽¹¹⁾ Fue en 1990 cuando Golub et al, reportó que la doxiciclina podía ser modificada químicamente a dosis subantibióticas, con el objetivo de evitar el desarrollo de resistencia bacteriana y mantener sus propiedades anticolagenolíticas.⁽¹¹¹⁾ Diversos ensayos clínicos aleatorizados confirmaron el beneficio del uso de dosis subantibiótica como parte del tratamiento, sin tener ningún efecto adverso relacionado con la generación de resistencia bacteriana, por otro lado su uso debe evitarse en pacientes embarazadas y niños por el riesgo a generar tinciones.⁽¹¹⁵⁾ Hasta la fecha, esta dosis de doxiciclina subantibiótica es la única con licencia disponible para ser usada como agente modulador en el tratamiento de la periodontitis; donde el esquema sugerido es el siguiente: una administración de 20 mg, dos veces al día durante 12 semanas.⁽¹⁰⁵⁾ Por otro lado,

los estudios no han podido explicar con claridad que tipos de pacientes deberían optar por este tratamiento, aunque se sugiere que sea usado en pacientes donde la clínica de la enfermedad periodontal sea más exagerada y/o en pacientes que estén sistemáticamente comprometidos y no compensados, como pacientes con Diabetes o VIH ⁽¹⁰⁵⁾

Los bifosfonatos, debido a su uso en enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo, se han propuesto como una alternativa dentro de la modulación del hospedero en la terapia periodontal. Los resultados iniciales parecieron ser prometedores, pero pocos estudios mostraron algún tipo de beneficio, ⁽¹²⁰⁾ y su eficacia no fue confirmada por ningún ensayo clínico. ⁽¹²⁰⁾ Los estudios de bifosfonatos como tratamiento periodontal comenzaron a declinar debido a los efectos adversos relacionados con la osteonecrosis mandibular. ⁽¹²¹⁾

Las terapias con el uso de anticitoquinas o agentes biológicos, han sido usadas ampliamente para el manejo de la artritis reumatoide, y dadas las similitudes de la patogénesis con la periodontitis, es que se ha investigado como tratamiento para la modulación del hospedero en la enfermedad periodontal. ⁽¹²²⁾ Sin embargo, existen preocupaciones en cuanto a su uso debido a los efectos adversos que poseen, los cuales han sido bien documentados, ⁽³⁸⁾ y dentro de los que se incluyen: el aumento del riesgo a infecciones y malignización de tumores. ⁽³⁸⁾ Similar a lo que sucede con otras condiciones autoinmunes e inflamatorias, el conocimiento de la totalidad de las funciones de las citoquinas en la periodontitis aún está lejos de ser entendido por completo, ⁽¹⁰¹⁾ y simplemente al inhibir una citoquina específica, puede que no siempre se obtenga un beneficio clínicamente relevante para la enfermedad en cuestión. ⁽¹⁰¹⁾ Esto se debe a que muchas citoquinas tienen efectos similares sobre las células en las que interactúa, por lo cual, si se inhibe una citoquina específica, otra puede proveer la misma función de la citoquina que fue inhibida. Además los estudios en animales muestran que en enfermedades como la artritis reumatoide no es posible predecir con certeza si los beneficios mostrados en animales serán logrados también en humanos. ⁽¹⁴¹⁾

En el tratamiento de la artritis reumatoide, la inhibición del TNF-alfa con anticitoquinas y metotrexato ha mostrado tener mejoras clínicas; probablemente esto sea atribuible al rol que tiene esta citoquina en la regulación de la patogénesis de la enfermedad. ⁽¹⁴²⁾ Además, al usar agentes biológicos para inhibir el TNF-alfa en pacientes con artritis reumatoide, también se disminuyen otros mediadores, como lo son la Il-1beta y la Il-6, lo cual lógicamente proporciona efectos antiinflamatorios. ⁽¹⁴³⁾ Ningún estudio a la fecha ha investigado directamente el uso de anticitoquinas como tratamiento para la periodontitis. Sin embargo, esto se debe al alto precio y los riesgos que significarían la administración de estos agentes para ser usados como parte de la terapia periodontal. ⁽¹⁰¹⁾ Es posible que nuevas generaciones de anticitoquinas, con menos riesgos en su uso, puedan tener relevancia en el tratamiento de la periodontitis. ⁽¹⁰¹⁾

Los mediadores lipídicos pro-resolvinas, aparecen para ofrecer una nueva clase de terapia farmacológica que podría ser usado como coadyuvante en la modulación de la respuesta del hospedero en la periodontitis. ⁽¹²⁹⁾ Los mayores beneficios de las pro-resolvinas se deben a que son resolutivos fisiológicos de la inflamación. ⁽¹³²⁾

El desarrollo de fármacos que mimeticen las acciones de estas moléculas puede ser útil como tratamiento para una variedad de condiciones crónicas inflamatorias, incluyendo la periodontitis. ⁽¹³⁶⁾

Las propiedades inmunomodulatorias de un gran número de drogas y moléculas están siendo investigadas en la actualidad, como es el caso de inhibidores del RANKL y resolvinas, para ser evaluadas como tratamiento para la periodontitis. El desafío involucra el conocimiento respecto a la patogénesis de la enfermedad periodontal y los estudios en animales para desarrollar y evaluar estos fármacos y moléculas, para evaluar sus riesgos y beneficios asociados a su uso clínico, como así sus efectos adversos, interacción y variaciones que puedan presentar. Sin

embargo, en el futuro próximo se ve el surgimiento de nuevas terapias antiinflamatorias para modular la respuesta del hospedero. ⁽¹⁰⁵⁾

CONCLUSIONES

Con los antecedentes expuestos en esta revisión se puede concluir que:

1. El tratamiento no quirúrgico periodontal debe ser la primera opción terapéutica, con el objetivo de desorganizar el biofilm bacteriano. La modulación de la respuesta inflamatoria del paciente es recomendable en pacientes que tengan una clínica exacerbada de la enfermedad atribuible a una excesiva respuesta inmune o actividad de MMPs y otros mediadores inflamatorios, o que tengan enfermedades concomitantes que también modulen de alguna forma la respuesta inmune. tales como la diabetes o VIH.
2. La modulación del hospedero se debe realizar preferiblemente después del TNQ o incluso en las sesiones de reevaluación periodontal.
3. La evidencia científica indica que para lograr el éxito del tratamiento periodontal (con o sin coadyuvantes), el paciente debe mantener revisiones periódicas y tener un buen control mecánico del biofilm.
4. Se recomienda mantener especial atención en los tratamientos e investigaciones disponibles de enfermedades inflamatorias autoinmunes, como la artritis reumatoide, debido a su similitud en la patogénesis de esta enfermedad con la periodontitis.
5. La modulación del hospedero utilizando antibióticos, en particular la doxiciclina en dosis subantibiótica, busca regular los procesos inmunoinflamatorios de la enfermedad periodontal en el hospedero y no así a la etiología bacteriana de la enfermedad; de esa forma se evita el riesgo de generar resistencia bacteriana.
6. Existen bases biológicas que relacionan los mediadores proinflamatorios con el desarrollo y manifestación clínica de la enfermedad periodontal. Sin embargo, aún

falta investigar y desarrollar nuevos tratamientos anticitoquinas en la periodontitis, sin generar los efectos adversos que en la actualidad se producen cuando se usan estos tratamientos.

7. Se recomienda seguir en la investigación de mediadores lipídicos, especialmente de la resolvina, debido a que en las últimas investigaciones se ha visto un potencial efecto resolutorio de la inflamación periodontal, sin presentar efectos adversos en particular.
8. Existe abundante evidencia científica para indicar que el uso de AINEs en la modulación del hospedero no se debería realizar, debido a sus adversos implicados cuando se toman por largos periodos de tiempo.
9. El uso de doxiciclina subantibiótica debería ser considerado como primera línea de elección en la modulación del hospedero, debido a la gran evidencia científica que lo avala y al ser el único disponible en el mercado en tener licencia para ser administrado con tal indicación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* [Internet]. 1996 Nov [Citado 2017 Oct 15]; 1(1):821-78. Disponible en: <http://www.joponline.org/doi/abs/10.1902/annals.1996.1.1.821?journalCode=annals>
- 2) Jaffar N, Miyazaki T, Maeda T. Biofilm formation of periodontal pathogens on hydroxyapatite surfaces: Implications for periodontium damage. *J Biomed Mater Res A* [Internet]. 2016 Nov. [Citado 2017 Oct 15]; 104(11):2873-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27390886>
- 3) Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Suppl* [Internet]. 2013 May. [Citado 2017 Oct 15]; (136):1-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635385>
- 4) Theilade E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1986 Nov. [Citado 2017 Oct 15]. 13(10):905-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3540019>
- 5) Socransky S, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol 2000* [Internet]. 1994 Jun. [Citado 2017 Oct 15]. 5:7-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9673160>

6) Page R, Kornman K. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* [Internet]. 1997 Jun. [Citado 2017 Oct 15]. 14:9-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9567963>

7) Haffajee A, Cugini M, Dibart S, Smith C, Kent R, Socransky S. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1997 May. [Citado 2017 Oct 15]. 24(5):324-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9178112>

8) Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000* [Internet]. 2017 Oct. [Citado 2017 Oct 15]; Oct;75(1):7-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758294>

9) Feres M, Figueiredo LC, Soares GM, Faveri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol 2000* [Internet]. 2015 Feb. [Citado 2017 Oct 15]; 67(1):131-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494600>

10) Caton J, Ryan M. Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD). *Pharmacol Res* [Internet] 2011 Feb. [Citado 2017 Oct 15]; 63(2):114-20. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661810002288?via%3Dihub>

11) Mark P, Van Dyke T. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol 2000* [Internet]. 2017 Oct. [Citado 2017 Oct 15]; 75(1):317-329. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758299>

12) J albandar. Underestimation of periodontitis in NHANES surveys. J Periodontol [Internet]. 2011 Mar. [Citado 2017 Oct 16]; 82(3):337-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21214340>

13) Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. Ann Periodontol. [Internet]. 1999 Dic. [Citado 2017 Oct 16]; 4(1):7-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10863371>

14) Jan Lindhe, Niklaus P. Lang, Thorkild Karring. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 5º ed. Lindhe J., editor. Suiza: Panamericana; 2009

15) Weinberg M., Eskow R. Periodontal terminology revisited. J Periodontol 2000. [Internet]. 2003 Abr. [Citado 2017 Oct 10]; 74(4):563-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12747464>

16) Meyle J., Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. Periodontol 2000. [Internet]. 2015 Oct. [Citado 2017 Oct 10]; 69(1):7-17. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/prd.1994.5.issue-1/issuetoc>

17) Escudero N., Perea M, Bascones A. Revisión de la periodontitis crónica: Evolución y su aplicación clínica. Avances en Periodoncia [Internet]. 2008 Abr [citado 2017 Oct 16]; 20(1): 27-37. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852008000100003&lng=es.

18) Mariotti A, Hefti AF. Defining periodontal health. BMC Oral Health [Internet]. 2015 Sep. [Citado 2017 Oct 12]; 10(4):433-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26390888>

- 19) Galgut P, O'Mullane D. Statistical analysis of data derived from clinical variables of plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1998 Jul. [Citado 2017 Oct 12]; 25(7):549-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696254>
- 20) Rüdín H, Overdiek H. Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv Odontol Acta* [Internet]. 2017 Abr. [Citado 2017 Oct 12]; 14(1):21-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5438796>
- 21) Polson A, Goodson J. Periodontal diagnosis. Current status and future needs. *J Periodontol* [Internet]. 1985 Ene. [Citado 2017 Oct 12]; 56(1):25-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3882931>
- 22) Echevarria J. y Blanco J. Diagnóstico y Pronóstico. J. Echevarría. Manual SEPA de Periodoncia y Terapéutica de Implantes. Madrid. Panamericana; 2005. p. 32-38
- 23) Kassebaum N, Bernabé E. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010. *A Systematic Review and Meta-regression. J Dent Res*. [Internet]. 2014 Nov [Citado 2017 Oct 15]; 93(11): 1045–1053. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261053>
- 24) Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* [Internet]. 2015 Oct [Citado 2017 Oct 15]; 69(1):7-17. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26252398>
- 25) Carranza TN, Newman MI, Takei HT. Carranza's clinical periodontology. 10 ed. Madrid: interamericana de España; 2006.
- 26) Flemming T. Periodontitis. *Ann Periodontol*. [Internet]. 1999 Nov [Citado 2017

Oct 6]: 4(1):32-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10863373>

27) Chandki R, Banthia P, Banthia R. Biofilms: A microbial home. J Indian Soc Periodontol [Internet] 2011 Mar [Citado 2017 25 Oct]; 15(2), 111–114. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976832>

28) Botero J, Bedoya E. Determinantes del Diagnóstico Periodontal. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral [Internet]. 2010 Ago [Citado 2017 Oct 25]; 3(2); 94-99. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072010000200007

29) Minsal.com [homepage on the internet]. Santiago: MINSAL; c2012 [updated 2012; consultado 2017 Nov 15] Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/7dc33df0bb34ec58e04001011e011c36.pdf>.

30) Martinez P, Hyman J. Reichman. Dental, Oral and Craniofacial Data Resource Center, NIH, Division of Oral Health, CDC. Oral Health US [Internet]. 2002 Nov [Citado 2017 Oct 17]; Disponible en: <http://drc.hhs.gov/report/pdfs/OralHealthfigures.pdf>

31) Ministerio de Salud. Estudio de preferencias sociales para la definición de Garantías Explícitas en Salud (Internet). Santiago, Chile: Ministerio de Salud; 2008. (consultado 2017 Nov 20). Disponible en: http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/IF_ESTUDIO_PREFERENCIAS_SOCIALES_GES_2009.pdf.

32) Carvajal P. Enfermedades periodontales como un problema de salud pública: el desafío del nivel primario de atención en salud. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral [Internet]. 2016 ago. [Citado 2017 oct 28]; 56(1):25-34. Disponible

en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072016000200016%20el%2093%

33) López R, Fernández O. Epidemiology of clinical attachment loss in adolescents. J Periodontol [Internet]. 2001 Dic [Citado 2017 Oct 28]; 72:1666-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11811502>

34) Gamonal J, Lopez N. Periodontal conditions and treatment needs, by CPITN, in the 35-44 and 65-74 year-old population in Santiago, Chile. Int Dent J [Internet]. 1998 Abr [Citado 2017 Oct 28]; 48 (2):96-103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9779090>

35) Thomson W, Sheiham A. Sociobehavioral aspects of periodontal disease. Periodontol 2000 [Internet]. 2012 Oct [Citado 2017 Oct 20]; 60:54-636. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0757.2011.00405.x>

36) Chapple I. Time to take periodontitis seriously. BMJ [Internet]. 2014 Abr [Citado 2017 Oct 20]; 348:g2645. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721751>

37) Van Dyke T, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. J Int Acad Periodontol [Internet]. 2005 Ene [Citado 2017 Oct 20]; 7(1):3-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1351013/>

38) Alvear F, Vélez M. Factores de riesgo para las enfermedades periodontales. Rev Fac Odontol Univ Antioq [Internet]. 2010 Dic [Citado 2017 Oct 20]; 22 (1): 109-116. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-246X2010000200012&lng=es.

- 39) Stanko P, Izakovicova L. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. Send to Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub Internet. 2014 Ene [Citado 2018 Ene 14]; 158(1):35-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509898>
- 40) Socransky SS¹, Haffajee AD, Cugini MA, et al. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol. [Internet]. 1998 Feb [Citado 2018 Abr 20]; 25(2):134-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495612>
- 41) Dutzan N, Rivas C. Levels of interleukin-21 in patients with untreated chronic periodontitis. J Periodontol [Internet]. 2011 Oct [Citado 2017 Sep 15]; 82(10):1483-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21405938>
- 42) Chandki R, Banthia P. Biofilms: A microbial home. J Indian Soc Periodontol [Internet] 2011 Mar [Citado 2017 Oct 25]; 15(2), 111–114. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976832>
- 43) Saini R, Saini S. Biofilm: A dental microbial infection. J Nat Sci Biol Med [Internet] 2011 Ene [Citado 2017 Sep 10]; 2(1): 71–75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312703/>
- 44) Page R, Schroeder H. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest [Internet]. 1976 Mar [Citado 2017 oct 10]; 34(3):235-49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/765622>
- 45) Marsh P. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? Microbiology [Internet]. 2003 Feb [Citado 2017 Oct 19]; 149: 279–294. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12624191>

46) Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. J Periodontol [Internet]. 2008 Ago [Citado 2017 Nov 2]; 79: 1601–1608. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2563957/>

47) Loesche W. Chemotherapy of dental plaque infections. Oral Sci Rev [Internet]. 1976 Sep [Citado 2017 Nov 2]; 9: 65–107. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1067529>

48) Delima A, Van Dyke T. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. Periodontol 2000. [Internet] 2003 Ene [Citado 2017 Dic 18]; 31: 55-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656996>

49) Griffiths G. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. Periodontol 2000[Internet]. 2003 Ene [Citado 2017 Dic 15]; 31: 32-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656994>

50) Botero J. Respuesta inmune en las enfermedades del periodonto: desde salud hasta enfermedad y sus implicaciones terapéuticas. Rev Fac Odontol Univ Antioq. [Internet]. 2009 Dic [Citado 2017 sep 11]; 21(1): 122-128. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfoua/v21n1/v21n1a12.pdf>

51) Dale B. Periodontal epithelium: a newly recognized role in health and disease. Periodontol 2000 [Internet]. 2002 Oct [citado 2017 Dic 11]; 30: 70-78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12236897>

52) Himono M, Ishikawa T, Enokiya Y, et al. Biological characteristics of the junctional epithelium. J Electron Microsc. [Internet]. 2003 Ene [citado 2017 Dic13]; 52: 627-639. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14756251>

53) Pöllänen M, Salonen J, Uitto V. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000* [Internet]. 2003 Ene [citado 2017 Dic 13]; 31: 12-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656993>

54) Nanci A, Bosshardt D. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000* [Internet] 2006 Ene [Citado 2018 Feb 3]; 40: 11-28. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0757.2005.00141>

55) Bascones A., González M. Mecanismos inmunológicos de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Av Periodon implantol* [Internet]. 2003 Dic [citado 2017 Oct 11]; 15(3): 121-138. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852003000300000328

56) Cekisi A, Kantarci A. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. [internet]. 2015 Jul. [Citado 2017 Oct 23]; 64(1):57–80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4500791>

57) Uitto V, Overall C, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000* [Internet]. 2003 Feb [Citado 2017 Oct 18]; 31:77–104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656997>

58) Lee W, Aitken S, Sodek J, et al. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. *J Periodontal Res*. [Internet] 1995 Oct [Citado 2017 Oct 18]; 30:23–33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7722844>

59) Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* [Internet] 2003 Feb [Citado 2018 Feb 3]; 92:827–839. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730128>

60) Uitto V, Airola K, Vaalamo M, et al. Collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) expression is induced in oral mucosal epithelium during chronic inflammation. *Am J Pathol* [Internet]. 1998 Feb [Citado 2018 Feb 18]; 152:1489–1499. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626053>

61) Kahari V, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in skin. *Exp Dermatol* [Internet] 1997 Oct [Citado 2017 Oct 20]; 6:199–213. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9450622>

62) Armitage G. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000* [Internet]. 2004 Dic [citado 2017 Nov 10]; 34:9–21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14717852>

63) Heitz-Mayfield L, Lang N. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol 2000* [Internet]. 2013 Jun [Citado 2017 Nov 15]; 62(1):218-31. doi: 10.1111/prd.12008. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574468>

64) Daly C, Kieser J, Corbet E, et al. Cementum involved in periodontal disease: a review of its features and clinical management. *J Dent* [Internet]. 1979 Feb [Citado 2017 Nov 18]; 7: 185–193. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574468>

65) Waerhaug J. Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II: as observed on extracted teeth. *J Periodontol* [Internet]. 1978

Mar [Citado 2017 Nov 18]; 49: 119–134. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574468>

66) Knowles J, Burgett F, Morrison E, Nissle R, Ramfjord S. Comparison of results following three modalities of periodontal therapy related to tooth type and initial pocket depth. *J Clin Periodontol* 1980 Feb [Citado 2017 Nov 18]; 7: 32–47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6988468>

67) Nyman S, Lindhe J, Rosling B. Periodontal surgery in plaque-infected dentitions. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1977 Nov [Citado 2018 Ene 14]; 4(4):240-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/340476>

68) Matos R, Bascones A. Tratamiento periodontal quirúrgico: Revisión. Conceptos. Consideraciones. Procedimientos. Técnicas. Avances en Periodoncia [Internet]. 2011 Dic [citado 2018 Feb 22] ; 23(3): 155-170. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852011000300002&lng=es.

69) Cortellini P, Tonetti MS. Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials: a randomized-controlled trial in intra-bony defects. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2011 Oct [Citado 2018 Ene 14]; 38: 365–373. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21303402>

70) Newman M. Improved clinical decision making using the evidence-based approach. *Ann Periodontol* [Internet] 1996 Oct [Citado 2018 Ene 14]; 23(1): 1565-150. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9118255>

71) Drisko C. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000 [Internet]. 2001 Ene [Citado 2017 Dic 15]; 25: 77–88. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0757.2001.22250106.x>

72) Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, et al. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000* [Internet]. 2017 Oct [Citado 20 Nov 2017]; 75(1):152-188. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758300>

73) Haffajee A, Socransky S, Gunsolley J. Systemic antiinfective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* [Internet]. 2003 Nov [Citado 2017 Dic 15]; 8: 115–181. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14971252>

74) Winkel E, Van Winkelhoff A, Timmerman M, et al. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2001 Abr; [Citado 2018 Abr 20]; 28(4):296-305. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11314884>

75) Herrera D, Alonso B, Leon R, et al. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* [Internet] 2008 Oct [Citado 2017 Dic 15]; 35: 45–66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18724841>

76) Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, et al. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* [Internet]. 2012 Oct [Citado 2018 Ene 17]; 83: 1257–1269. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22220767>

77) Pavicic M, van Winkelhoff A, Douque N. Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. A 2-year evaluation. *J Clin Periodontol* [Internet] 1994 Feb [Citado 2018 Feb 15]; 21: 107–112. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8144729>

78) Linares J, Marín J. Bases farmacobiológicas del tratamiento antibiótico de las enfermedades periodontales y periimplatarias. *Av Periodon Implantol* [Internet]. 2003 Dic [Citado 25 Nov 2017]; 15,3: 139-147. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852003000300004

79) Etienne D. Locally delivered antimicrobials for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Dis* [Internet]. 2003 Oct [Citado 2018 Feb 15]; 9: 45–50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12974530>

81) Bonito A, Lux L, Lohr K. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol* [Internet]. 2005 Feb [Citado 2018 Feb 20]; 76: 1227–1236. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16101353>

80) Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A. Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery? *Periodontol 2000* [Internet]. 2011 Oct [Citado 2018 Feb 20]; 55: 205–216. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134236>

81) Matesanz P, Garcia M, Figuero E, et al. systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2013 Oct [Citado 2018 Feb 15]; 40: 227–241. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23320860>

82) Rovai E, Souto M, Ganhito J, et al. Efficacy of local antimicrobials in the non-surgical treatment of patients with periodontitis and diabetes: A systematic review. *J Periodontol* [Internet]. 2016 Dic [Citado 2018 Feb 15]; 87: 1406–141. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.2016.160214>

83) Hallmon W, Rees T. Local anti-infective therapy: mechanical and physical approaches. A systematic review. *Ann Periodontol* [Internet]. 2003 Oct [Citado 2018 Ene 20]; 8: 99–114. Disponible en:

84) Hanes P, Purvis J. Local therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann Periodontol* [Internet]. 2003 Dic [Citado 2017 Dic 15]; 8: 79–98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14971251>

85) Hamp S, Nyman S, Lindhe J. Periodontal treatment of multirooted teeth. Results after 5 years. *J Clin Periodontol* [Internet] 1975 Ago [Citado 2017 Nov 15]; 2: 126–135. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1058213>

86) Sahrman P, Puhon M, Attin T. Systematic review on the effect of rinsing with povidone-iodine during nonsurgical periodontal therapy. *J Periodontol Res* [Internet] 2010 Oct [Citado 2018 Feb 15]; 45: 153–164. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19909406>

87) Aljateeli M, Koticha T, Bashutski J. Surgical periodontal therapy with and without initial scaling and root planing in the management of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2014 Jul [Citado 2017 Dic 15]; 41: 693–700. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24730621>

88) Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J Clin Periodontol* [Internet] 2011 Mar [Citado 2017 Dic 17]; 38: 159–177. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323712>

89) Iniesta M, Herrera D, Montero E, et al. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* [Internet] 2012 Oct [Citado 2017 Dic 23]; 39: 736–744. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22694350>

- 90) Ince G, Gursoy H, Cakar G, et al. Clinical and biochemical evaluation of lozenges containing *Lactobacillus reuteri* as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis. *J Periodontol* [Internet]. 2015 Oct [Citado 2018 En 10]; 86: 746–754. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25741580>
- 91) Martín R, Davideau L, Tenenbaum H. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* [Internet] 2016 Jun [Citado 2018 Feb 5]; 43: 520–530. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970230>
- 92) Sugumari E, Santhosh S, Thamaraise I. Host modulation by therapeutic agents. *J Pharm Bioallied Sci* [Internet]. 2012 Ago [Citado 2017 Nov 25]; 4(Suppl 2): S256–S259. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3467936/>
- 93) Morejón M, Salup R, Cué M. Actualización en tetraciclinas. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2003 Dic [Citado 2017 Nov 14]; 37(3): 1-1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-751520030003000008&lng=es.
- 94) Damaso D. Tetraciclinas. *Antibacterianos*. Madrid: Ed. Marketing Pharm SA; 1990. p.331-57.
- 95) Neuman M. *Vademecum de los antibióticos*. Ed. Sigma-tau. Roma. Desclee de Brouwer; 1994.
- 96) Chopra I. Glycylcyclines: third generation tetracycline antibiotic. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2001 Oct [Citado 2017 Dic 17]; 1(5):464-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11764771>

97) Mombelli A, Samaranayake L. Topical and systemic antibiotics in the management of periodontal diseases. Int Dent J. [Internet]. 2004 Feb [Citado 2018 Mar 5]; 54(1):3-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15005467>

98) Morejón M, Salup R, Cué M. Actualización en tetraciclinas. Rev Cubana Farm [Internet]. 2003 Dic [Citado 2018 Abr 15]; 37(3):1-1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152003000300008&lng=es.

99) Falcao C, Moura E, Faria A, et al. Antibioterapia en Periodoncia: Situación actual I- Antibióticos Sistémicos. Avances en Periodoncia [Internet]. 2001 Abr [citado 2017 Nov 15]; 13(1): 39-47. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852001000100005&lng=es.

100) Golub L, Ciancio S, Ramamamurthy N. Low-dose doxycycline therapy: Effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. J Periodontal Res [Internet]. 1990 Nov [Citado 2017 Oct 17]; 1990;25:321-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2177499>

101) Preshaw P. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. Periodontol 2000 [Internet]. 2018 Feb [Citado 2018 25 Feb]; 76(1):131-149. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29193331>

102) Ryan M, Ramamurthy N, Golub L. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. Curr Opin Periodontol [Internet]. 1996 Oct [Citado 2017 Nov 20]; 3: 85–96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624573>

103) Golub L, Sorsa T, Lee HM. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. J Clin Periodontol

[Internet]. 1995 Feb [Citado 2017 Nov 17]; 22(2):100-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7775665>

104) Golub L, Lee H, Ryan M, et al. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple nonantimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res* [Internet]. 1998 Oct [Citado 2017 Oct 14]; 12:12-00832. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9972117>

105) Preshaw P. Host response modulation in periodontics. *Periodontol 2000* [Internet]. 2008 Oct [Citado 2018 Ene 23]; 48: 92–110. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715360>

106) Smith G, Mickler E, Hasty K, Brandt K. Specificity of inhibition of matrix metalloproteinase activity by doxycycline: relationship to structure of the enzyme. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1999 Jun [Citado 2018 Ene 17]; 42: 1140–1146. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10366106>

107) Preshaw P, Novak M, Mellonig J, Bradshaw MH. Modified-release subantimicrobial dose doxycycline enhances scaling and root planing in subjects with periodontal disease. *J Periodontol* [Internet]. 2008 Mar [Citado 2018 Ene 20]; 79: 440–452. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18315426>

108) Thomas J, Walker C, Bradshaw M. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J Periodontol* [Internet]. 2000 Sep [Citado 2018 Feb 15]; 71: 1472–1483. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11022778>

109) Oscanoa T, Lizaraso F. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2015 Ene [citado 2018 Feb 15]; 35(1): 63-71. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-

51292015000100007&lng=es.

110) Halford G, Lordkipanidzé M, Watson S. 50th anniversary of the discovery of ibuprofen: an interview with Dr Stewart Adams. *Platelets* [Internet]. 2012 Feb [Citado 2018 Feb 15]; 23(6):415-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22098129>

111) Vane J, Botting R. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res.* [Internet]. 2003 Jun [Citado 2018 Ene 15]; 110(5-6):255-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14592543>

112) Offenbacher S, Odle B, Van Dyke T. Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients. *J Periodontal Res* [Internet]. 1984 Feb [Citado 2017 Oct 17]; 19: 1–13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6232362>

113) Waite I, Saxton C, Young A, et al. The periodontal status of subjects receiving non-steroidal antiinflammatory drugs. *J Periodontal Res* [Internet]. 1981 Feb [Citado 2018 Ene 18]; 16: 100–108. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0765.1981.tb00953.x/>

114) Feldman R, Szeto B, Chauncey H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the reduction of human alveolar bone loss. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1983 Jun [Citado 2018 Ene 18]; 10: 131–136. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.1983.tb02201.x>

115) Batlouni M. Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2010 Feb [Citado 2018 Ene 15]; 94(4): 538-546. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n4/es_v94n4a19.pdf

116) Wallace J, Devchand P. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense. *Br J Pharmacol*. 2005 Jun [Citado 2018 Ene 15];145(3):275-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1576151/>

117) Zhang J, Ding E, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA [Internet]*. 2006 Oct [Citado 2017 Dic 15]; 4;296(13):1619-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968832>

118) Beca T, Hernández G, Bascones A. AINEs como tratamiento coadyuvante de la enfermedad periodontal. *Avances en Periodoncia [Internet]*. 2007 Ago [citado 2018 Feb 22]; 19(2): 101-113. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852007000300005&lng=es.

119) FitzGerald G, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med [Internet]*. 2001 Oct [Citado 18 Feb]; 345: 433-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11496855>

120) Reddy M, Geurs N, Gunsolley J. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bonesparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol [Internet]*. 2003 Sep [Citado 2018 Feb 18]; 8: 12–37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14971246>

121) Otomo-Corgel J. Osteoporosis and osteopenia: implications for periodontal and implant therapy. *Periodontol 2000 [Internet]*. 2012 Jun [Citado 2018 Feb 25]; 59(1):111-39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22507063>

122) Culshaw S, McInnes I, Liew F. What can the periodontal community learn from the pathophysiology of rheumatoid arthritis? *J Clin Periodontol [Internet]*. 2011

Oct [Citado 2018 Feb 25]; 38: 106–113. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1600-051X.2010.01669.x>

123) Oates T, Graves D, Cochran D. Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF-alpha antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2002 Sep [Citado 2018 Feb 26]; 29: 137–143. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895541>

124) Di Paola R, Mazzon E, Muia C, Crisafulli C. Effects of etanercept, a tumour necrosis factor alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. *Brit J Pharmacol* [Internet]. 2007 Feb [Citado 2018 Feb 27]; 150: 286–297. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200677>

125) Savioli C, Ribeiro A, Fabri G, et al. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2012 Jun [Citado 2018 Feb 28]; 18: 180–184. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22647860>

126) Zuckerman J, Qamar F, Bono B. Macrolides, ketolides, and glycylicyclines: azithromycin, clarithromycin, telithromycin, tigecycline. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2009 Dic [Citado 2018 Feb 28]; 23: 997–1026. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19909895>

127) Bosnar M, Bosnjak B, Cuzic S, et al. Azithromycin and clarithromycin inhibit lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1beta. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2009 Oct [Citado 2018 Feb 28]; 331:104–113. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633061>

128) Herrera D, Alonso B, Leon R, et al. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol*

[Internet] 2008 Sep [Citado 2018 Mar 1]; 35: 45–66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18724841>

129) Hasturk H, Kantarci A, Van Dyke T. Paradigm shift in the pharmacological management of periodontal diseases. *Front Oral Biol* [Internet]. 2012 Nov [Citado 2018 Marzo 2]; 15: 160–176. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522924/>

130) Gilroy D, Lawrence T, Perretti M, Rossi A. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2004 Jun [Citado 2018 Mar 5]; 3: 401–416. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15136788>

131) Kollberg B, Nordemar R, Johansson C. Gastrointestinal protection by low-dose oral prostaglandin E2 in rheumatic diseases. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1981 Oct [Citado 2018 Mar 5]; 16: 1005–1008. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7038839>

132) Freire M, Van Dyke T. Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000* [Internet]. 2013 [Citado 2018 Mar 5]; 63: 149–164. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23931059>

133) Gao L, Faibish D, Fredman G, et al. Resolvin E1 and chemokine-like receptor 1 mediate bone preservation. *J Immunol* [Internet]; 2013 Ene [Citado 2018 Mar 7]; 190: 689–694. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23241890>

134) Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E, et al. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *J Immunol* [Internet]. 2007 [2018 Mar 8]; 179: 7021–7029. Disponible en:

135) El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, et al. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 Fatty acids and low-dose aspirin. *J Periodontol* [Internet]. 2010 Oct [Citado 2018 Mar 15]; 81: 1635–1643. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20572767>

136) Fredman G, Ayilavarapu S, Van Dyke T, et al. Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: rescue by Resolvin E1. *PLoS One* [Internet]. 2011 Oct [Citado 2018 Mar 18]; 6:e24422. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21935407>

137) Koide M, Kinugawa S, Takahashi N, Udagawa N. Osteoclastic bone resorption induced by innate immune responses. *Periodontol 2000* [Internet]. 2010 Oct [Citado 2018 Mar 20]; 54:235–246. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20712643>

138) Preshaw P, Taylor J. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol* [Internet]. 2011 Mar [Citado 2018 Mar 20]; 38(Suppl.11):60–84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323705>

139) Silva L, Rosario M, Martinez J, Carmona L. Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatol Clin* [Internet]. 2013 Ene [Citado 2018 Mar 20]; 9:42–52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22947600>

140) Jin Q, Cirelli J, Park C, et al. RANKL inhibition through osteoprotegerin blocks bone loss in experimental periodontitis. *J Periodontol* [Internet] 2007 Jul [Citado 2018 Mar 20]; 78:1300–1308. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2583091/>

141) Dinarello C. Inflammation in human disease: anticytokine therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]; 2008 Feb [Citado 2018 Mar 25]; 15:134–136. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/23952136>

142) Scheinecker C, Redlich K, Smolen J. Cytokines as therapeutic targets: advances and limitations. *Immunity* [Internet]. 2008 Abr [Citado 2018 Mar 28]; 28: 440–444. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400186>

143) Feldmann M, Maini R. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* [Internet] 2001 Oct [Citado 2018 Abr 20]; 19:163–196. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11244034>