



UNIVERSIDAD FINIS TERRAE  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA

**EVIDENCIA ACTUAL SOBRE EL USO DE LA DOXICICLINA EN  
DOSIS SUB ANTIBIÓTICA COMO COADYUVANTE AL  
TRATAMIENTO PERIODONTAL NO QUIRÚRGICO EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO II - REVISIÓN  
NARRATIVA SISTEMATIZADA**

KATHERINE CASTILLO HERNÁNDEZ

JAVIERA PEDEMONTE HERRERA

Tesis presentada a la Facultad de Odontología de la Universidad Finis Terrae para optar al grado de Cirujano Dentista.

Profesor guía: Hugo Buitano Faúndez

Santiago, Chile

2024

## AGRADECIMIENTOS

La finalización de nuestra tesis representa el cumplimiento de un objetivo más, un paso más hacia la meta. Ha sido un largo año de trabajo, pero gracias a mi fiel amiga y compañera, este logro se hizo posible.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi madre, quien ha sido mi pilar fundamental, su apoyo incondicional, amor, sacrificio y esfuerzo han sido fundamentales para llegar hasta aquí. Gracias por enseñarme a ser perseverante y a nunca rendirme. Junto a ella, mis hermanas quienes siempre me han brindado su amor, motivación y comprensión.

A mis abuelos, especialmente a mi tata que me mira desde el cielo, agradezco su infinito amor y sabiduría. Sus enseñanzas han dejado una huella profunda en mí y me han guiado siempre con su ejemplo de esfuerzo y dedicación.

A mi papá por confiar en mis capacidades y por siempre darme palabras de aliento, por siempre transmitirme calma en mis momentos de caos.

A mis amigos, por siempre apoyarme, por sacarme risas en mis momentos más difíciles, por acompañarme en todas, su amistad me dio la fortaleza para seguir adelante, y su presencia fue una fuente invaluable de motivación. Sin ustedes, este camino habría sido mucho más complicado. ¡Gracias por estar siempre ahí!

A mis profesores, cuyos conocimientos y orientación han sido claves en mi desarrollo académico.

A todos ustedes, gracias por su constante apoyo, por creer en mí y por estar a mi lado en cada paso de este camino.

***Katherine Castillo Hernández.***

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi mamá, hermana, papá, cuñado y sobrinos, mi más profundo agradecimiento por todo el apoyo que me han brindado desde el comienzo de esta etapa hasta su final. Ustedes han sido un pilar fundamental, ofreciéndome su infinito amor, comprensión y fortaleza a lo largo de todos estos años de carrera. Este camino no fue fácil; estuvo lleno de desafíos y momentos de incertidumbre. Sin embargo, gracias a su presencia y al impulso que me dieron, logré cumplir esta meta. Sin ustedes, nada de esto habría sido posible ni tendría el mismo significado.

A mi pareja, gracias por creer en mí incluso en los momentos en que yo misma dudaba. Por darme ánimo cuando sentía que no podía seguir, por estar ahí incondicionalmente y por recordarme con cada gesto y palabra que nunca estuve sola. Tus consejos, tu apoyo y tu amor me ayudaron a avanzar y me enseñaron que los sueños, por grandes que sean, se construyen junto a quienes más queremos.

A mis amigos, compañeros de lucha y de vida, gracias por su empatía, su apoyo constante y por compartir conmigo tantos momentos inolvidables. En mis días más tristes, ustedes supieron entenderme y estar ahí para levantarme. Gracias a ustedes, no solo me llevo recuerdos increíbles de la universidad, sino también la fortuna de haber ganado personas valiosas que llevaré siempre en mi corazón.

A mis profesores, gracias por entregarme el conocimiento necesario para ser una buena profesional, por su paciencia y dedicación en cada clase, ustedes no solo me ayudaron a adquirir conocimientos, sino también a crecer como persona.

***Javiera Pedemonte Herrera.***

## ÍNDICE

I. Resumen.....	1
II. Abstract.....	2
III. Introducción.....	3
IV. Marco teórico.....	5
- Biofilm dental.....	5
- Enfermedad periodontal.....	5
- Clasificación periodontal.....	10
- Diabetes Mellitus.....	11
- Metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs).....	12
- Tratamiento periodontal: Tratamiento periodontal no quirúrgico.....	13
- Evidencia clásica de la doxiciclina como agente modulador del hospedero.....	16
- Doxiciclina subantibiótica como agente modulador del hospedero.....	17
V. Objetivos.....	20
VI. Material y método.....	21
VII. Resultados.....	24
VIII. Discusión.....	37
IX. Conclusión.....	42
X. Referencias bibliográficas.....	43
XI. Anexos.....	50

## I. RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad periodontal se caracteriza por una destrucción inflamatoria crónica del periodonto de inserción. La diabetes mellitus está relacionada a la periodontitis y representa un factor de riesgo para esta ya que provoca una respuesta inmuno inflamatoria más intensa, en estos casos, adicional a la terapia periodontal no quirúrgica como tratamiento, se presenta lo que se conoce como “modulación de la respuesta del hospedero” enfocada en regular los mecanismos inmuno inflamatorios asociados al mayor daño y destrucción del periodonto utilizando terapia farmacológica.

**Objetivo:** Realizar una revisión narrativa sistematizada de la literatura con el fin de analizar la evidencia existente sobre la efectividad de la doxiciclina en dosis subantibiótica como coadyuvante al tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes que presentan periodontitis moderada a severa y diabetes mellitus tipo II controlada y compensada.

**Método:** Se llevó a cabo un estudio observacional de tipo analítico, denominado revisión narrativa sistematizada de la bibliografía. Se utilizaron las bases de datos PubMed, EBSCO, y biblioteca Cochrane considerando criterios de inclusión y exclusión.

**Resultados:** El uso de doxiciclina en dosis subantibiótica como complemento al tratamiento periodontal no quirúrgico mostró beneficios en pacientes con periodontitis y diabetes mellitus tipo 2. La doxiciclina ayudó a reducir la severidad de la periodontitis, mejoró parámetros periodontales y redujo la inflamación gingival. También se evidenció una reducción de marcadores de recambio óseo y metaloproteínas de la matriz extracelular siendo beneficioso para la salud ósea.

**Conclusión:** La revisión concluye que la doxiciclina en dosis subantibiótica mostró ser eficaz como coadyuvante en el tratamiento periodontal no quirúrgico, mejorando parámetros clínicos y reduciendo factores destructivos como las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs).

**Palabras clave:** Doxiciclina subantibiótica – tratamiento periodontal no quirúrgico – enfermedad periodontal – Diabetes Mellitus tipo 2 – modulación del huésped – tetraciclinas – resistencia bacteriana

## II. ABSTRACT

**Introduction:** Periodontal disease is characterized by chronic inflammatory destruction of the periodontium. Diabetes mellitus is related to periodontitis and represents a risk factor for it since it causes a more intense immuno-inflammatory response. In these cases, in addition to non-surgical periodontal therapy as treatment, what is known as “host response modulation” occurs, focused on regulating the immuno-inflammatory mechanisms associated with greater damage and destruction of the periodontium using pharmacological therapy.

**Objective:** Realize a systematic narrative review of the literature in order to analyze the existing evidence on the effectiveness of doxycycline in sub-antibiotic doses as an adjuvant to non-surgical periodontal treatment in patients with moderate to severe periodontitis and controlled and compensated type II diabetes mellitus.

**Method:** An analytical observational study was carried out, called a systematized narrative review of the literature. The PubMed, EBSCO, and Cochrane library databases were used considering inclusion and exclusion criteria.

**Results:** The use of doxycycline in subantibiotic doses as a complement to non-surgical periodontal treatment showed benefits in patients with periodontitis and type 2 diabetes mellitus. Doxycycline helped reduce the severity of periodontitis, improved periodontal parameters and reduced gingival inflammation. A reduction in bone turnover markers and metalloproteins of the extracellular matrix was also evident, being beneficial for bone health.

**Conclusion:** The review concludes that doxycycline in subantibiotic doses was shown to be effective as an adjuvant in non-surgical periodontal treatment, improving clinical parameters and reducing destructive factors such as extracellular matrix metalloproteinases (MMPs).

**Keywords:** Subantibiotic doxycycline – non-surgical periodontal treatment – periodontal disease – Diabetes Mellitus type 2 – host modulation – tetracyclines – bacterial resistance

### III. INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal se caracteriza por una destrucción inflamatoria crónica del periodonto de inserción constituido por hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento radicular. Aunque la inflamación del periodonto es provocada por microorganismos o grupos de microorganismos específicos organizados a modo de biofilm, el daño y destrucción a los tejidos proviene principalmente de la respuesta inmune desregulada del huésped y su incapacidad para resolver el cuadro inflamatorio. (1, 2)

La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por hiperglucemia crónica, que se refleja en niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Esta condición se considera un factor de riesgo y un modificador de la enfermedad en la nueva clasificación de las enfermedades periodontales. Además, estudios longitudinales han demostrado el papel crucial de la diabetes en el desarrollo y progresión de la enfermedad periodontal a lo largo del tiempo. (3,4) La DM en conjunto con la periodontitis tienen en común el aumento de mediadores proinflamatorios en el organismo, entre estos se encuentran citocinas, prostaglandinas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleuquinas: IL-1 $\beta$  e IL-6, IL-12 e IL-18, receptor activador del factor nuclear  $\kappa$  B (RANK-L), quimiocinas y MMPs. En estos casos, donde la respuesta inmune se ve más exacerbada, si bien el principal objetivo desde el punto de vista terapéutico sigue siendo el controlar el biofilm supragingival y subgingival a través de la terapia periodontal no quirúrgica, se presenta lo que se conoce como “modulación de la respuesta del hospedero” enfocada en regular los mecanismos inmuno inflamatorios asociados al mayor daño y destrucción del periodonto utilizando terapia farmacológica. Lo anterior permite ampliar el número de opciones terapéuticas en periodoncia, más allá del control mecánico del biofilm, centrándose así en el hospedero. (5)

Diversos fármacos han sido estudiados para su uso como moduladores de la respuesta del hospedero, fármacos como antiinflamatorios no esteroideos, bifosfonatos y tetraciclinas. Hoy en día, la doxiciclina en dosis sub antibiótica, perteneciente a la familia de las

tetraciclinas, es el único medicamento que ha sido aprobado para la modulación del huésped en la terapia periodontal. (6)

Ramamurthy et al. (7) en 1973 indujeron la diabetes en ratas con aloxano demostrando que la diabetes mellitus induce una menor síntesis de colágeno, observándose estos efectos perjudiciales en el metabolismo de colágeno en piel, huesos y, por ende, mayor severidad en la enfermedad periodontal de pacientes que presentan esta enfermedad. Este estudio es uno de los primeros en la investigación de la modulación del hospedero en pacientes con periodontitis y diabetes mellitus, donde se comienza a indagar en fármacos pertenecientes a la familia de tetraciclinas, siendo la doxiciclina una de las alternativas. Combinar el tratamiento periodontal no quirúrgico en conjunto con doxiciclina en dosis sub antibióticas de 20 mg dos veces al día (fármaco aprobado por la FDA de EE.UU.) ha logrado ser una excelente respuesta moduladora frente a los niveles exacerbados de MMPs y la actividad colagenolítica que ocurre en esta patología, sin alterar la microbiota oral y sin generar resistencia bacteriana. (8, 9, 10)

A lo largo del tiempo, el uso de fármacos para modular la respuesta inmune del hospedero ha sido objeto de numerosos estudios. En este contexto, el objetivo de este estudio fue realizar una revisión narrativa sistematizada de la literatura para evaluar la evidencia científica disponible. Se analizó si la cantidad de datos existentes es suficiente para respaldar esta práctica, así como la efectividad de la doxiciclina en dosis subantibióticas en la modulación de la respuesta del hospedero. Además, se consideraron estudios que evaluaron los efectos de este tratamiento en relación a parámetros clínicos como el nivel clínico de inserción (NIC), el índice de sangrado al sondaje (BOP) y la profundidad al sondaje (PS), como complemento del tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con diabetes mellitus tipo II.

#### **IV. MARCO TEÓRICO**

La cavidad oral se caracteriza por presentar uno de los microbiomas más diversos del cuerpo humano, esta ofrece muchos sitios ecológicos distintos en donde se pueden encontrar virus, protozoos, hongos y bacterias; estos microorganismos en un contexto de “salud” interactúan de forma simbiótica entre sí y con el propio organismo siendo muy importante que permanezcan en equilibrio, debido a esto, el organismo reconoce su presencia y genera una respuesta inmune equilibrada. (11, 12)

##### **Biofilm dental**

En la superficie dental se formarán microcolonias bacterianas a modo de biofilm, este consiste en agregados microbiológicos organizados espacialmente de manera tridimensional gracias a la auto secreción de matriz polimérica principalmente formada por polisacáridos. Al formarse el biofilm, este permitirá que nuevos microorganismos se adhieran a la superficie dentaria y con ello que estos se multipliquen. El biofilm dental a medida que va madurando, comienza a colonizar nichos más profundos en la encía llegando a la zona subgingival, donde las condiciones ambientales de este lugar, tales como menor tensión de oxígeno, mayor disponibilidad de proteínas aportadas por el fluido gingival crevicular (FGC), favorecen la selección de especies potencialmente patógenas. Cuando ocurren estos eventos, la salud periodontal se ve comprometida, ya que inducen cambios en la composición de la microflora, lo que predispone a los tejidos a desarrollar enfermedad periodontal. (13, 14)

##### **Enfermedad periodontal**

La enfermedad periodontal se caracteriza por una destrucción inflamatoria crónica del periodonto de inserción constituido por hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento radicular, la cual es desencadenada por un biofilm dental disbiótico subgingival, esto último es fundamental en la etiología y patogénesis de la periodontitis. La literatura señala que, aunque el inicio y permanencia de la periodontitis en la cavidad oral está influenciada por la presencia de microorganismos Gram(-), anaerobios o bacterias microaerófilas que colonizan el espacio subgingival de la encía, el daño a los tejidos proviene principalmente de la

respuesta inmune desregulada del huésped y su incapacidad para resolver el cuadro inflamatorio. Los principales agentes etiológicos asociados a esta enfermedad forman parte del conocido “grupo rojo de Socransky”, aquí se encuentran bacterias como: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*. (15) Además de esto, actualmente en la enfermedad periodontal participan periodontopatógenos que pueden ser ayudados por microbios que no están asociados a la enfermedad, a esto se le llama modelo de disbiosis y sinergia polimicrobiana que comprende la participación de bacterias Gram positivas(+) y Gram negativas(-), que, si logran resistir el ambiente inflamatorio, esta comunidad actúa de manera sinérgica, permitiendo el establecimiento de *P. gingivalis* en el ambiente subgingival. (16)

La patogénesis de la periodontitis fue mayormente descrita en 1976 por Page y Schroeder, estos autores quienes describieron los eventos histopatológicos asociados al inicio y a la progresión de las enfermedades periodontales inflamatorias, secuenciaron cuatro etapas de dicho proceso: lesiones iniciales, tempranas y establecidas, que se corresponden con las distintas fases de la gingivitis, y una lesión avanzada, en la cual ya existe pérdida de inserción, lo que caracteriza a la periodontitis. (17)

La etapa “inicial” hace referencia a un estado de salud clínico, es decir, ausencia de sangrado gingival al sondaje suave, sin edema, encía de consistencia firme y de color rosa coral pálido, a nivel histológico, sin embargo, se caracteriza por la presencia de vasodilatación y un aumento de la permeabilidad vascular traduciéndose en indicios leves de inflamación donde la célula predominante corresponde a los neutrófilos. (17)

Posterior a la etapa inicial, los autores describieron una etapa “temprana” en donde producto de la persistencia y maduración del biofilm dental, se comienza a evidenciar una mayor proliferación capilar, vasodilatación y permeabilidad vascular, esto se traduce en eritema del margen gingival y aumento de volumen de este observándose clínicamente sangrado al sondaje producto de la ulceración formada a nivel del epitelio del surco y del epitelio de unión, y puede observarse también un aumento de la profundidad del surco gingival generando un cambio ambiental importante para las bacterias, ahora bien, producto de la

mayor permeabilidad vascular mencionada, existirá mayor flujo de FGC y por consiguiente, un mayor número de neutrófilos, junto con esto, en esta etapa, ocurre una degeneración de fibroblastos y destrucción de colágeno por diversas MMPs que son producidas por el propio hospedero como la MMP-8 o MMP-9, todo esto va dejando espacios los cuales serán ocupados posteriormente por infiltrado inflamatorio o por epitelio de unión, el cual prolifera hacia apical además de proliferar su estrato basal con el objetivo de mantener intacta su función de barrera epitelial. (18)

En continuación a esto se describió una etapa “establecida” de la lesión, en donde clínicamente se seguirán observando signos de inflamación y se intensificarán los procesos celulares antes mencionados, aumentará la producción de FGC, se observará un fenómeno de estasis sanguínea, habrán zonas donde el aporte vascular se enlentecerá, habrá menos disponibilidad de oxígeno, debido a esto, clínicamente se podrán observar zonas de encía de color rojo azulado. Si bien en esta etapa los neutrófilos se mantienen presentes, en el tejido conectivo se encontrarán en gran cantidad células plasmáticas y linfocitos, estas últimas células proliferan dando lugar a la respuesta inmune celular dependiendo de la respuesta T Helper (TH): Th1, Th2, Th17 o T reguladoras (Treg). En este nivel es importante destacar la formación del “epitelio del saco”, es un tejido poco adherido producto de la mayor permeabilidad existente tanto en el epitelio del surco como en el epitelio de unión, esta mayor permeabilidad produce grandes espacios celulares los cuales permiten el paso de neutrófilos, toxinas y otras bacterias. La destrucción de colágeno a este nivel continúa, esto favorece la presencia de infiltrado inflamatorio y con ello, la migración del epitelio de unión continúa extendiéndose hacia apical, hay un aumento de las proyecciones epiteliales, las crestas epiteliales se proyectan hacia el tejido conjuntivo siendo propio de una lesión inflamatoria de mayor persistencia en el tiempo. (18)

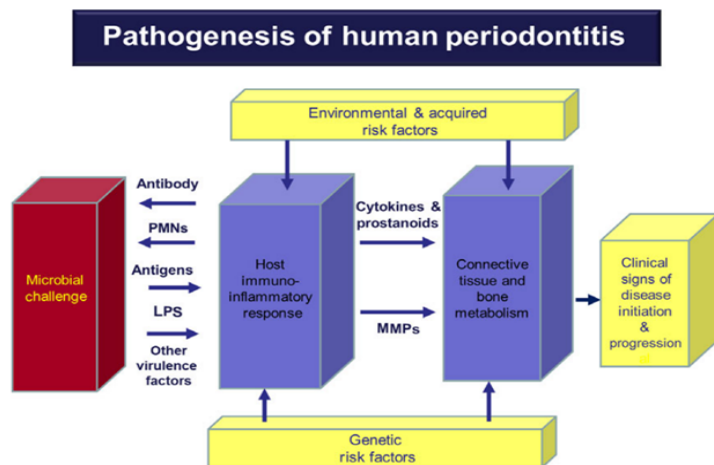
Las etapas descritas anteriormente hacen referencia a un estado de reversibilidad de la enfermedad instaurando un plan de tratamiento adecuado, se considera como una forma leve de enfermedad periodontal conocida como gingivitis.

Finalmente se describe una etapa “avanzada” caracterizada por la transición de gingivitis a periodontitis, durante este proceso, la respuesta inmune pasa del reclutamiento y activación de neutrófilos a un infiltrado celular más bien crónico donde se encuentran células T, B y células plasmáticas. (13) Producto de la instauración del biofilm en zonas más profundas del surco gingival, los leucocitos inducen la producción de prostaglandinas y citocinas proinflamatorias, principalmente la IL-1 $\beta$  encargada de la activación de osteoclastos a través de la vía receptor-activador para el factor nuclear  $\kappa$  B/osteoprotegerina (RANK-L/OPG), RANK-L al unirse con su receptor en los precursores osteoclasticos, provocan la activación y maduración de los osteoclastos formados, siendo estas células las principales responsables de la destrucción del hueso alveolar. En esta etapa producto de la respuesta inmune celular, las células Th1 y Th17 generan un desbalance en el metabolismo óseo lo cual favorece al sistema RANK-L, debido a esto la destrucción ósea se exagera y la inflamación se perpetúa. Inicialmente ocurre el aplanamiento de la cresta alveolar y conforme la enfermedad avanza, la pérdida ósea se extiende hacia apical, se genera en conjunto una degradación de las fibras del ligamento periodontal debido a la activación de MMPs y la formación de tejido de granulación. Esta situación puede evolucionar hasta la pérdida completa del tejido de soporte y subsecuentemente la pérdida dental o bien, hasta que se instaure un plan de tratamiento que elimine las bacterias presentes y elimine de igual forma el tejido granulomatoso. (18, 19, 20)

En 1997, Page y Kornman propusieron un modelo sobre la patogénesis de la periodontitis (Figura 1). Es un modelo amplio que señala la necesidad tanto de los microorganismos patógenos, los cuales por sí solos no podrían causar la enfermedad, así como la respuesta inmunológica del huésped la cual es esencial para el desarrollo, progresión e instauración de la enfermedad periodontal. (21)

En individuos susceptibles, esta respuesta inflamatoria puede ser desregulada, llevando a un daño en los tejidos periodontales. Este modelo es multifactorial, reconoce que no es solo la infección bacteriana la responsable de la periodontitis, sino que también la interacción con el huésped, influenciada por factores adicionales como es el caso de factores genéticos, diabetes, hábitos como el tabaquismo, etc., los cuales pueden influir en la susceptibilidad y gravedad de la periodontitis. (21)

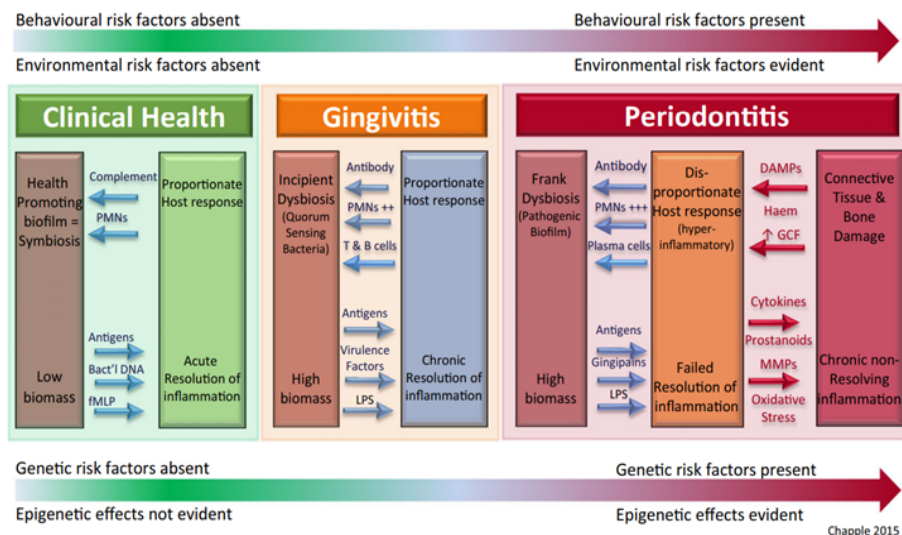
Este modelo introduce el concepto de que la respuesta inmunitaria no solo está dirigida contra los patógenos, sino que también puede ser la responsable del daño en los tejidos periodontales, por lo que una respuesta inmune exacerbada puede llevar a la destrucción. (21)



**Figura 1:**

Modelo clásico de Page y Kornman que muestra las interacciones entre el huésped y los microorganismos en la patogenia de la enfermedad periodontal. (21)

En 2015, Meyle y Chapple desarrollaron lo que es el modelo actual de la patogenia de la periodontitis (Figura 2) y en este modelo, el enfoque está principalmente en la alteración del equilibrio de la microbiota oral (disbiosis) como el desencadenante principal de la periodontitis, dando mayor énfasis al papel de los microorganismos patógenos en la etiología de la enfermedad, aunque también reconoce la influencia del huésped. (19)



**Figura 2:**

Modelo actual sobre la interacción entre el huésped y los microorganismos en relación a la patogenia de la periodontitis. (19)

A medida que la disbiosis avanza, el sistema inmune va respondiendo a la patogénesis generada, y aunque esta respuesta es generalmente protectora, en algunas personas, puede estar desregulada, causando daños en los tejidos periodontales. Es decir, el daño no es solo por los patógenos, sino por la respuesta inflamatoria excesiva. La persistencia de esta inflamación en los tejidos periodontales, estimulada por patógenos, puede llevar a la destrucción progresiva de hueso alveolar y tejido conectivo, ahora bien, aunque los patógenos juegan un papel crucial, factores como el tabaquismo, la predisposición genética y la diabetes, como fueron señalados en el modelo inicial, también son importantes en la susceptibilidad a la periodontitis. (19)

### **Clasificación periodontal**

La clasificación de la enfermedad periodontal ha experimentado una evolución significativa en las últimas décadas, reflejando una comprensión más profunda de su patogénesis, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento.

La antigua clasificación periodontal fue desarrollada y promovida principalmente por la American Academy of Periodontology (AAP), esta ha sufrido numerosas revisiones desde los últimos 50 años. En 1999, se realizó una revisión importante de esta clasificación, en la que se detallaron los criterios clínicos, microbiológicos e histológicos empleados para dividir las enfermedades periodontales en varias categorías claves: gingivitis, periodontitis crónica (descrita como la forma más común de periodontitis en adultos), periodontitis agresiva (asociada con una evolución más rápida y grave, típicamente en jóvenes, y caracterizada por una pérdida ósea acelerada), periodontitis asociada a condiciones sistémicas (como la diabetes y otras enfermedades que afectan el sistema inmunológico), y enfermedades periodontales necrotizantes, donde se diferenciaba entre gingivitis necrotizante y periodontitis necrotizante. (22)

En 2017, un grupo de trabajo global, bajo la coordinación de la AAP y la European Federation of Periodontology (EFP), presentó una nueva clasificación, adoptada oficialmente en 2018. En esta nueva versión, se revisaron y actualizaron tanto la terminología como los criterios

diagnósticos, en concordancia con una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad periodontal, la microbiota oral y los factores sistémicos involucrados. Esta clasificación introduce el uso de estadios y grados para clasificar la gravedad y la progresión de la enfermedad periodontal, proporcionando así un enfoque más personalizado y preciso. (23) De esta forma, el “estadio” viene a representar la severidad de la enfermedad y complejidad del tratamiento dividiéndose en estadio I y II que corresponden a estadios más iniciales y, en estadios III y IV, que refiere a una progresión más severa. En el “grado” se busca representar el ritmo de progresión donde justamente es aquí donde se consideran los factores modificantes de la progresión de la enfermedad periodontal, como es la diabetes y así poder modificar el tratamiento de acuerdo con esta información. (24)

Cabe destacar que, a diferencia de la clasificación anterior, la nueva versión reconoce a la diabetes como un factor que incide directamente en el diagnóstico periodontal, y que está acorde a todos los fenómenos biológicos que produce en el organismo y a nivel de los tejidos periodontales. De esta forma, la clasificación actual conceptualiza la periodontitis dentro de un marco más integrador, tomando en cuenta el impacto y la gravedad de la enfermedad periodontal, así como los factores sistémicos involucrados.

### **Diabetes Mellitus**

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno endocrino-metabólico de etiología multifactorial, asociado con la periodontitis de manera bidireccional, lo que significa que ambas enfermedades pueden influenciarse y agravarse mutuamente. (1, 25) En este contexto, la diabetes, particularmente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), es una de las condiciones sistémicas más comunes vinculadas con la enfermedad periodontal crónica. La DM2 se caracteriza por una resistencia a la insulina, lo que implica que, aunque la insulina esté presente en el sistema, no puede ejercer su función normal debido a una alteración en la transducción de la señal entre la insulina y su receptor de tirosina quinasa. Este defecto puede ir acompañado de una secreción insuficiente de insulina, o incluso de ambos mecanismos, lo que da lugar a niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia). La hiperglucemia persistente a lo largo del tiempo genera daño y disfunción en diversos órganos del cuerpo,

afectando no solo la salud general del individuo, sino también su calidad de vida. Además, la hiperglucemia promueve la formación de productos finales de glicosilación avanzada (AGE), que son moléculas que se acumulan en los tejidos y pueden inducir una respuesta inflamatoria crónica. (26) Esta respuesta se activa a través de la inmunidad innata, en la cual participan principalmente los neutrófilos y monocitos, y que genera un estrés oxidativo significativo. Este proceso, a su vez, activa la producción de una serie de mediadores proinflamatorios, incluidos citocinas proinflamatorias y MMPs, como las MMP-2, MMP-8, MMP-9 y MMP-14, estas son enzimas encargadas de la degradación de la matriz extracelular y contribuyen a la destrucción de los tejidos periodontales. Esta combinación de factores aumenta la susceptibilidad a la infección periodontal y acelera la progresión de la enfermedad, creando un círculo vicioso en el que la periodontitis empeora el control glucémico y viceversa. (9)

### **Metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs)**

Las MMPs son enzimas encargadas de la remodelación y mantención de la matriz extracelular, junto a esto, pueden degradar los componentes de esta. Estas enzimas son producidas por células epiteliales, endoteliales, fibroblastos, fagocitos y células plasmáticas. En relación con la periodontitis, se han identificado principalmente las MMP-8 y MMP-9, estas son producidas por neutrófilos y se consideran como una de las principales causas de degradación del colágeno intersticial contribuyendo directamente con la destrucción del tejido periodontal. La activación de las MMPs dependerá del microambiente y tejido en específico. (18) La actividad de las MMPs es regulada por medio de los inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMPs), sin embargo, en pacientes con enfermedad periodontal, se ha visto una alteración del equilibrio entre MMP y TIMPs, donde estos últimos disminuyen en cantidad y por el contrario, la actividad de las MMPs aumenta. (27, 28)

## **Tratamiento periodontal: tratamiento periodontal no quirúrgico**

Es de suma importancia comprender que la respuesta inmuno inflamatoria se ve exacerbada frente al biofilm periodontopatógeno en pacientes que presentan ambas enfermedades, periodontitis y DM2, debido a esto se producirá un mayor daño en el hospedero en comparación con un individuo que no padece diabetes; es fundamental conocer previo al tratamiento odontológico si el estado glucémico del paciente se encuentra óptimamente controlado y compensado a través del uso de fármacos, restricciones dietéticas y constante monitoreo por su médico tratante. Una vez obtenidos estos antecedentes respecto al control glucémico del paciente, se comenzará con el tratamiento periodontal no quirúrgico como tal. Este comprende en primera instancia la motivación del paciente, donde él debe colaborar con el procedimiento, teniendo una correcta técnica de cepillado, prácticas de higiene oral y responsabilidad en las instrucciones que se le otorgan, por otro lado, la instrumentación periodontal no quirúrgica que incluye profilaxis, donde se eliminan depósitos blandos y tinciones con ayuda de una escobilla y pasta profiláctica; destartraje donde se eliminan depósitos duros mediante ultrasonido o instrumentación manual y pulido radicular que consiste en la instrumentación subgingival de la pieza dentaria en sitios donde haya presencia de sacos periodontales, mediante instrumentación manual o ultrasonido, generando cambios clínicos favorables en el individuo. (8, 29, 30)

En diversos estudios se ha logrado demostrar que la destrucción de los tejidos periodontales se debe a una respuesta inflamatoria exacerbada, la cual es inducida por microorganismos presentes en un biofilm disbiótico. Ramamurthy et al. (7), en 1973, investigaron la actividad colagenolítica en las encías de ratas con diabetes mellitus (DM), demostrando una mayor producción y actividad colagenolítica en estos animales. Este fenómeno se traduce en una mayor exacerbación y progresión de la periodontitis en pacientes con DM.

Puede suceder que el tratamiento periodontal no quirúrgico por sí solo no sea suficiente debido a la falta de respuesta del hospedero, por esta razón se hace necesario usar la terapia farmacológica como coadyuvante en estos casos. La terapia farmacológica clásicamente se ha centrado en el uso de agentes antimicrobianos, donde se encuentran los antisépticos como

complemento al tratamiento mecánico que son más bien de uso local, ya sea en el ambiente oral o a nivel subgingival para el control del biofilm. Los antibióticos se han empleado para controlar periodontopatógenos que han invadido tejidos o sitios extra periodontales, y en casos de necrosis, como la gingivitis/periodontitis necrotizante en ciertas situaciones. También se utilizan cuando existe un compromiso del estado general o bien diseminación del proceso infeccioso, ayudando al organismo a combatir la infección. La nueva clasificación periodontal señala que el uso de antibióticos sistémicos puede beneficiar a ciertos pacientes, mejorando los resultados frente a la terapia periodontal no quirúrgica. Estos fármacos están indicados en diagnósticos específicos, como en pacientes con periodontitis generalizada estadio III y estadio IV (tanto sistémicamente sanos como aquellos con DM). El protocolo antibiótico más usado es amoxicilina más metronidazol que se utiliza inmediatamente luego de la desorganización del biofilm y no debe extenderse a la fase de mantenimiento periodontal. (31) También están incluidos la azitromicina y metronidazol, pero se necesitan más estudios para ver sus beneficios en la práctica clínica. Por otro lado, encontramos a las tetraciclinas, que han logrado efectos beneficiosos en la disminución de la exacerbación de la respuesta inflamatoria. (32) A lo largo de la historia y evolución en la investigación sobre enfermedad periodontal se ha logrado establecer que en la periodontitis hay una respuesta destructiva del hospedero en presencia de biofilm, la cual inicia y perpetúa la respuesta inflamatoria crónica. Desde esta base se ha considerado y estudiado el uso de diferentes fármacos como estrategia terapéutica complementaria que apuntan a la modulación del hospedero que es la modificación de la respuesta inflamatoria destructiva que se genera sobre los tejidos periodontales que presentan acumulación de biofilm. (33)

Dentro de los medicamentos estudiados están los corticosteroides, que poseen propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, suprimiendo la respuesta humoral, debido a que inhiben a la fosfolipasa A, bloqueando la producción de prostaglandinas y leucotrienos, además de inhibir la transcripción de genes asociados a interleuquinas e interferón gamma y también la celular como, por ejemplo, la proliferación de linfocitos. A pesar de estas propiedades, no se ha observado una reducción en la inflamación periodontal y este tipo de fármacos están asociados a algunos efectos adversos (hipertensión, inmunosupresión, telangiectasia, síndrome de Cushing, alteración en el metabolismo de carbohidratos y

proteínas, ulceración péptica, osteoporosis, inhibición de la función de la corteza suprarrenal y riesgo de crisis adrenocortical) por lo tanto, no es una alternativa para el uso de modulación del hospedero en periodoncia. (34)

Los medicamentos antirreumáticos se utilizan para ralentizar la progresión de artritis reumatoide reduciendo los niveles de proteína C-reactiva y factor reumatoide atenuando la enfermedad. Dentro de estos medicamentos tenemos al metotrexato que en dosis más bajas de las habituales puede ocuparse para tratar enfermedades inflamatorias, pero tiene una variedad de efectos no deseados, como pérdida de cabello, erupciones cutáneas, náuseas, vómitos, diarrea y ulceración oral, por ende, no estarían indicados como una alternativa para la modulación del hospedero en periodoncia, sino más bien para pacientes que presentan artritis reumatoide. (34)

Los AINES son otro tipo de medicamentos que se indican para el dolor leve a moderado, además de ser agentes antipiréticos y antiinflamatorios. Recientemente se han estudiado en pacientes que presentan periodontitis, teniendo resultados favorables, se ha observado una disminución en la pérdida ósea, menor profundidad al sondaje y menor inflamación gingival en comparación con los pacientes que recibieron instrumentación periodontal no quirúrgica más placebo. No obstante, los AINES han caído en desuso debido a que se notó una alta tasa de efectos adversos perjudiciales para el paciente nombrados a continuación. (34)

El mecanismo de acción de estos fármacos resulta por la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs), las cuales utilizan al ácido araquidónico como sustrato, dando origen a diversos prostanoides; la isoforma COX-1 está asociada a una función constitutiva, que tiene relación con la protección gástrica, función renal y también con la homeostasia. Al inhibir a esta ciclooxigenasa hay efectos adversos como efectos renales (mayor retención de sal y líquidos y cambios en el flujo sanguíneo renal), mareos, vértigo y problemas gastrointestinales (mayor irritación de la mucosa y revestimiento gástricos, es más susceptible a ulceración) porque la protección de las prostaglandinas se ve inhibida. La isoforma COX-2 sintetiza prostanoides asociados al dolor e inflamación, sin embargo, también posee una expresión constitutiva en el riñón y en el SNC, en el endotelio vascular

produce prostaciclina, que es muy importante para la vasodilatación, por ende, al inhibir a esta ciclooxigenasa el paciente está más susceptible a presentar eventos cardiovasculares adversos. (34)

La familia de antibióticos de tetraciclinas también ha sido estudiada y han tenido gran éxito en el contexto de la modulación del hospedero en periodoncia debido a que inhiben a las MMPs logrando una modulación en la respuesta inmuno inflamatoria del huésped. No obstante lo señalado, este beneficio adicional de las tetraciclinas puede verse opacado por el riesgo de generar resistencia, aspecto que es compartido con todos los otros antibióticos de uso habitual en periodoncia. Dentro de las tetraciclinas, la doxiciclina ha sido objeto de estudios debido a que, en dosis antimicrobianas, puede inducir resistencia bacteriana con el tiempo. Por esta razón, se ha investigado el efecto de la doxiciclina cuando se administra en dosis subantibiótica, lo que permitiría aprovechar sus propiedades moduladoras de las MMPs y, por ende, de la respuesta inmune inflamatoria, minimizando al mismo tiempo el riesgo de resistencia bacteriana. (9)

### **Evidencia clásica de la Doxiciclina como agente modulador del hospedero**

Golub y Ramamurthy et al. (32), en el año 1985, en un estudio donde se tomó una muestra de fluido gingival crevicular de sacos periodontales, descubrieron que la actividad colagenolítica surge de forma endógena en el hospedero en lugar de ser producidos por los microorganismos periodontales subgingivales y logran evidenciar que las tetraciclinas inhiben la actividad colagenolítica de las MMPs en el fluido gingival crevicular humano y en otras fuentes de mamíferos demostrando una disminución en la reabsorción ósea y destrucción del tejido conectivo.

En 1991, Golub et al. (35) en sus experimentos estudiaron una tetraciclina modificada que carecía de actividad antimicrobiana, describieron los beneficios de este fármaco, entre los que se incluyen su actividad antimetaloproteinasa en el hospedero, la regulación de la inflamación mediante la eliminación de especies reactivas de oxígeno y la inhibición de síntesis de prostaglandinas, lo cual favorece la formación de colágeno.

En 1995, Golub et al. (36) en su estudio obtiene tejido gingival inflamado de un paciente con periodontitis y muestras de fluido gingival crevicular, incuba la muestra y añade doxiciclina en dosis sub antibióticas demostrando la inhibición de la actividad colagenasa del hospedero modulando los niveles patológicos de MMPs y la destrucción de tejido conectivo que se asocia a enfermedad periodontal. Con este complemento se potencia el control de la actividad inflamatoria en conjunto a la terapia periodontal no quirúrgica. (9)

### **Doxiciclina en dosis subantibiótica como agente modulador del hospedero**

La periodontitis, como se mencionó previamente, es una patología que se desencadena por patógenos específicos periodontales que dominan un biofilm disbiótico, y su progresión depende en gran medida de la respuesta inmunoinflamatoria del hospedero. Si el paciente además de esta enfermedad presenta DM, se promueve la alteración del sistema inmune y junto a la presencia de los AGEs unidos a su receptor RAGE, generan una mayor producción de células proinflamatorias y también aumentan los mediadores proinflamatorios, lo que lleva a una exacerbación de la enfermedad periodontal junto con aumentar su prevalencia, por lo mismo, lograr homeostasis en el hospedero sin generar una resistencia bacteriana se vuelve primordial en estos casos. (37)

Las tetraciclinas son una familia de antibióticos que han sido de utilidad en la terapia periodontal. Son un grupo de antibióticos de amplio espectro abarcando Gram (+), Gram (-), aerobios, anaerobios, espiroquetas y algunos microbios atípicos como la clamidia. Presentan 4 anillos que poseen sistemas de dobles enlaces conjugados. Tienen una función bacteriostática inhibiendo la síntesis de proteínas a nivel ribosomal, uniéndose a la región 30s ribosomal evitando la unión de aminoácidos. (38) Dentro de sus efectos adversos se encuentran irritación de la mucosa gástrica, efectos sobre tejidos calcificados, hepatotoxicidad, fototoxicidad, mareos, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, visión borrosa y no se debe ocupar en pacientes menores de 12 años ni mujeres embarazadas (39)

La Doxiciclina en dosis sub antibióticas es uno de los fármacos que pertenece a las tetraciclinas, donde se ha podido evidenciar que el uso de este fármaco en dosis de 20 mg

cada 12 horas por un periodo de hasta 9 meses, produce una regulación de los mediadores inflamatorios del hospedero generando una disminución en la actividad colagenolítica, modulando la acción de las MMP-2, MMP-8, MMP-9 y MMP-14, esto se traduce en una mejoría en la reparación periodontal, hay menor estrés oxidativo porque se regula la respuesta inmune innata de neutrófilos y monocitos, ocurre una reducción de citoquinas proinflamatorias como IL-  $1\beta$  y TNF- $\alpha$ , se produce menor exudado gingival y ocurre una regulación en los marcadores de hueso alveolar habiendo un equilibrio en la señal de reabsorción ósea. (4, 9, 40)

La doxiciclina tiene un gran porcentaje de unión a proteínas plasmáticas y alta liposolubilidad. Es un fármaco bacteriostático que va a ingresar a la célula bacteriana a través de difusión pasiva y mediante un mecanismo de transporte proteico dependiente de energía. Se va a unir a la subunidad 30s ribosomal inhibiendo la síntesis proteica cuando actúa como antibacteriano. Por otro lado, tiene la capacidad de regular la actividad de MMPs, donde este fármaco se va a unir a las MMPs a través de la quelación de iones  $Zn^{2+}$  estructurales y catalíticos dentro de la enzima MMPs, logrando la inhibir su síntesis y expresión logrando modular los niveles patológicos de las MMPs. Además, inhibe a las especies reactivas de oxígeno producidos por los PNMM y estimula la producción de colágeno en el tejido conectivo; también inhibe a las MMPs de osteoclastos y reduce la actividad osteoclástica estimulando a osteoblastos y, por ende, la formación de hueso. Esto se puede ver reflejado en una reducción de la profundidad al sondaje y ganancia de inserción clínica en el paciente, lo que se traduce en una mejora clínica relevante. (8, 34, 39)

Por otro lado, se ha estudiado el potencial desarrollo de resistencia bacteriana en dosis subantibióticas de doxiciclina, dando como resultado un nulo impacto en esta microbiota incluso en periodos prolongados de hasta 9 meses, siendo un fármaco seguro, que logra resultados clínicos esperados como coadyuvante al tratamiento de la enfermedad periodontal. El uso de este fármaco se considera en pacientes que tengan compromiso con el tratamiento periodontal en sí, siendo el juicio clínico del profesional fundamental al momento de decidir si administrar o no la doxiciclina. (34)

En estudios más recientes se expone que la doxiciclina en dosis subantibióticas es el único fármaco aprobado para la modulación del hospedero como coadyuvante a la terapia periodontal no quirúrgica, participando en la actividad de inhibición de MMPs, reducción de actividad de osteoclastos, regulación de TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6, prostaglandina E2 y especies reactivas de oxígeno. Además de influir en la producción de colágeno en fibroblastos, sin alterar la flora bacteriana presente y, por ende, sin generar resistencia bacteriana. Se ha demostrado que los pacientes con DM2 que reciben tratamiento periodontal no quirúrgico combinado con doxiciclina en dosis subantibióticas obtienen mejores resultados que aquellos que solo reciben terapia periodontal no quirúrgica. Este tratamiento combinado se asocia a una reducción en los niveles de MMP-9 y MMP-13, así como mejoras en el índice gingival y en la profundidad al sondaje. (5)

En otro estudio reciente se hizo una revisión de la literatura donde se busca la efectividad de la doxiciclina en dosis sub antibióticas administrada como coadyuvante en pacientes que presentan enfermedad periodontal y diabetes, observándose cambios positivos, evidenciando que en pacientes que se han sometido a diversos estudios que presentan las características buscadas, lograron tener mejoras en parámetros clínicos como lo es el BOP, PS y NIC, debido a la modulación de las MMPs, exponiendo que las bacterias juegan un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad periodontal. El biofilm disbiótico induce una respuesta inflamatoria teniendo una respuesta exacerbada del hospedero traduciéndose en mayor sangrado y mayor inflamación, lo que podría aportar más nutrientes a los periodontopatógenos. En este estudio se demuestra que el uso de la doxiciclina en dosis sub antibióticas es beneficiosa para este tipo de pacientes. Este estudio también expone que la doxiciclina en dosis subantibióticas no produce alteraciones en la microbiota, porque la dosis no es lo suficientemente alta para generar resistencia. (41)

## **V. OBJETIVOS**

### **i. OBJETIVO GENERAL**

Explorar la evidencia científica disponible sobre la efectividad de la doxiciclina en dosis sub-antibiótica como coadyuvante al tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes que presentan periodontitis moderada a severa y diabetes mellitus tipo II controlada y compensada.

### **ii. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar el uso de la doxiciclina en dosis sub antibiótica como coadyuvante del tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con periodontitis moderada a severa con diagnóstico de diabetes tipo II. (NIC, BOP, PS esto va en los criterios de inclusión).
2. Describir los mecanismos de acción por el cual la doxiciclina en dosis sub antibiótica contribuye a la terapia periodontal no quirúrgica.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODO**

### **i. Diseño de estudio**

Para esta investigación se realizó una revisión narrativa sistematizada de la literatura para lo cual se hizo una búsqueda sistematizada en los principales motores de búsqueda de documentos científicos (Pubmed, EBSCO, biblioteca Cochrane) considerando los criterios que enmarcan la búsqueda como un pilar principal en la obtención y análisis de información.

Esta búsqueda fue realizada basándose en el modelo PICOT de investigación, para el cual se consideraron los siguientes componentes:

**P:** Pacientes periodontales que presenten diabetes mellitus tipo II

**I:** Efectividad del uso de Doxiciclina en dosis subantibióticas como complemento a la terapia periodontal no quirúrgica.

**C:** Terapia mecánica no quirúrgica (Raspado y alisado radicular) en pacientes diabéticos tipo II versus terapia mecánica no quirúrgica en complemento con doxiciclina en dosis subantibióticas en el mismo grupo de pacientes.

**O:** Pacientes periodontales con DMII tratados con doxiciclina en dosis sub antibióticas presentan mejores parámetros clínicos periodontales con respecto a los pacientes que no recibieron terapia sub antibiótica de doxiciclina.

**T:** Revisión narrativa sistematizada de la literatura

### **ii. Criterios de búsqueda**

La búsqueda de artículos científicos se realizó según los criterios de inclusión y exclusión señalados a continuación. Se emplearon los términos MeSH: ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND "Doxycycline"[Mesh] / ("Periodontitis"[Mesh] OR "Periodontal diseases"[Mesh] ) / (Inflammation Mediators"[Mesh] and (periodontitis and doxycycline)) / ocupando conectores booleanos AND Y OR.

### **iii. Criterios de inclusión**

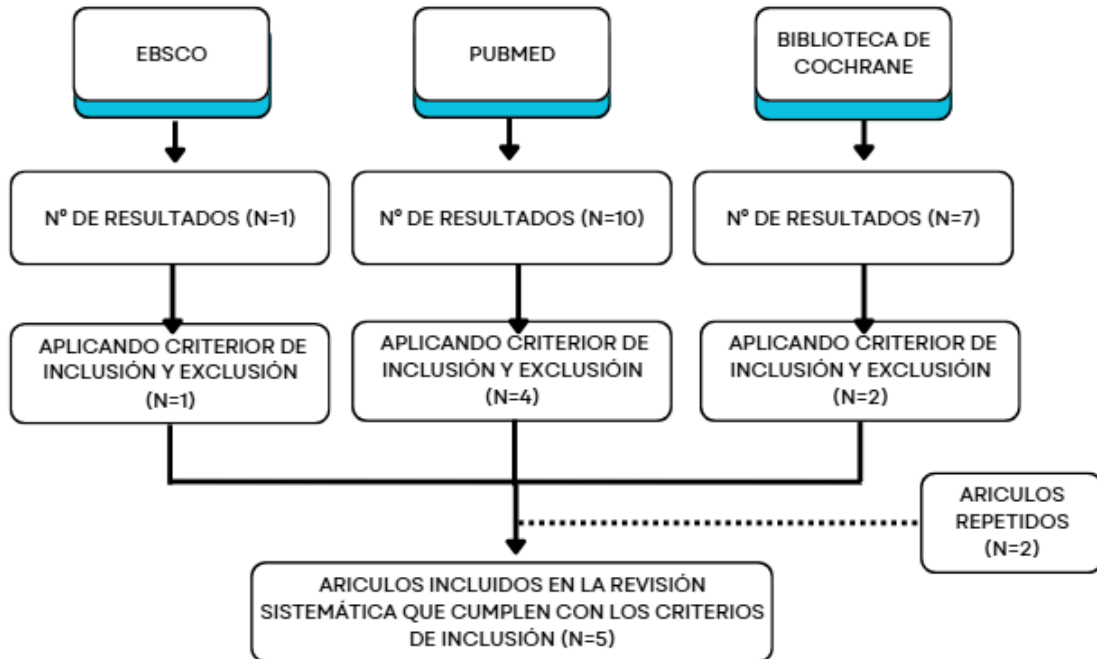
- Estudios que incluyan pacientes diagnosticados con periodontitis estadio II, III y IV, grado B así como periodontitis crónica junto con presentar diabetes mellitus tipo 2.
- Estudios que consideren la nueva clasificación periodontal, así como también la antigua.
- Estudios que evalúen el uso de doxiciclina en dosis sub-antibióticas.
- Estudios publicados en idioma inglés y español
- Estudios que incluyan a pacientes diabéticos tipo II controlados y compensados con una HbA1c <7%.
- Estudios que midan NIC (nivel clínico de inserción), BOP (índice de sangrado) y PS (profundidad al sondaje) antes y después del tratamiento realizado.
- Se ocuparán artículos publicados entre el año 2009 y 2024 incluyendo estudios clásicos en relación a la temática a estudiar.
- Estudios que consideren una población de estudio por sobre los 30 años de edad.

### **iv. Criterios de exclusión**

- Estudios que consideren pacientes con otra patología sistémica además de diabetes mellitus tipo II.
- Estudios que consideren pacientes que hayan recibido tratamiento con otros antibióticos sistémicos como coadyuvante a la terapia periodontal incluyendo doxiciclina en dosis antibióticas.
- Estudios que consideren pacientes fumadores o alcohólicos
- Estudios que consideren pacientes con otras enfermedades orales además de periodontitis.

## v. Flujograma

**Figura 3:**



## vi. Aspectos éticos

Este estudio no tiene consideraciones éticas involucradas al ser una revisión sistematizada de la literatura.

Los autores no tienen conflictos de interés que informar.

## VII. RESULTADOS

### i. Tabla resumen

<b>Autores y año de publicación</b>	Vikas Deo, MDS; Satish Gupta, BDS; Manohar L. Bhongade, MDS; Ritika Jaiswal, BDS (42)  2010
<b>País de publicación</b>	India
<b>Muestra</b>	Se incluyeron en el estudio veinte pacientes con periodontitis crónica (8 hombres y 12 mujeres, edad media $37,1 \pm 3,96$ años) con diabetes y sin otra enfermedad importante o complicaciones diabéticas graves.
<b>Resultado de base</b>	La profundidad media inicial del saco periodontal fue de 5,66 mm en el grupo de prueba y de 5,73 mm en el grupo de control. De manera similar, el nivel de inserción clínica (CAL) medio inicial fue de 6,05 mm en el grupo de prueba y de 6,03 mm en el grupo de control. Al inicio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros investigados entre los grupos de prueba y de control, lo que indica que el proceso de aleatorización fue eficaz.
<b>Resultados posteriores al tratamiento</b>	Cuando se analizaron las diferencias en las reducciones medias de PPD a los seis meses para el grupo de prueba (3,06 mm) frente al grupo de control (2,54 mm) mediante la prueba t de Student no pareada, se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Se demostró una mayor reducción en la PPD media en el grupo de prueba (SRP + SDD) en comparación con el grupo de control (SRP + placebo). Se observó un beneficio adicional de 0,52

	<p>mm de reducción de PPD en el grupo de prueba.</p> <p>En el grupo de prueba, el nivel de inserción clínica (NIC) medio al inicio fue de 6,05 mm y a los seis meses fue de 3,80 mm. En el grupo de control, el NIC medio al inicio fue de 6,03 mm y a los seis meses fue de 4,45 mm. Se observó una ganancia media de NIC de 2,25 mm en los grupos de prueba (SRP + SDD), mientras que el grupo de control (SRP + placebo) mostró una ganancia media de NIC de 1,58 mm. Se analizaron las diferencias observadas entre el NIC inicial y el NIC a los seis meses.</p> <p>La ganancia media de CAL observada en el grupo de prueba fue significativamente mayor que en el grupo de control. mediante la prueba t de Student pareada y se encontró que eran estadísticamente significativos en ambos grupos (<math>p &lt; 0,05</math>). El beneficio adicional de la ganancia CAL fue de 0,67 mm</p>
<p><b>Conclusión</b></p>	<p>La reducción de la profundidad de la bolsa de sondaje fue mayor en el grupo de prueba en comparación con el grupo placebo. Las ganancias medias de inserción clínica también fueron mayores en el grupo de prueba en comparación con el grupo de control. De acuerdo a esto, se puede concluir que la terapia periodontal no quirúrgica (SRP) en combinación con una dosis sub antimicrobiana de doxiciclina (SDD) es más eficaz que la SRP sola en términos de ganancia del nivel de inserción clínica, reducción de profundidad al sondaje y recesión gingival.</p>

<b>Autores y año de publicación</b>	Izuora KE, Ezeanolue EE, Neubauer MF, Gewelber CL, Allenback GL, Shan G, Umpierrez GE. (43)  2016
<b>País de publicación</b>	Estados unidos de América
<b>Muestra</b>	Los primeros 24 sujetos que cumplieron inicialmente los criterios de inclusión fueron asignados al grupo de control o de tratamiento según el orden de inscripción (los sujetos con número impar fueron asignados al grupo de tratamiento y los sujetos con número par fueron asignados al grupo de control). Dos sujetos cumplieron uno o más criterios de exclusión, por lo que 22 sujetos (12 en el grupo de tratamiento y 10 en el grupo de control) recibieron tratamiento periodontal y completaron el estudio.
<b>Resultados de base</b>	La pérdida de inserción clínica promedio previa al tratamiento POD fue de $2,98 \pm 0,64$ mm, la profundidad de sondaje promedio previa al tratamiento POD fue de $2,75 \pm 0,61$ mm y el porcentaje promedio de sitios que sangraban al sondaje antes del tratamiento POD fue de $39,1 \pm 20,4$ %.
<b>Resultados posteriores al tratamiento</b>	Después del tratamiento POD, la profundidad de sondaje promedio había disminuido en 0,22 mm ( $p = 0,004$ ), el porcentaje medio de sitios que sangraban al sondaje había disminuido en 16,7 % ( $p < 0,001$ ) y la pérdida de inserción clínica tuvo una disminución no significativa de 0,11 mm ( $p = 0,168$ ).
<b>Conclusión</b>	El tratamiento de la enfermedad periodontal en pacientes con diabetes produjo una reducción no significativa de los marcadores inflamatorios y un aumento no significativo de los marcadores de recambio óseo. Sin embargo, la adherencia a la terapia con doxiciclina produjo mejores efectos del tratamiento.

<b>Autores y año de publicación*</b>	L. Gilowski; P Kondzielnik; R Wiench; I Płocica; K Strojek; TF Krzemin'ski. (44)  2012
<b>País de publicación</b>	Polonia
<b>Muestra</b>	<p>En el estudio se incluyeron 34 pacientes entre 36 y 68 años, donde 16 eran hombres y 18 eran mujeres.</p> <p>Se asignan 17 pacientes para tratamiento periodontal no quirúrgico y doxiciclina en dosis de 20 mg y 17 pacientes en grupo placebo.</p> <p>Todos presentaban diabetes mellitus tipo II y presentaban al menos 14 dientes en boca. Además, presentan periodontitis severa o moderada, localizada o generalizada.</p>
<b>Resultados de base</b>	<p>Se realiza examen de preselección en pacientes diabéticos para evaluar estado periodontal.</p> <p>Se determina una profundidad al sondaje y nivel de inserción clínica se miden en 6 sitios por diente teniendo un promedio de mediciones, determinando una profundidad al sondaje de 4 mm o más y un nivel de inserción clínica de 4 mm o más.</p> <p>BOP se utiliza de forma dicotómica midiendo si sangra o no sangra en 4 sitios del diente luego de un sondaje suave.</p> <p>El índice de placa proximal se expresa midiendo los sitios de espacio proximal que presentan placa bacteriana.</p> <p>Se toman muestras de fluido gingival crevicular para ver</p>

	<p>concentración de MMP-8.</p> <p>Se obtuvieron muestras de sangre para determinar los niveles de HbA1c 3 meses después de la terapia periodontal no quirúrgica.</p> <p>Se mide todo antes y después del tratamiento.</p> <p>Se realiza terapia periodontal no quirúrgica en los participantes e instrucción de higiene oral. Posterior a esto se selecciona aleatoriamente a los pacientes administrando doxiciclina en dosis de 20 mg 2 veces al día por 3 meses. El grupo placebo recibió placebo indistinguible dos veces al día durante 3 meses.</p> <p>El grupo de estudio y placebo tenían valores similares para la edad, el historial de diabetes y el índice de masa corporal.</p>
<p><b>Resultados posteriores al tratamiento</b></p>	<p>En el grupo al que se le aplicó el tratamiento periodontal más la doxiciclina en dosis subantibióticas de 20 mg dos veces al día por 3 meses se presentó una buena tolerancia y no se observaron los efectos adversos típicos de la tetraciclina.</p> <p>Entre los dos grupos de tratamiento, no hubo diferencias significativas en los parámetros clínicos en el examen de preselección (<math>P &gt; 0,05</math>)</p> <p>El grupo de estudio tuvo una diferencia significativa respecto al placebo en términos de profundidad al sondaje que en un inicio tuvieron una profundidad de 4 mm o más. (<math>P = 0.02</math>, Mann-Whitney U-test).</p>

	<p>Hubo una reducción significativa en el fluido gingival crevicular. (P &lt; 0.05, Wilcoxon test) en ambos grupos, pero no hubo diferencias significativas entre ellos.</p> <p>No hubo diferencias significativas en los puntajes promedio de BOP e índice de higiene interproximal en el grupo de estudio y grupo placebo. (P &gt; 0.05, Mann–Whitney U-test)</p> <p>Se observan mejoras en la higiene oral de los pacientes, pero solo fue significativo para el grupo en estudio. (P &lt; 0.01, Wilcoxon test)</p> <p>No hubo diferencias en el API (Índice de placa proximal) entre los grupos después de la terapia (P &gt; 0.05, prueba U de Mann-Whitney).</p> <p>Reducción de BOP en ambos grupos (P &lt; 0.01; Wilcoxon test), Sin diferencias significativas entre ellos (P &gt; 0.05 Mann–Whitney U-test).</p> <p>La cantidad de mmp-8 tuvo una disminución significativa en el grupo de estudio versus el grupo placebo que aumentó, pero las diferencias no alcanzaron una significancia estadística.</p> <p>No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje medio de hemoglobina glucosilada.</p>
<p><b>Conclusión</b></p>	<p>A modo de conclusión hubo un mayor beneficio en el grupo que recibió terapia de doxiciclina en dosis sub antibióticas pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos después de la terapia de 3 meses en los parámetros clínicos medidos, a</p>

	<p>excepción de la profundidad al sondaje. Es difícil identificar si la reducción significativa del volumen del fluido gingival crevicular en el grupo que recibe terapia sub antimicrobiana es por la terapia periodontal no quirúrgico o por la administración del fármaco. Se sugiere que la terapia farmacológica reduce los niveles de MMP-8 en el fluido gingival crevicular y una mejora significativa en la profundidad al sondaje en el grupo de estudio.</p>
--	--

<b>Autores y año de publicación*</b>	<p>Mai S Attia; Jazia A Alblowi. (5)</p> <p>2020</p>
<b>País de publicación</b>	<p>Estados Unidos</p>
<b>Muestra</b>	<p>Se seleccionaron 17 hombres y 13 mujeres con edades entre 36 y 48 años. Todos los seleccionados presentan diabetes mellitus tipo II. A los pacientes se les diagnosticó periodontitis en estadio 2, grado B, de acuerdo con Papapanou y otros.</p> <p>Pacientes reciben tratamiento periodontal no quirúrgico mediante instrumento ultrasónico y manual, además de medidas de control de placa.</p> <p>El grupo de 30 pacientes se divide en dos grupos, donde el primer grupo de 15 participantes con un diagnóstico de periodontitis estadio 2 grado B y diabetes mellitus tipo 2 recibe solo tratamiento periodontal no quirúrgico. El segundo grupo de 15 participantes con periodontitis grado B estadio 2 y diabetes mellitus tipo 2 recibe</p>

	<p>tratamiento periodontal no quirúrgico más doxiciclina de 20 mg como coadyuvante dos veces al día durante 3 meses.</p>
<p><b>Resultados de base</b></p>	<p>El estado periodontal del paciente se evaluó según los parámetros clínicos de índice gingival, índice de placa y profundidad al sondaje con sonda periodontal graduada.</p> <p>Mediciones se realizan al inicio del tratamiento, luego al mes y luego a los 3 meses.</p> <p>Se toma muestra de fluido gingival crevicular al inicio, luego al mes y luego a los 3 meses para evaluar la mmp-9 y mmp-13.</p> <p>Pacientes seleccionados tenían como característica una pérdida de inserción clínica de 3-4 mm, Ausencia de dientes por periodontitis, Una destrucción ósea compatible con el biofilm dental y una profundidad al sondaje máxima de 5 mm. Además, niveles de HbA1c menores al 7%.</p>
<p><b>Resultados posteriores al tratamiento</b></p>	<p>No hubo reacciones adversas a la terapia.</p> <p><u>Índice gingival:</u></p> <p>Grupo I: Reducción del IG de <math>-0.73 \pm 0.45</math> al mes y <math>-0.67 \pm 0.55</math> a los 3 meses en comparación con los valores iniciales</p> <p>Grupo II: Disminución del IG de <math>-0.97 \pm 0.41</math> al mes y <math>-1.27 \pm 0.74</math> a los 3 meses, en comparación con las mediciones basales.</p> <p>En ambos casos fue estadísticamente significativa la reducción, pero hubo una mayor mejoría en el grupo de estudio versus el grupo control.</p>

Índice de placa: Reducción del índice de placa durante el tiempo de estudio en ambos grupos de forma similar.

Profundidad al sondaje:

Grupo I: Reducción de  $-1.37 \pm 0.61$  mm.

Grupo II: Reducción de  $-1.40 \pm 0.50$  mm al final del estudio.

Grupo II tiene una reducción de profundidad al sondaje ligeramente mayor.

Resultados bioquímicos:

**MMP-9:**

Grupo I: disminución porcentual media de  $-347.24 \pm 183$  en la concentración de MMP-9.

Grupo II: Reducción más elevada dando como resultado reducción mucho mayor de  $-770.11 \pm 308.88$ .

La combinación de Terapia periodontal no quirúrgica y doxiciclina en dosis sub antibióticas en el Grupo II fue más efectiva en la reducción de los niveles de MMP-9.

**MMP-13:**

Grupo I: la reducción total de MMP-13 fue de  $-968.33 \pm 609.19$  tras 3 meses.

	<p>Grupo II: Mostró la mayor reducción de MMP-13, alcanzando <math>-1076.83 \pm 390.94</math> después de 3 meses.</p> <p>La combinación de terapia periodontal no quirúrgica y doxiciclina en dosis sub antibióticas en el Grupo II fue más efectiva que terapia periodontal no quirúrgica por sí sola en la reducción de los niveles de MMP-13</p>
<p><b>Conclusión</b></p>	<p>El uso de doxiciclina en dosis subantibióticas como coadyuvante al tratamiento periodontal no quirúrgico tuvo buenos resultados. El grupo que recibió doxiciclina en dosis subantibióticas versus el que solo recibe tratamiento periodontal no quirúrgico, presentó un resultado superior, reflejándose en una ventaja clínica importante. Por otro lado, la expresión de la MMP-9 y MMP-13 son indicadores relevantes para que la periodontitis progrese, siendo la doxiciclina en dosis subantibióticas un reductor de los niveles de MMP-9 y MMP-13.</p>

<b>Autores y año de publicación</b>	Marwa Abdelhakim Gomaa, Hoda Mohamed El Guindy, Mohamed Abdallah Mahmoud, Enas Arafa El-Zamrany (45)  2018
<b>País de publicación</b>	Egipto
<b>Muestra</b>	Se seleccionaron cuarenta pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de entre 35 y 60 años que cumplían los criterios de inclusión en la clínica ambulatoria del Departamento de Medicina Oral, Periodontología, Diagnóstico Oral y Radiología Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Tanta. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Revisión de la Universidad y el Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad de Tanta.
<b>Resultados de base</b>	Se evaluaron todos los parámetros clínicos y bioquímicos en ambos grupos (Grupo de prueba y grupo control) al inicio y nuevamente a los 3, 6 y 9 meses después del tratamiento. Al inicio, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de ambos grupos en los parámetros clínicos (índice de sangrado (BOP), profundidad de sondaje (PS) y nivel de inserción clínica (NIC)) y los niveles de MMP-8 en GCF.  Datos iniciales:  PS: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo de prueba: <math>3,97 \pm 0,64</math></li> <li>- Grupo control: <math>4,19 \pm 0,23</math></li> </ul> BOP: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo de prueba: <math>74,22 \pm 22,88</math></li> <li>- Grupo control: <math>77,61 \pm 13,94</math></li> </ul> NIC: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo de prueba: <math>4,42 \pm 0,82</math></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo control: <math>4,20 \pm 0,39</math></li> </ul> <p>No hubo diferencias significativas entre los grupos (<math>P &gt; 0,05</math>)</p>
<p><b>Resultados posteriores al tratamiento</b></p>	<p><b><u>3 meses:</u></b></p> <p>PS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo de prueba: <math>3,00 \pm 0,47</math></li> <li>- Grupo control: <math>3,71 \pm 0,22</math></li> </ul> <p>BOP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo de prueba: <math>34,94 \pm 14,30</math></li> <li>- Grupo control: <math>57,21 \pm 06,96</math></li> </ul> <p>NIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo de prueba: <math>3,99 \pm 0,64</math></li> <li>- Grupo control: <math>2,99 \pm 0,39</math></li> </ul> <p><b><u>6 meses:</u></b></p> <p>PS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo de prueba: <math>3,04 \pm 0,39</math></li> <li>- Grupo control: <math>3,68 \pm 0,24</math></li> </ul> <p>BOP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo de prueba: <math>27,41 \pm 14,29</math></li> <li>- Grupo control: <math>54,16 \pm 10,29</math></li> </ul> <p>NIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo de prueba: <math>3,69 \pm 0,62</math></li> <li>- Grupo control: <math>2,77 \pm 0,38</math></li> </ul> <p><b><u>9 meses</u></b></p> <p>PS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo de prueba: <math>2,95 \pm 0,40</math></li> <li>- Grupo control: <math>3,66 \pm 0,22</math></li> </ul> <p>BOP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo de prueba: <math>26,62 \pm 13,70</math></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo control: <math>52,78 \pm 10,37</math></li> </ul> <p>NIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo de prueba: <math>3,51 \pm 0,52</math></li> <li>- Grupo control: <math>2,64 \pm 0,49</math></li> </ul>
<p><b>Conclusión</b></p>	<p>La terapia combinada de doxiciclina en dosis sub antibióticas y doxiciclina local, tienen un efecto sinérgico como complemento de la SRP en el tratamiento de la periodontitis crónica en pacientes con diabetes tipo 2. Fue eficaz para suprimir el exceso patológico de MMP-8 asociado con la periodontitis crónica en pacientes con diabetes tipo 2.</p>

## VIII. DISCUSIÓN

A lo largo del tiempo se ha estudiado ampliamente el papel que tiene la respuesta del hospedero en la enfermedad periodontal, siendo la diabetes un factor que ejerce una gran influencia en la respuesta inmune del hospedero y en definitiva, en la respuesta del hospedero frente al desafío microbiano. Esta investigación comienza hace aproximadamente 40 años siendo Golub y Ramamurthy autores importantes, evidenciando que las tetraciclinas logran tener efectos positivos en el hospedero, donde se destaca la inhibición de la actividad colagenolítica de las MMPs, eliminación de especies reactivas de oxígeno e inhibición de la síntesis de prostaglandinas, siendo la doxiciclina uno de los fármacos pertenecientes a esta familia, que en dosis sub antibióticas han logrado ser una alternativa efectiva, presentando un efecto modulador de la respuesta del hospedero pero sin generar resistencia bacteriana.

A raíz de estos hallazgos, resulta importante evaluar la eficacia de este agente farmacológico en el contexto del tratamiento de la enfermedad periodontal, por ejemplo, a través de ensayos clínicos, siendo la doxiciclina en dosis sub antibióticas uno de los principales fármacos que se ocupa para determinar su efecto versus un grupo control, en términos de parámetros clínicos y respuesta del huésped. Por otro lado se han realizado diversos estudios de otras familias de fármacos que por sus propiedades podrían representar una posibilidad para modular la respuesta del hospedero, tales como corticosteroides, medicamentos antirreumáticos y AINES que si bien poseen propiedades antiinflamatorias, son efectivos en algún grado, pero con efectos adversos importantes a largo plazo que imposibilitan su uso, lo que hace a las tetraciclinas una de las mejores alternativas de uso como coadyuvante al tratamiento periodontal no quirúrgico en individuos que presenten diabetes mellitus tipo II, debido a su acción moduladora del hospedero en dosis subantimicrobianas a largo plazo.

La reproducción de ensayos clínicos han mostrado resultados similares a los estudios clásicos que hablan del efecto modulador del hospedero demostrando la inhibición de la actividad de las MMPs del hospedero, y regulación de la inflamación con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y eliminación de especies reactivas de oxígeno.(32, 35, 36, 9) Los estudios anteriores confirman el beneficio de usar doxiciclina en dosis sub antibióticas como parte del

tratamiento cuando la terapia periodontal no quirúrgica no da los resultados esperados, logrando ser un fármaco aprobado por “Food and Drug Administration”(FDA) en EEUU El esquema recomendado consiste en administrar 20 mg dos veces al día durante un periodo de 3 a 9 meses.(4) Este régimen ha demostrado ser beneficioso para los pacientes diabéticos.

En este contexto, Deo et al. (42), en el año 2010, realizaron una investigación de seis meses de duración en donde incluyeron a veinte pacientes con diagnóstico de periodontitis crónica, estos además sólo presentaban diabetes mellitus tipo 2 sin ninguna otra complicación diabética importante. Se registraron mediciones clínicas al inicio y a los seis meses transcurrido el tratamiento, se midió profundidad al sondaje, nivel de inserción clínica y recesión gingival. Los resultados mostraron mayor reducción de la profundidad al sondaje en aquellos pacientes del grupo de prueba (estos individuos recibieron cápsulas de doxiciclina en dosis de 20 mg dos veces al día durante seis meses) en comparación al grupo control (estos recibieron cápsulas de placebo indistinguibles tomadas de forma similar al grupo de prueba), de igual forma, la ganancia de nivel de inserción clínica observado en el grupo de prueba fue significativamente mayor que en el grupo control, en base a esto, este estudio demuestra los efectos beneficiosos que puede alcanzar el uso de la doxiciclina en dosis sub antibiótica en la reducción de la inflamación periodontal y la mejora de parámetros clínicos, como la profundidad al sondaje y ganancia de inserción clínica, esto es relevante ya que como es sabido, especialmente en pacientes diabéticos, la inflamación crónica puede contribuir a un mal control glucémico.(46) La capacidad de la doxiciclina para modular la respuesta inflamatoria, sin generar resistencia antibiótica, sugiere que podría ser una alternativa viable para mejorar los resultados del tratamiento periodontal no quirúrgico.

En comparación con la terapia periodontal no quirúrgica convencional de pulido y alisado radicular por sí sola, el adicionar esta opción farmacológica parece potenciar la efectividad del tratamiento periodontal. Los resultados obtenidos en este estudio son consistentes con el estudio realizado en el año 2018 por Marwa et al. (45), estos autores consideraron a cuarenta pacientes en su investigación, evaluaron la eficacia de la terapia combinada que incluye: doxiciclina en dosis sub antibiótica y doxiciclina administrada localmente, en este caso utilizaron gel de doxiciclina al 10% (preparado en el departamento de tecnología

farmacéutica en la Universidad de Tanta), los sujetos del grupo de estudio recibieron adicional al pulido y alisado radicular, doxiciclina de 20 mg dos veces al día en intervalos de aproximadamente 12 horas durante 6 meses, mientras que los sujetos del grupo control fueron tratados únicamente con pulido y alisado radicular. Se observó una reducción significativa tanto del índice de sangrado como de la profundidad al sondaje, junto con mayores niveles de ganancia de inserción clínica en los pacientes del grupo de estudio, a su vez, este estudio evaluó los niveles de MMP-8 en el fluido gingival crevicular, si bien, en ambos grupos se vio disminuida su cantidad, los resultados fueron más significativos en el grupo de estudio, lo cual podría estar relacionado a la actividad anticolagenasa combinada de la doxiciclina en dosis sub antibiótica y la eficiencia antibacteriana de la doxiciclina administrada localmente en los pacientes del grupo de estudio.

Gilowski et al. (44), en Polonia, año 2012, incluyeron en su muestra pacientes entre 36 y 68 años, de igual forma a otros estudios, dividieron a los pacientes en un grupo de estudio y un grupo control, cada uno compuesto por 17 personas. Todos presentaban diabetes mellitus tipo II y periodontitis severa o moderada, localizada o generalizada. En este estudio se incluye profundidad al sondaje, nivel de inserción clínica, BOP, índice de placa y muestra de sangre para determinar los niveles de HbA1c, además de fluido gingival crevicular. En los resultados posteriores al tratamiento entre los dos grupos de tratamiento, no hubo diferencias significativas en los parámetros clínicos en el examen de preselección. En términos de profundidad al sondaje hubo una diferencia significativa respecto al placebo. El flujo de fluido gingival crevicular tuvo una reducción en el grupo de estudio. No hubo diferencias significativas en los puntajes promedio de BOP e índice de higiene interproximal en el grupo de estudio y grupo placebo. La cantidad de MMP-8 tuvo una disminución significativa en el grupo de estudio versus el grupo placebo que aumentó, pero las diferencias no alcanzaron una significancia estadística y por último no hubo diferencia significativa en el porcentaje medio de HbA1c. En este estudio se concluye que el grupo que recibió terapia con doxiciclina en dosis sub antibióticas tuvo un mayor beneficio, pero sin tener diferencias significativas en los parámetros clínicos medidos. Además, se demuestra y concluye que hubo una reducción en los niveles de MMP-8 en el fluido gingival crevicular que se tomó de muestra.

En un estudio realizado por Attia et al. (5), en Estados Unidos, año 2020, seleccionaron 17 hombres y 13 mujeres, con edades entre 36 y 48 años, todos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2. Los participantes presentaban periodontitis en estadio 2, grado B. A este grupo se le administró doxiciclina en dosis sub antibiótica (20 mg dos veces al día) durante 3 meses, como complemento a la terapia periodontal no quirúrgica. Se evaluaron parámetros clínicos como el índice gingival, el índice de placa y la profundidad de sondaje utilizando una sonda periodontal graduada. Los pacientes seleccionados presentaban una pérdida de inserción clínica de 3-4 mm. Además, se recolectó fluido gingival crevicular para medir los niveles de las MMP-9 y MMP-13. En los resultados post- tratamiento, el índice gingival se redujo en ambos grupos y este resultado fue estadísticamente significativo, pero hubo una mayor mejoría en el grupo de estudio vs el grupo control. En el índice de placa la reducción fue parecida en ambos grupos. La profundidad al sondaje en el grupo de estudio tuvo una reducción ligeramente mayor en comparación al grupo control. Desde una perspectiva bioquímica, la combinación de terapia periodontal no quirúrgica y doxiciclina subantibiótica fue particularmente efectiva en la reducción de los niveles de MMP-9 y MMP-13. En particular, MMP-9 y MMP-13 están asociadas con la degradación del colágeno y otros componentes de la estructura del tejido periodontal, lo que contribuye a la pérdida de inserción clínica y al aumento de la profundidad de sondaje. La inhibición de estas enzimas al reducir sus niveles en el fluido gingival crevicular ayuda a prevenir el daño tisular y favorece la regeneración de los tejidos periodontales afectados.

Otro estudio liderado por Izuora et al. (43), en el año 2016, proporciona un respaldo para esta discusión en relación a cómo la combinación de doxiciclina en dosis subantibióticas puede influir en los marcadores inflamatorios y en el recambio óseo en pacientes diabéticos. La combinación de este fármaco con la terapia periodontal no quirúrgica cobra mayor relevancia en pacientes diabéticos con enfermedad periodontal. Mientras el pulido y alisado radicular se centra en el control del biofilm dental, la doxiciclina aporta un beneficio terapéutico adicional al interferir con el metabolismo bacteriano. Aunque la dosis subantibiótica de doxiciclina no tiene un efecto antibacteriano directo, a concentraciones bajas puede alterar varios procesos metabólicos en las bacterias. La doxiciclina inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos, lo que bloquea la

incorporación de aminoácidos en las proteínas necesarias para la multiplicación bacteriana. A pesar de que este efecto es más pronunciado en dosis antibiótica, en dosis subantibióticas, la doxiciclina modula selectivamente la actividad de las bacterias periodontopatógenas, reduciendo su capacidad para adherirse, colonizar y proliferar en el tejido periodontal inflamado, sin eliminar completamente la flora bacteriana beneficiosa. (47)

Sin embargo, aunque los estudios previamente relatados muestran resultados favorables y prometedores, el tamaño de la muestra de los papers investigados, podría afectar la generalizabilidad de los resultados. Investigaciones futuras con muestras más amplias son necesarios para validar los hallazgos encontrados en los ensayos clínicos expuestos, así como estudios que evalúen el seguimiento a largo plazo para evaluar la durabilidad de los efectos favorables obtenidos en los sujetos de estudio, de esta forma, evaluar el impacto de la doxiciclina en la salud periodontal y metabólica en pacientes diabéticos, así como establecer protocolos clínicos estandarizados que incorporen esta terapia coadyuvante al tratamiento periodontal no quirúrgico.

## **IX. CONCLUSIÓN**

Como se expone en esta revisión sistematizada de la literatura, se pudo concluir que la enfermedad periodontal es una patología inflamatoria crónica, cuya progresión está impulsada por una respuesta inmune desregulada frente a la colonización bacteriana. En este contexto, la DM2 agrava aún más la enfermedad, ya que los pacientes con esta condición presentan un aumento de mediadores proinflamatorios en conjunto con una hiperglucemia crónica, lo que acelera la destrucción periodontal. De esta manera, la interacción entre la diabetes y la enfermedad periodontal crea un ciclo patológico en el que ambas enfermedades se retroalimentan, exacerbando los efectos de la una sobre la otra, en comparación con pacientes sanos sistémicamente.

A partir de los hallazgos obtenidos, se pudo concluir que la doxiciclina en dosis sub antibióticas ha demostrado, a través de varios ensayos clínicos a lo largo de la historia, ser una herramienta terapéutica efectiva como coadyuvante al tratamiento periodontal no quirúrgico. Este fármaco ha mostrado ser especialmente útil en aquellos pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento periodontal no quirúrgico por sí sólo. En estos casos, la doxiciclina ha resultado en una mejora significativa de los parámetros clínicos, tales como la reducción del índice de sangrado, la profundidad al sondaje y la ganancia en el nivel de inserción clínica. A nivel sistémico, se ha evidenciado que el uso de este fármaco reduce los niveles de MMPs y actividad colagenolítica, factores que juegan un papel fundamental en la destrucción del tejido periodontal, especialmente en pacientes que presentan periodontitis y DM2.

Aunque los resultados obtenidos hasta el momento son prometedores, es crucial que se realicen más estudios clínicos que respalden de manera más consistente la eficacia de la doxiciclina en dosis sub antibiótica, particularmente en pacientes con DM2 y enfermedad periodontal. La evidencia adicional permitirá integrar este tratamiento de manera más efectiva dentro de los protocolos clínicos estandarizados para la atención de pacientes con estas comorbilidades, optimizando así los resultados terapéuticos y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

## X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salazar M, Chávez D, Carranza K. Actualización de la Relación Bidireccional de la Diabetes Mellitus y la Enfermedad Periodontal. *Int. J. Odontostomat.* 2022 Jun [citado 2024 Jul 24] ; 16( 2 ): 293-299. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2022000200293&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2022000200293&lng=es). doi: 10.4067/S0718-381X2022000200293.
2. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *Int Dent J.* 2021;71(6):462–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/idj.12630>
3. Fonseca M, Ortiz Y, Martínez S, Rosales A, Proenza D. Factores de riesgo asociados a la periodontitis crónica en pacientes adultos. *Multimed.* 2021 Dic [citado 2024 Jul 27] ; 25 ( 6 ). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-48182021000600003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182021000600003&lng=es).
4. Sufaru I, Teslaru S, Pasarin L, Iovan G, Stoleriu S, Solomon S. Host response modulation therapy in the diabetes mellitus-periodontitis conjuncture: A narrative review. *Pharmaceutics.* 2022; 14(8): 1728. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081728>
5. Attia M, Alblowi J. Effect of subantimicrobial dose doxycycline treatment on gingival crevicular fluid levels of MMP-9 and MMP-13 in periodontitis stage 2, grade B in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Immunol Res.* 2020;2020:1–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/2807259>
6. Gomaa A, El-Guindy M, Mahmoud A, El-Zamrany A. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in the treatment of chronic periodontitis in type 2 diabetic patients: A unique combination therapy. *Balkan J Dent Med.* 2018;22(3):32–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2478/bjdm-2018-0006>
7. Ramamurthy N, Zebrowski E, Golub L. Collagenolytic activity of gingivae from alloxan-diabetic rats. *Diabetes.* 1973;22(4):272–274. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.22.4.272>
8. Durán A, Mella A. MODULACIÓN DEL HOSPEDERO, REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA. [tesis de grado].Santiago, (Chile): Universidad Finis

- Terrae;2018. Disponible en: <https://repositorio.uft.cl/items/013fa455-2128-47fb-8295-6ea5ca53205b>
9. Golub L, Elburki M, Walker C, Ryan M, Sorsa T, Tenenbaum H, et al. Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases. *Int Dent J*. 2016;66(3):127–135. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/idj.12221>
  10. Thomas J, Walker C, Bradshaw M. El uso a largo plazo de dosis subantimicrobianas de doxiciclina no produce cambios en la susceptibilidad antimicrobiana. *J Periodontol* [Internet]. 2000;71(9):1472–1483. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2000.71.9.1472>
  11. Martínez J, Soto E, Monroy V. Identificación molecular de bacterias en salud y enfermedad periodontal [Internet]. *Rev. Odont. Mex*. 2019 Mar [citado 2024 Jul 27]; 23( 1 ): 23-30. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/rom/v23n1/1870-199X-rom-23-01-23.pdf>
  12. Mariotti A, Hefti A. Defining periodontal health. *BMC Oral Health* [Internet]. 2015;15 Suppl 1(S1):S6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6831-15-S1-S6>
  13. Costalonga M, Herzberg M. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett*. 2014 [citado 2024 sep 9];162(2):22–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2014.08.017>
  14. Socransky S, Haffajee A. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*. 2002;28(1):28-50. doi:10.1034/j.1600-0757.2002.280102.x.
  15. Socransky S, Haffajee A, Cugini M, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998; 25: 134-144. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9495612/>
  16. YÁÑEZ L. El cocultivo de *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum* aumenta sinérgicamente la expresión de mediadores inflamatorios vía TLR4. [tesis de grado]. Santiago, (Chile): Universidad de Chile; 2023. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/195143/El-cocultivo-de-porphyromonas-gingivalis-y-fusobacterium-nucleatum.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

17. Hajishengallis G, Korostoff J. Revisiting the Page & Schroeder model: The good, the bad, and the unknowns in periodontal host response forty years later. *Periodontol 2000* [Internet]. 2017;75(1):116–151. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12181>
18. Solís D, Pérez I, García A. Mecanismos inflamatorios en la destrucción periodontal. *Rev Odontol Mex.* 2020;23(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22201/fo.1870199xp.2019.23.3.75626>
19. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* [Internet]. 2015;69(1):7–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12104>
20. Aguilar F, Sosa F, Bojórquez Y, Fontes Z. Periodontitis una enfermedad multifactorial: Diabetes Mellitus / Periodontitis a multifactorial disease: Diabetes Mellitus. *RICS* [Internet]. 2017 Jun 5 [citado 2024 Jun13];6(11):61 -86. Disponible en: <https://www.rics.org.mx/index.php/RICS/article/view/51>
21. Page R, Kornman K. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000.* 1997;14(1):9-11. doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00113.x.
22. Armitage G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):1-6. Disponible en: 10.1902/annals.1999.4.1.1.
23. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple I, Jepsen S, Kornman K, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018;45(20):S1-S8. Disponible en: 10.1111/jcpe.12935.
24. Cárdenas P, Guzmán D, Valera E, Cuevas J, Zambrano G, García G. Principales Criterios de Diagnóstico de la Nueva Clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales. *Int. J. Odontostomat.* 2021 Mar; 15( 1 ): 175-180. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2021000100175&lng=es.](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2021000100175&lng=es) [http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2021000100175.](http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2021000100175)
25. Fonseca M, Ortiz Y, Martínez N, Téllez Y, Rosales A. Factores de riesgos asociados a la aparición de enfermedad periodontal. *Multimed* [Internet]. 2021 [citado 2024 jul

- 27];25(3). Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-48182021000300013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182021000300013&lng=es).
26. Gómez J, Mariaud R. Metaloproteinasas de la matriz en pacientes con periodontitis y diabetes mellitus. *Rev Mex Periodontol*. 2016; (2) VII 55-60. Disponible en:  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp162c.pdf>
27. Luchian I, Goriuc A, Sandu D, Covasa M. The role of matrix metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in periodontal and Peri-implant pathological processes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(3):1806. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.3390/ijms23031806>
28. Brouwer P, Bikker F, Brand H, Kaman W. Is TIMP-1 a biomarker for periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res* [Internet]. 2022;57(2):235–245. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jre.12957>
29. Bocanegra R. Nivel de conocimiento de los odontólogos acerca de la terapia periodontal no quirúrgica [tesis de grado]. Lima (Perú): Universidad peruana Cayetano Heredia; 2019. Disponible en:  
[https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/5952/Nivel\\_BocanegraArista\\_Rocio.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/5952/Nivel_BocanegraArista_Rocio.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
30. Muñoz F. Prácticas realizadas por los odontólogos en Chile para examinar y tratar las enfermedades periodontales [tesis de grado]. Santiago (Chile): Universidad de Chile; 2023. Disponible en:  
<https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/194858/Practicas-realizadas-por-odontologos-en-chile-para-examinar-y-tratar-las-enfermedades-periodontales.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
31. Lang N. Lindhe's clinical periodontology and implant dentistry, 2 volume set: 1 Volume. En: Lang N, Berglundh T, Giannobile W, Sanz M, editores. *Systemic antibiotic in periodontal therapy*. 7th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2021. p. 848 - 875.
32. Golub L, Wolff M, Lee H, McNamara T, Ramamurthy N, Zambon J, et al. Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and

- from other mammalian sources. *J Periodontal Res* [Internet]. 1985;20(1):12–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600->
33. Bartold P, Van Dyke T. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol 2000* [Internet]. 2017;75(1):317–329. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12169>
  34. Preshaw P. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):131–149. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12148>
  35. Golub L, Ramamurthy N, McNamara T, Greenwald R, Rifkin B. Tetracyclines Inhibit Connective Tissue Breakdown: New Therapeutic Implications for an Old Family of Drugs. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1991;2(3):297-321. Disponible en: 10.1177/10454411910020030201
  36. Golub L, Sorsa T, Lee H, Ciancio S, Sorbi, Ramamurthy N, et al. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol*. 1995;22(2):100–109. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051x.1995.tb00120.x>
  37. Cruz A. Universidad Tecnológica Equinoccial. Ecuador, Carrera A, Nuñez A, Mantilla P, Armas A del C, et al. Relación entre enfermedad periodontal y diabetes mellitus tipo II. Revisión de la literatura. *Kiru*. 2018;15(3):154–158. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24265/kiru.2018.v15n3.08>
  38. Merizalde P. La tetraciclina como agente en la degradación de las membranas de colágeno usadas en la regeneración ósea guiadas practicada a paciente de la maestría de periodoncia de la facultad de odontología de la Universidad de Panamá durante el periodo de marzo a septiembre del año 2016 [tesis de grado]. Panamá (República de Panamá): Universidad de Panamá.; 2020. Disponible en: [https://up-rid.up.ac.pa/3386/1/priscilla\\_merizalde.pdf](https://up-rid.up.ac.pa/3386/1/priscilla_merizalde.pdf)
  39. Bobyrov V, Vazhnicha O, Devyatkina T, Devyatkina N. Pharmacology. In: Nova Knyha, editors. *Antibiotics*. 4th ed. Vinnytsya (Ukraine): Nova Knyha; 2018. p. 462-492.
  40. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015. ISSN 2531-2464. [citado 2024 Jul 27]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/doxiciclina>.

41. Hasanah N, Rusminah N, Pribadi I. Respuesta clínica de la administración de doxiciclina a los tejidos periodontales de la periodontitis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Revisión rápida. *Rev Soc Odontol Syiah Kuala*. 2021; 6(2): 98-112 Disponible en: [https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:hsGsugUXO-AJ:scholar.google.com/+periodontitis+y+diabetes+mellitus+y+doxiciclina&hl=es&as\\_sdt=0,5&as\\_ylo=2020&as\\_yhi=202](https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:hsGsugUXO-AJ:scholar.google.com/+periodontitis+y+diabetes+mellitus+y+doxiciclina&hl=es&as_sdt=0,5&as_ylo=2020&as_yhi=202)
42. Deo V, Gupta S, Bhongade M, Jaiswal R. Evaluation of subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis patients with diabetes: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2016;43(7):619-627. Disponible en: <https://www.thejcdp.com/doi/pdf/10.5005/jcdp-11-3-9>
43. Izuora K, Ezeanolue E, Neubauer M, Gewelber C, Allenback G, Shan G, et al. Changes in inflammatory and bone turnover markers after periodontal disease treatment in patients with diabetes. *Am J Med Sci*. 2016;351(6):589–594. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4886108/pdf/nihms758044.pdf>
44. Gilowski L, Kondzielnik P, Wiench R, Płocica I, Strojek K, Krzemiński T. Efficacy of short-term adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in diabetic patients--randomized study. *Oral Dis*. 2012;18(8):763–770. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2012.01943.x>
45. Marwa G, Mohamed E, Mohamed, El- Zamrany A. Adjunctive Subantimicrobial Dose Doxycycline in the Treatment of Chronic Periodontitis in Type 2 Diabetic Patients: A Unique Combination Therapy. *Balkran J Dent Med*. 2018;22(3):32–37. Disponible en: <https://balkandentaljournal.com/wp-content/uploads/2018/03/06-Adjunctive-Subantimicrobial-Dose-Doxycycline-in-the-Treatment-of-Chronic-Periodontitis-in-Type-2-Diabetic-Patients-A-Unique-Combination-Therapy.pdf>
46. Tsalamandris S, Antonopoulos A, Oikonomou E, Papamikroulis G, Vogiatzi G, Papaioannou S, Deftereos S, Tousoulis D. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):50-59. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6523054>

47. Preshaw P, Hefti A, Novak M, Michalowicz B, Pihlstrom B, Schoor R, et al. Subantimicrobial dose doxycycline enhances the efficacy of scaling and root planing in chronic periodontitis: a multicenter trial. *J Periodontol.* 2004;75(7):1068-1076. Disponible en: 10.1902/jop.2004.75.7.1068.

## XI. ANEXOS

### Índice de ilustraciones

Figura 1:	_____	9
Figura 2:	_____	9
Figura 3:	_____	23