



**EFICACIA DEL USO DE DOSIS SUB ANTIMICROBIANA DE  
DOXICICLINA POST TRATAMIENTO PERIODONTAL, EN  
PACIENTES CON PERIODONTITIS CRÓNICA SEVERA  
ATENDIDOS EN LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA  
UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO, AÑO 2010.**

**Trabajo de Investigación requisito para optar al Título de Cirujano Dentista**

Alumnos: Ana Mardones Varela  
Rodrigo Valenzuela Barra

Docente Guía: Prof. Dra. Gianina Canepa  
Cátedra de Periodoncia

Valparaíso - Chile  
2010



**EFICACIA DEL USO DE DOSIS SUB ANTIMICROBIANA DE  
DOXICICLINA POST TRATAMIENTO PERIODONTAL, EN  
PACIENTES CON PERIODONTITIS CRÓNICA SEVERA  
ATENDIDOS EN LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA  
UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO, AÑO 2010.**

**Trabajo de Investigación requisito para optar al Título de Cirujano Dentista**

Alumnos: Ana Mardones Varela  
Rodrigo Valenzuela Barra

Docente Guía: Prof. Dra. Gianina Canepa  
Cátedra de Periodoncia

Valparaíso - Chile  
2010

---

## DEDICATORIAS

---

## DEDICATORIA

*A mi hermosa familia, quienes me han apoyado todos estos años, a mi pololo, que estuvo a mi lado en todo momento, a mis amigos, quienes me acompañaron en este camino y a Dios que ha estado siempre presente en todos los aspectos de mi vida. Los amo.*

**Ana Beatriz Mardones Varela**

*A mi familia y mis amigos.*

**Rodrigo Andrés Valenzuela Barra**

# AGRADECIMIENTOS

---

## **AGRADECIMIENTOS**

Sentimos mucha gratitud hacia todos los pacientes que participaron en este estudio, por su constancia y paciencia, pero sobretodo hacia nuestra profesora guía Dra. Gianina Caneppa, quien fue un gran apoyo en la realización de esta tesis, a la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso por la disposición para facilitar su infraestructura y a la Corporación Farmacéutica Recalcine, por hacer esto posible.

## INDICE

- *Portada*
- *Dedicatorias*
- *Agradecimientos*
- *Índice*
- Introducción ..... Pág. 1
- Marco Teórico ..... Pág. 4
- Hipótesis ..... Pág. 20
- Objetivos ..... Pág. 22
- Materiales y Métodos ..... Pág. 24
- Resultados ..... Pág. 34
- Discusión ..... Pág. 45
- Conclusiones ..... Pág. 55
- Resumen ..... Pág. 57
- Referencias bibliográficas ..... Pág. 59
- *Anexo 1: Consentimiento Informado*
- *Anexo 2 : Informe Comité de Ética*

## INTRODUCCIÓN

---

## INTRODUCCIÓN

La Periodontitis crónica es una enfermedad con alta prevalencia en nuestro país, su etiología se ha estudiado ampliamente con el objetivo de encontrar una respuesta frente a la gran destrucción tisular que implica la enfermedad. Mediante innumerables investigaciones se ha establecido que la mayor parte de la destrucción de los tejidos periodontales se produce por una reacción inflamatoria del hospedero inducida por los antígenos bacterianos. Lo cual se va relacionando con un incremento de citocinas pro-inflamatorias y de metaloproteinasas de matriz debido a una respuesta inflamatoria aumentada.

De acuerdo a lo anteriormente expresado, existe un gran número de estudios que han intentado controlar el efecto destructivo por parte de las defensas del hospedero, y se ha postulado el uso de una modulación farmacológica que podría ayudar a controlar esto. Esta modulación farmacológica se puede realizar por medio de un tipo de antibióticos, la familia de las tetraciclinas, las cuales son capaces de inhibir la actividad colagenolítica, a través de la inhibición de metaloproteinasas de matriz (MMP-8 y MMP-9) y por un aumento de los inhibidores de las metaloproteinasas (TIMP-1).

El mejor antibiótico propuesto para estos efectos, es la doxiciclina, la cual empleada a dosis sub-antimicrobianas, es capaz de lograr el efecto anticolagenolítico, sin desarrollar por parte de los pacientes los efectos adversos como cambios en la flora normal, o el desarrollo de patógenos oportunistas, asociados al uso terapéutico tradicional de éste antibiótico, además, se ha acumulado evidencia que respalda la no generación de resistencia bacteriana con el uso de doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas a largo plazo.

La evidencia actual frente al tratamiento de la periodontitis crónica en conjunto con el uso de dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina no ha podido determinar su eficacia significativa, en cuanto a la mejora de los parámetros clínicos de la enfermedad post tratamiento. Algunos estudios presentan una metodología poco clara, y sus resultados no son concluyentes para determinar la eficacia en la reducción de profundidad de sondaje en milímetros, en todos los sitios tratados sumado al uso dosis sub antimicrobianas de doxiciclina. Es por esta razón que hemos decidido realizar un estudio que nos permita evaluar la eficacia pos-tratamiento de la administración de dosis sub-antimicrobiana de doxiciclina en pacientes con periodontitis crónica severa.

Si bien se han realizado ensayos clínicos previos en poblaciones similares, aún la evidencia entregada por ellos no es suficientemente fuerte para poder seguir aumentando las fases de estudio de este fármaco, ya que deben realizarse meta análisis y estudios multicéntricos para poder contar con una efectividad y seguridad comprobada para la población, la evidencia existente es mínima, comparada con el requerimiento, y la metodología que han seguido algunos ensayos clínicos similares, no han sido capaces de controlar sesgos fundamentales, debido a lo anteriormente enunciado, contribuiríamos a llenar un vacío de conocimiento respecto al uso de dosis sub antimicrobianas de doxiciclina.

Además, el presente estudio podría ayudar a esclarecer los beneficios del uso de dosis sub-antimicrobianas en el tratamiento periodontal conservador, pudiendo obtener porcentajes de eficacia respecto a la reducción de la profundidad de sondaje en milímetros de todos los sitios tratados, con lo cual, se podría calcular un porcentaje de eficacia estandarizado, y de esta forma, poder predecir clínicamente la mejora, lo que brindaría una herramienta a los clínicos para ponderar el uso del fármaco.

**MARCO TEÓRICO**

---

## MARCO TEÓRICO

El PERIODONTO es una unidad funcional, biológica y evolutiva, cuya función principal es unir el diente al tejido óseo de los maxilares y conservar la integridad de la superficie de la mucosa masticatoria de la cavidad bucal. Compuesto por cemento, hueso, ligamento periodontal y encía, cada uno de estos componentes influye sobre las actividades celulares de las estructuras adyacentes, aunque cada uno de ellos tiene una estructura tisular única y una composición bioquímica característica. La matriz extracelular dentro de cada uno de los componentes periodontales comprende elementos fibrosos como no fibrosos, entre los que se incluyen el colágeno, la elastina, la fibronectina, la laminina, la osteopontina, la sialoproteína ósea, varios factores de crecimiento y otras proteínas no colágenas, proteoglucanos, lípidos, minerales y agua.

El tejido conectivo gingival está compuesto principalmente de colágenos, proteoglucanos, fibronectina, osteonectina, tenascina y elastina (Bartold et al. 2000). La contribución variable de estas moléculas a la estructura gingival depende en gran parte de su localización: inmediatamente subyacente al epitelio se encuentra un área rica en colágeno de tipo I y de tipo III, en la que también se encuentran pequeños proteoglucanos ricos en leucina, la decorina y el biglucano. El colágeno de tipo IV se encuentra en las membranas basales localizadas en las uniones del tejido conectivo con el epitelio y con el cemento, distribuido en forma de redes con un patrón microfibrilar difuso, se encuentra también alrededor de los vasos sanguíneos y nervios (Narayanan et al. 1985). El colágeno de tipo IV se encuentra cerca de la membrana basal y se distribuye en un patrón microfibrilar difuso. La elastina está pobremente distribuida en la encía adherida, pero se encuentra en abundancia en la mucosa alveolar, más movable y flexible (Bartold et al. 2000)

El modo en que estos componentes interactúan no sólo determina la salud del tejido, sino que también refleja los acontecimientos asociados con los daños tisulares, su reparación y su regeneración.

La periodontitis es una enfermedad multifactorial, en la que la placa bacteriana es el factor iniciador. No obstante, en la manifestación y la progresión de la periodontitis influye una amplia variedad de determinantes y factores: características del individuo, factores sociales y del comportamiento, factores del diente, composición microbiana de la placa y otros factores de riesgo (Nunn, 2003). Entendiendo como *Factor de riesgo* a una característica, aspecto de la conducta o una exposición ambiental, la cual se asocia con enfermedad periodontal destructiva. Su exposición hace que aumente la probabilidad de padecer la enfermedad y su eliminación reduce la posibilidad de adquirirla. Esta característica ha de ser biológicamente plausible, y debe demostrarse que precede al desarrollo de la enfermedad en estudios prospectivos, como el tabaco, la diabetes mellitus, el biofilm, la microbiota y la higiene oral ( Rioboo, Crespo, Bascones, 2005). Del mismo modo se define como *Indicador de riesgo* a un factor causal biológicamente plausible pero sólo se ha demostrado estar asociado con la enfermedad en estudios transversales y caso-control, como estrés, comportamiento, osteopenia y osteoporosis.

La mayoría de las enfermedades periodontales están causadas por un número limitado de agentes patógenos periodontales, que se acumulan en la superficie de los dientes y en el surco gingival, organizados dentro de una biopelícula compleja o biofilm. En este escenario el cálculo es considerado como un factor retentivo de placa, capaz de albergar la biopelícula bacteriana iniciando procesos interrelacionados de respuesta del anfitrión, que producen la destrucción de las estructuras que soportan a los dientes (Suvan, 2005), de hecho, según McGuire (2008) dos tercios de la destrucción tisular se deriva de la respuesta inflamatoria a la invasión bacteriana.

Durante el desarrollo de las enfermedades periodontales ocurren muchos cambios patognomónicos cualitativos y cuantitativos en la composición molecular de los tejidos conectivos periodontales, especialmente en la encía. Casi tan pronto como la placa gingival se acumula adyacente al borde gingival, aparece un infiltrado inflamatorio en el tejido conectivo subyacente. En 3 a 4 días la respuesta inflamatoria es suficientemente potente para iniciar la destrucción del tejido conectivo, perdiéndose hasta el 70 % del colágeno dentro del foco de inflamación (Payne et al. 1975). Si no se contiene la respuesta inflamatoria, ésta y la destrucción tisular asociada se expanden más profundamente hacia el ligamento periodontal y el hueso alveolar. Simultáneamente a esta destrucción, se produce una reparación frustrada, que ocasiona la coexistencia de fibrosis y desgarro en el foco de inflamación.

Durante la lesión inflamatoria en desarrollo, el colágeno gingival se vuelve más soluble, y las proporciones de los tipos de colágeno empiezan a cambiar, produciéndose un aumento de la cantidad del colágeno de tipo V (Narayanan et al. 1995). Puede aparecer un nuevo colágeno, trimer tipo I. También se producen cambios cuantitativos y cualitativos en los proteoglucanos gingivales, pero éstos no son tan acusados como los observados en los colágenos (Manakil, 2001). En general, durante el desarrollo de una periodontitis hay evidencia de degradación de proteínas centrales de los proteoglucanos y ácido hialurónico, y, aunque no hay una disminución cuantitativa global de proteoglucanos dentro de los tejidos periodontales inflamados, hay un significativo cambio en los tipos de proteoglucanos presentes, como por ejemplo, en la distribución de decorina y sindicanos en la encía humana inflamada (Manakil et al. 2001).

En cuanto a los cambios bioquímicos que se producen dentro del ligamento periodontal, del cemento y del hueso alveolar durante el desarrollo de la periodontitis, se han asociado a la periodontitis cambios topográficos en la distribución de glucosaminoglucanos, proteoglucanos y otras macromoléculas de la matriz extracelular en el ligamento periodontal. Además, el cemento puede alterarse debido a su exposición al entorno bucal o al del saco, pues en éstos hay una pérdida de adherencia de colágeno y cambios en el contenido orgánico e inorgánico (Stepnik, 1975)

Una característica clave de la lesión parece ser la migración apical del epitelio de unión y la formación simultánea del epitelio del saco periodontal. Este proceso patológico implica tanto la proliferación como la migración de células

sobre un sustrato de tejido conectivo significativamente modificado. Muy importante en este proceso es la expresión simultánea y relacionada de integrinas y otras moléculas de adhesión a la superficie celular en la zona de unión entre el tejido epitelial y el tejido conectivo. Específicamente, se producen cambios en la distribución del colágeno de tipo VII, laminina 5, fibronectina, tenascina e integrinas (Bartold et al. 2000).

### **Mediadores polipéptidos en los tejidos periodontales enfermos**

Se ha detectado la presencia de concentraciones aumentadas de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y profibrógenas y antifibrógenas en la encía, el líquido crevicular gingival y la saliva en los pacientes que padecen gingivitis, periodontitis, diabetes e hipertrofia gingival inducida por fármacos. Se cree que estas moléculas modulan la función inmunitaria y afectan a la destrucción tisular, regulando la producción de los componentes de la matriz extracelular y de las metaloproteinasas de la matriz. El efecto puede ser debido a su acción directa o a la inducción de la producción de otras citocinas y factores de crecimiento.

Si el proceso patológico avanza, puede establecerse un patrón de producción de citocinas típico. En la encía inflamada aumentan las concentraciones de las citocinas IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ , factor de crecimiento plaquetario, factor de crecimiento de queratinocitos, factor de crecimiento endotelial vascular y prostaglandinas en las células inflamatorias, en los fibroblastos y en las células epiteliales (Southerland, 2006). El TGF- $\beta$  es responsable del aumento en la síntesis y la acumulación de los componentes de la matriz extracelular y de la reducción en la síntesis de las metaloproteinasas de la matriz (Yamada, 2000).

Aunque la mayoría de estas moléculas son expresadas de forma constituyente en el tejido conectivo y epitelial gingival sano, su expresión es inducida cuando se exponen a las endotoxinas bacterianas, y se cree que es la causa de que están presentes en mayores cantidades durante la inflamación. Entre las moléculas inducidas de esta manera se incluyen las citocinas, especialmente las citocinas proinflamatorias, el TGF- $\beta$  y el factor de crecimiento de queratinocitos. Los fibroblastos gingivales humanos expuestos al lipopolisacárido de la *Porphyromonas gingivalis* responden aumentando la concentración de ARNm y proteínas de las citocinas IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y TNF  $\alpha$  -, así como de los receptores CD14, receptor tipo Toll 2 (TLR-2) y receptor tipo Toll 4 (61, 161). Los queratinocitos bucales y el epitelio epidérmico sano actúan como fuentes principales de mediadores proinflamatorios, especialmente la IL-1 $\alpha$ . Esta citocina es un regulador clave de la inflamación, ya que induce la expresión de genes para las moléculas de adhesión, citocinas, quimiocinas, ciclooxigenasa 2, sintasa inducible del óxido nítrico y metaloproteinasas de la matriz. Activando también a osteoclastos y sus precursores.

La citocina IL-6 ha sido también implicada en la periodontitis, y activa los osteoblastos y la resorción ósea. Su producción por los fibroblastos gingivales es inducida por polisacáridos. En los fibroblastos gingivales, la IL-6 induce la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular 165 en presencia de su

receptor soluble, el s-IL6-R. El factor de crecimiento endotelial vascular es un regulador clave de la angiogénesis fisiológica y patológica y de la neovascularización en la carcinogénesis, y promueve la placa aterosclerótica y la respuesta inflamatoria a través de la activación de monocitos. Induce la expresión del TGF- $\beta$ 1 y de la angiotensina II, inductores de los componentes de la matriz extracelular.

Otra importante citocina proinflamatoria es la IL-18. Esta citocina induce la producción de IFN  $\gamma$  e IL-12 y aumenta la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), y otras moléculas de adhesión celular. Juntamente con la IL-1, desempeña un papel en la formación de tejido de granulación en la artritis reumatoide y en las enfermedades autoinmunitarias (Bartold et al. 2000).

### **Mecanismos de degradación y remodelado de la matriz de tejido conectivo**

La degradación de la matriz extracelular puede producirse por medio de distintas vías entre las que se encuentran la activación de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), la liberación de especies de oxígeno reactivo y la fagocitosis de los componentes de la matriz.

Birkedal-Hansen H y colaboradores (1993) identifican 5 vías para la degradación de la matriz extracelular, entre las cuales se cuentan:

- 1.- Los patrones dependientes de plasmina (plasminógeno).
- 2.- Los patrones dependientes de Metaloproteinasas de la Matriz.
- 3.- Los dependientes de la proteínasa del PMN.
- 4.- Los patrones fagocíticos.
- 5.- El patrón osteoclasto.

El remodelado de los tejidos conectivos ocurre durante el crecimiento y desarrollo normal del organismo pero también muchas enfermedades se pueden asociar con la reabsorción de las matrices extracelulares de colágeno. La reabsorción es llevada a cabo por células residentes del tejido conectivo y en situaciones de inflamación, por células del infiltrado inflamatorio (Reynolds et al. 1997).

El remodelado tisular está usualmente regulado por interacciones complejas célula-célula y célula- matriz que envuelve la producción de enzimas, activadores, inhibidores y moléculas reguladoras como citocinas y factores de crecimiento. El quiebre acelerado de los tejidos conectivos ocurre en situaciones patológicas como la enfermedad periodontal, y puede deberse a una falla en los mecanismos normales de regulación (Reynolds et al. 1997).

Tanto el remodelado de la matriz como la enfermedad periodontal generan degradación tisular, la cual se produce por la acción de enzimas llamadas proteasas, producidas por el huésped y por los microorganismos patógenos. Las proteasas escinden las proteínas, elementos determinantes de la estructura y

función de la matriz extracelular, mediante la hidrolización de las uniones peptídicas (Nip et al. 1934).

Las proteasas pueden clasificarse en dos grandes grupos; endopeptidasas y exopeptidasas, según la localización de su actividad enzimática sobre su sustrato. Las endopeptidasas escinden las uniones del sustrato dentro de la cadena de polipéptidos mientras que las exopeptidasas escinden el sustrato cerca del final de la cadena de polipéptidos (Nip et al. 1993). Dentro de las endopeptidasas, se encuentran las Metaloproteinasas de la Matriz, enzimas que poseen un rol fundamental en la destrucción tisular que se observa en la enfermedad periodontal.

### **Las metaloproteinasas de la matriz**

Sobre la base de la secuencia del genoma humano, la familia genética de metaloproteinasas de la matriz codifica un total de 24 proteínas homólogas, clasificadas –en función de la especificidad del sustrato y la estructura molecular– en colagenasas, gelatinasas, estromelinas, metaloproteinasas de la matriz tipo membrana y otras metaloproteinasas de la matriz (Uitto et al. 2003). En general, las metaloproteinasas de la matriz son sintetizadas en una forma latente, inactiva, y requieren ser activadas para ejercer su función enzimática. La activación puede ser vía remoción proteolítica del prodominio o mediante una vía no proteolítica, como la exposición a los agentes reactivos frente a SH. Si bien la principal ruta conocida de la activación de las metaloproteinasas de la matriz in vivo procede de las proteínas tisulares y plasmáticas, las proteinasas bacterianas o la agresión oxidativa (Nagase, 1997), existen hallazgos que indican que las proformas de algunas metaloproteinasas de la matriz pueden ser activas in vivo. (Bartold et al. 2000).

### **Tipos de Metaloproteinasas de la Matriz.**

Los 9 miembros de la familia de las MMP incluyen:

- 1.- Colagenasas intersticiales (FIB-CL y PMN-CL)
- 2.- Estromelinas (SLs) (SL-1 y SL-2)
- 3.- Gelatinasas (Mr 72000 gelatinasa tipo III colagenasa (Mr 72K GL) y Mr 92000 gelatinasa tipo IV colagenasa (Mr 92K GL))
- 4.- Otras MMPs (metaloproteinasa putativa (PUMP-1); SL-3, Metaloelastasa del macrófago)

La degradación molecular de la matriz sigue patrones completamente diferentes a su ensamblaje o formación, por lo que el proceso de ensamblaje en sí mismo es de poca utilidad para entender cómo se lleva a cabo la disolución de las estructuras tisulares.

El ataque proteolítico de las estructuras sólidas de la matriz requiere de un paso inicial extracelular para iniciar el proceso de fragmentación. Debido a que la proteólisis extracelular se lleva a cabo en un ambiente con gran cantidad de

inhibidores de proteinasa, es necesario aislar el área que será destruida y transportar y retener selectivamente los reactantes en el sitio de acción, lo cual se observa en el patrón osteoclástico cuando los osteoclastos sellan la superficie ósea a degradar y crean un microambiente cerrado transitoriamente. Este proceso es reforzado por mecanismos que retienen las enzimas en el sitio de acción, basándose en la afinidad específica por la superficie del sustrato (unión de los activadores del plasminógeno tipo tisular t-Pa y plasminógeno a fibrina; unión de gelatinasas a fragmentos de colágeno) o por la superficie celular a través de interacciones receptor-ligando (unión del activador de plasminógeno tipo urokinasa u-Pa y plasmina a receptores de la superficie celular).

### **Patrón de destrucción dependiente de las Metaloproteinasas de la Matriz**

Las Metaloproteinasas de la Matriz (MMPs) son una familia de nueve o más endopeptidasas metal (Zn) dependientes que rompen la mayoría de los constituyentes de la matriz extracelular (Birkedal-Hansen et al. 1993). Son principalmente sintetizadas (pero no forma exclusiva) por las células del tejido conectivo, pudiendo ser producidas también por células hematopoyéticas, incluyendo monocitos y macrófagos, además de queratinocitos, células endoteliales y muchos tipos de células tumorales (Reynolds, et al. 1997). Las MMP son secretadas como proenzimas y requieren activación extracelular. Ocho MMP humanas han sido clonadas y secuenciadas y su actividad proteolítica ha sido verificada para todas menos una, la Estromelina 3 (SL-3) (MMP-11). Hace poco fue agregada a la lista una metaloelastasa de macrófagos.

Las enzimas comparten características estructurales y funcionales comunes (como las secuencias de aminoácidos, con un 80% de similitud y los dominios que las constituyen (2)) pero difieren en la especificidad del sustrato, por ejemplo, la habilidad para romper fibrillas de colágenos tipo I y II es característica de las colagenasas del tipo PMN y fibroblasto (PMN-CL; FIB-CL), y no es compartida por los otros miembros de la familia. La base fisiológica para esta diferencia no está clara.

### **Rol de las MMP en la enfermedad periodontal**

En relación a la **enfermedad periodontal**, muchos estudios se han enfocado en la acción de las proteinasas liberadas por las bacterias, PMN y macrófagos más que en las proteinasas derivadas de tejidos. Actualmente se sabe que la destrucción tisular en la enfermedad periodontal es mediada por los patógenos periodontales quienes a través de sus antígenos estimulan la producción de citocinas por los fagocitos mononucleares. Estas citocinas y prostaglandinas podrían inducir la síntesis de metaloproteinasas por las células gingivales residentes (PMN, fibroblastos, macrófagos y queratinocitos), iniciando la degradación de la inserción del ligamento y aumentando la reabsorción de hueso. Cada tipo celular distinto es capaz de expresar un único tipo de MMP cuando es estimulado. Se han identificado células que producen MMPs y TIMP-1 en biopsias gingivales de pacientes con periodontitis (Reynolds, et al. 1997; Meikle, et al. 1994).

Los antígenos bacterianos (LPS, proteinasas y lectinas) inducen la respuesta de macrófagos, citocinas y MMPs. “Las proteinasas de la *P. gingivalis* son capaces de convertir queratinocitos y fibroblastos de la mucosa en fenotipos celulares altamente destructivos mediante la modulación de las MMPs” (Birkedal-Hansen, 1993). “Además, las proteinasas bacterianas pueden asistir en la destrucción tisular mediante la interferencia con las funciones defensivas del hospedero” (Birkedal-Hansen, 1993), también inducen productos del ácido araquidónico que podrían estar envueltos en la destrucción de los tejidos periodontales (Reynolds et al. 1997).

Se ha establecido una relación entre las formas latentes y activas de las colagenasas extraídas de tejidos gingivales y el grado de inflamación. La actividad de la colagenasa no sólo ha sido identificada en el tejido gingival sino que también en el fluido crevicular gingival, pudiendo encontrarse en mayores cantidades en el fluido crevicular de sujetos con periodontitis en relación a los controles sanos (Reynolds et al. 1997; Meikle et al. 1994).

En un estudio realizado en Chile se determinaron los niveles de quimoquinas, citocinas, metaloproteinasas de la matriz, específicamente de la MMP-13, patógenos periodontales y células inflamatorias en sitios periodontales activos y se encontraron altos niveles de actividad de RANK-L, IL-1  $\beta$  y MMP-13 en los sitios activos, además de alta proporción en el número de *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* y linfocitos T CD4+ en sitios activos en relación a los inactivos (Nip, et al. 1993).

Una gelatinasa de origen PMN (Mr 92K GL) ha sido detectada en el FGC, pero ni Mr 72K GL ni SL-1 han sido identificadas en él, lo que sugiere que la colagenasa es expresada en las células del estroma de la encía humana inflamada pero no parece alcanzar el FGC en cantidades que sean susceptibles de análisis (Birkedal-Hansen et al. 1993).

Análisis del fluido gingival crevicular han entregado evidencia de que mediadores como IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y TNF  $\alpha$ , que son capaces de inducir la expresión de MMP en forma potente, están presentes en FGC en concentraciones fisiológicas (Birkedal-Hansen et al. 1993).

En relación a las citocinas, varios datos han demostrado que IL-1 y TNF juegan un rol importante en la destrucción tisular en la enfermedad periodontal, lo que a su vez estimularía la expresión de MMPs (Reynolds et al. 1997).

Los inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz debieran ser medidos sólo en sujetos clínicamente sanos. Hay estudios que muestran bajos niveles de TIMP-1 en la saliva de sujetos con periodontitis, comparado con los sujetos sanos y de manera opuesta, los niveles de inhibidores aumentaron después del tratamiento (Reynolds et al. 1997).

Dentro de la posibilidad de inhibir la acción de las MMPs en la periodontitis se ha investigado la acción de fármacos. Un estudio investigó los efectos de las

tetraciclinas en células epiteliales periodontales. Se cultivó células epiteliales de los restos de *Malassez porcinos* en la presencia de oxytetraciclina, doxiciclina y análogos de tetraciclina sin actividad antimicrobiana. Los resultados mostraron que todas las tetraciclinas testeadas ejercieron un efecto inhibitorio directo, dosis dependiente, en las gelatinasas de las células epiteliales. Estos resultados proveen la evidencia de que las células epiteliales periodontales producen metaloproteinasas de la matriz cuya actividad es inhibida por la tetraciclina y sus análogos a concentraciones presentes en el fluido gingival crevicular siguiendo la terapia de tetraciclina. Cuando se usa como adjunto a la terapia periodontal, las tetraciclinas pueden inhibir la degradación de la membrana basal y el tejido conectivo subepitelial mediada por células epiteliales (Nip et al. 1993).

### **Tratamiento de la Enfermedad Periodontal**

En 1984, Badersten y colaboradores concluyeron que el desbridamiento mecánico no quirúrgico del saco periodontal podía, en la mayoría de los casos, producir una mejoría de la salud gingival, interrumpir la progresión de la enfermedad y, por consiguiente, reducir el riesgo de pérdida de dientes (Badersten et al. 1984; 1985).

El tratamiento periodontal no quirúrgico induce cambios beneficiosos en los tejidos periodontales, expresados por la reducción de la inflamación gingival, la reducción de la profundidad de sondaje y la ganancia del nivel de inserción clínica. La magnitud de los cambios está relacionada con el tamaño inicial del defecto, medido por el sondaje inicial, el tipo de diente (sitios no molares frente a sitios molares) y otros factores ambientales, como la calidad de la higiene bucal y el hábito tabáquico del paciente.

Los cambios en la profundidad de sondaje y en el nivel de inserción clínica se acompañan de cambios en la posición del margen gingival y de cambios en la zona crestal del hueso alveolar.

El tratamiento periodontal no quirúrgico produce una reducción de la inflamación periodontal, que se evidencia por una reducción de la tendencia al sangrado en los tejidos periodontales. Esta reducción de la inflamación requiere la biocompatibilización de la superficie radicular a través de instrumentación subgingival, donde la estabilidad a largo plazo de la situación periodontal mejora cuando el desbridamiento subgingival se realiza en combinación con el control de placa por el paciente (Westfelt et al. 1998).

Durante las semanas siguientes al desbridamiento subgingival y a la instrumentación mecánica de las superficies radiculares, junto con un programa apropiado de control de placa supragingival, se observa una reducción de la profundidad de sondaje que resulta en la generación de un entorno menos favorable para el establecimiento de los microorganismos periodontales anaerobios, y facilita el acceso a un desbridamiento y pulido posteriores, durante el mantenimiento periodontal, y la eliminación de placa durante la higiene bucal personal. Esta reducción de la profundidad de sondaje es el resultado de la ganancia de inserción clínica y de la recesión de los tejidos gingivales marginales

(Huges et al. 1978) producida por la reducción de la inflamación del margen gingival. El tejido inflamado, con su infiltrado celular inflamatorio y el número aumentado de capilares presentes en el tejido conectivo gingival, se ve reemplazado gradualmente por un tejido más rico en colágeno (Caton et al. 1982; Harper et al. 1987), lo que lleva a una retracción de los tejidos en dirección apical y hacia la superficie de la raíz. La superficie de contacto entre la superficie radicular y el epitelio de la bolsa se transforma en un epitelio de inserción largo (Caton et al. 1979; 1980).

Tanto la presencia del epitelio de inserción largo como el contenido creciente en fibras de colágeno del tejido conectivo gingival producen una ganancia de inserción clínica, que es un aumento de la resistencia de los tejidos a la penetración de la sonda periodontal. Si bien pocos estudios han comprobado la estabilidad de la unión entre la superficie radicular y el epitelio de inserción largo, no se han podido encontrar diferencias en la resistencia a la enfermedad entre la adhesión por epitelio de inserción largo y la verdadera inserción de tejido conectivo (Beaumont et al. 1984; Magnusson et al. 1983).

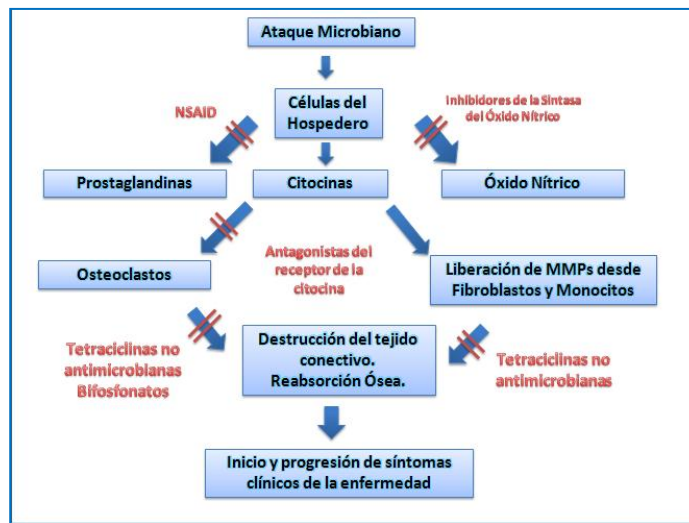
La magnitud de la reducción de la profundidad de sondaje y de la ganancia de nivel de inserción está relacionada con la profundidad de sondaje inicial, siendo mayor la reducción en los sitios más profundos (Adriaens y Adriaens, 2004), produciéndose la mayor parte de los cambios en los diferentes parámetros clínicos durante los primeros tres meses tras la finalización del tratamiento periodontal no quirúrgico (Badersten et al. 1981; 1984; Proye et al. 1982), no obstante, hasta los 12 meses se puede encontrar algo de curación adicional y maduración de los tejidos periodontales lo que se puede evidenciar a través de una mejoría menor de los parámetros clínicos.

### **Modulación de los mediadores inflamatorios del hospedador como estrategia de tratamiento de las enfermedades periodontales**

Desde la comprensión del proceso inflamatorio y de los efectos que la inflamación tiene sobre la matriz extracelular, se vislumbran posibilidades de modificación de la respuesta del hospedador a través de farmacoterapia en diversos estadios del proceso inflamatorio (Figura 1).

Considerando el papel de la interrelación entre los mecanismos de señalización de polipéptidos y la destrucción tisular, el tratamiento de la destrucción tisular mediante el control de estos procesos tiene el potencial de convertirse en una parte complementaria importante de la terapia periodontal.

Se ha contemplado el desarrollo de principios activos que bloquean la actividad enzimática, la actividad de las citocinas y la actividad de otros agentes inflamatorios, como las prostaglandinas. (Paquette et al. 2000). No obstante, es importante tener en mente que el potencial déficit de tales enfoques es que éstos tratan con el efecto de la enfermedad en lugar de con la causa. Por lo tanto, cualquier terapia dirigida a modular las respuestas del hospedador debería utilizarse en conjunto al tratamiento etiológico de la enfermedad.



**Figura 1.** La degradación de la matriz extracelular puede producirse a través de diferentes trayectorias metabólicas, entre las que se encuentran la activación de las metaloproteinasas de la matriz, la liberación de especies de citocinas reactivas al oxígeno, la síntesis de prostaglandinas y la activación celular. Todos estos aspectos ofrecen un potencial para el desarrollo de agentes que modifiquen las respuestas del hospedador a los estímulos inflamatorios. MMP: metaloproteinasas de la matriz; NSAID: fármacos antiinflamatorios no esteroideos ( Bartold PM, Narayanan AS, 2006;40:29-49)

Frente a esto, se han propuesto diversos métodos de modulación farmacológica en conjunto con la terapia periodontal no quirúrgica de destartraje y pulido radicular (SRP) (Herrera, D., Alonso, B., Leo, R., Rolda, S. y Sanz, M., 2008 ), “la evidencia sugiere la modulación fármaco-terapéutica de la respuesta destructiva del hospedador como una opción que promete una aproximación en el manejo de las enfermedades periodontales” (Salvi et al. 2005, Kantareret al. 2006, citados por Gurkan, A., Emingil, G., Cınarcık, S. 2008).

Dentro de las opciones que existen para la modulación farmacológica en el tratamiento de la periodontitis, en las últimas décadas se ha destacado una familia de antibióticos en particular; las tetraciclinas (Slots et al. 1979, Genco, 1981, Korman&Karl, 1982, Williams et al. 1981, Citados por Golub, L., McNamara, T., Ryan, M., Kohut, B., Blieden, T., Payonk, G., Sipos, T. y Baron, H. 2001), las cuales además de actuar como bacteriostáticos frente a los periodontopatógenos, poseen un efecto anti-colagenasa, mediante la inhibición de metaloproteinasas de matriz y por un aumento de los inhibidores de las metaloproteinasas (TIMP-1), incluso, es importante destacar que la tetraciclinas, comparadas con otros medicamentos antibióticos, permanecen a una alta concentración en el fluido crevicular gingival de los sacos periodontales, lo cual implica un mayor tiempo de acción por parte del medicamento (Gordon et al. 1981, Ciancio, Mather & McMullen 1980, citados por Golub et al. 1985, y Choi et al. 2004). Lo anteriormente señalado implica una reducción en la degradación de la inserción del ligamento periodontal y en la reabsorción ósea. “Las tetraciclinas (como tetraciclina, doxiciclina y minociclina) tienen una larga historia como fármacos coadyuvantes en el tratamiento de la periodontitis. Hasta principios de 1980, se

pensaba que la ventaja terapéutica de estas drogas era atribuible únicamente a sus propiedades antimicrobianas” (Hancock et al. 1994, Seymour et al. 1997, Slot et al. 1993 citados por Golub et al. 2001).

Se ha demostrado que las tetraciclinas inhiben la acción de las colagenasas, lo cual disminuye la destrucción de tejido conectivo y la reabsorción ósea (Golub et al. 1998, Golub et al. 1991, Golub et al. 1985, Rifkin et al. 1994, citados por Golub et al. 2001). “Las tetraciclinas pueden inhibir la actividad patológicamente incrementada de las MMPs, así como prevenir la activación de las proMMPs por parte de los PMN generadores de metabolitos reactivos de oxígeno” (Golub, L., Sorsa, T., Lee, H-M., Ciancio, S., Sorbi, D., Ramamurthy, N., Gruber, B., Salo, T. y Konttinen Y., 1995).

La actividad colagenolítica ha demostrado ser más alta a medida que aumentan las dimensiones de los sacos periodontales (Comparando los sacos de 1-2mm., 3-5 mm. Y 6-8 mm) (Golub et al. 1985), (Golub, L., Ramamurthy, T., McNamara, T., Gomez, B., Wolff, M., Casino, A., Kapoor A., Zambon, J., Ciancio, S., Scgneir, M. y Perry H. 1984). Por lo cual el efecto propuesto de modulación farmacológica debería girar en torno al apoyo del tratamiento en aquellos sitios con una alta profundidad de sondaje.

El mejor antibiótico propuesto para producir los efectos nombrados anteriormente es la doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas, posee la propiedad de reducir la actividad colagenolítica elevada (Golub et al. 1995 ), debido a su capacidad de inhibir la acción de las MMPs, interleuquinas y TNF-a, lo cual permite disminuir la respuesta inmunoinflamatoria del hospedero (Tüter, G., Kurtis, B., Serdar, M., Aykan, T., Okyay, K., Yu’cel, A., Toyman, U., Pinar, S., Cemri, C., Mengel, A., Walker, S. y Golub L. 2007), sin producir en los pacientes los efectos adversos asociados al uso terapéutico habitual de este antibiótico, además, se ha acumulado evidencia que respalda la no generación de resistencia bacteriana con el uso de doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas a largo plazo, como cambios en la flora normal, o el desarrollo de patógenos oportunistas. Existe evidencia que respalda el uso de dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina como coadyuvante en la periodontitis, lo cual provee un gran beneficio al tratamiento no quirúrgico de la periodontitis. (Walker, C, Preshaw, P., Novak, J., Hefti, A., Bradshaw y M Powala, C. 2005).

El uso de doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas en conjunto con la terapia SRP disminuye significativamente los niveles de MMP-8 en el fluido crevicular, también se ha descrito el decremento en los niveles de MMP-9 y un aumento en los niveles de IL-6 y TIMP-1 (Choi et al. 2004).

Eickholz y colaboradores realizaron un estudio en el cual reunieron 111 pacientes, de tres centros distintos, con periodontitis de moderada a severa, para probar 3 alternativas distintas de tratamiento durante 6 meses; una alternativa sólo con SRP, otra alternativa con SRP más un vehículo de control subgingival y una tercera alternativa que involucraba SRP más el uso de doxiciclina en gel al 15%. Esta última fue la alternativa terapéutica que dio mejores resultados, se logró una mejora en el nivel de inserción clínico (NIC) y una reducción en la profundidad de sondaje (PS) mayor que en las otras alternativas terapéuticas

(Eickholz, P., Kim, T., Bürklin, T., Schacher, B, Renggli, H., Schaecken, M., Holle, R., Kübler, A., Ratka-Krüger, P. 2002).

En el año 2005 Llambe's y colaboradores realizaron un estudio en 60 pacientes diabéticos tipo I con enfermedad periodontal de moderada a severa, los cuales fueron divididos en dos grupos de 30 pacientes cada uno. Se midió el índice de placa (IP), sangrado al sondaje (BOP), profundidad del sondaje (PS) y nivel de inserción clínica (NIC). El Grupo I fue tratado mediante instrucción de higiene, destartraje y pulido radicular (SRP), enjuagues de Clorhexidina dos veces al día y doxiciclina (100 mg/día durante 15 días). El grupo II fue tratado de la misma manera que el anterior pero sin la administración de doxiciclina, luego de 12 semanas se hizo una reevaluación de la condición periodontal. Los resultados fueron estadísticamente significativos; ambos grupos tuvieron una mejoría en todos los parámetros periodontales nombrados anteriormente (PI, BOP, PS, NIC), sin embargo, la reducción en la profundidad de sondaje en los sacos periodontales  $\geq 6$  mm y el sangrado fue más evidente en el grupo en que se administró doxiciclina. Como conclusión, ambos métodos fueron efectivos en estos pacientes, pero el grupo que usó doxiciclina en su tratamiento mostró mejores resultados cuando se hacía un buen control de placa.(Llambe's, F., Silvestre, F-J., Hernández-Mijares, A., Guiha, R. y Caffesse, R. 2005).

El mecanismo de acción de la doxiciclina se basa en su propiedad bacteriostática; en el interior de las células bacterianas la doxiciclina se fija a la sub-unidad 30s de los ribosomas, bloqueándose la unión aminoacil-RNA de transferencia al RNA mensajero, de esta manera impide la síntesis proteica. Además, la doxiciclina posee acción anti-colagenasa, entre sus propiedades está la capacidad de inhibir la conversión de proteasas latentes en proteasas activas, disminuyendo de esta forma la degradación de la inserción del ligamento periodontal y la reabsorción del hueso alveolar (Preshaw, P., Hefti, A., Bradshaw, M. 2005).

Estudios han demostrado la efectividad de la doxiciclina (100 mg/día) administrada durante 3 semanas en combinación con destartraje subgingival cada dos meses, logrando reducir el riesgo de la recurrencia de la enfermedad en un 43%, comparado con el destartraje subgingival combinado con placebo (McCulloch et al. 1990 citado por Golub et al. 2001).

La administración habitual de doxiciclina es en dosis de 100 y 200mg., alcanzando su nivel de seguridad en la sangre de 2.1 a 2.9 mg/ml y de 3-5 mg/ml en el fluido crevicular gingival. Los estudios han demostrado que 20 mg de doxiciclina alcanzan una concentración de 0.4 mg/ml en el suero, lo cual se traduce a 0.04 mg/ml de doxiciclina libre (Collagenex Pharmaceuticals 1996). Los niveles alcanzados por el medicamento a nivel sanguíneo se consideran inferior a la MIC determinada in vitro por la gran mayoría de bacterias aisladas de la flora humana normal (Sutter et al. 1983, Pascale et al. 1986), (Llambe's et al. 2005). Para el control de enfermedades infecciosas las dosis de tetraciclina varían entre 100 y 200 mg diarios, actuando con un efecto bacteriostático, lo cual produce resistencia bacteriana si se usa de forma continua y prolongada (Golub et al. 2001).

Se ha sugerido que la administración de dosis sub-antimicrobianas de 20 mg de doxiciclina (dos veces al día y también una vez al día) durante un largo período puede reducir la actividad elevada de las colagenasas en el fluido crevicular y lograr mejoras en el parámetro clínico de NIC en los pacientes con periodontitis (Golub et al. 2001).

La inhibición de la actividad de la colagenasa por parte de las tetraciclinas parece ser independiente de la actividad antimicrobiana. En un estudio preliminar, se usaron bajas dosis de doxiciclina (20 mg/cápsula), dos cápsulas diarias (1c/12 hrs) durante 2 semanas, lo cual redujo considerablemente la actividad colagenasa en el fluido crevicular y en los tejidos gingivales en pacientes con periodontitis". (Golub et al. 1990, citado por Golub et al. 2001). En otro estudio preliminar, también se analizaron los efectos de la doxiciclina en las mismas dosis subclínicas, su capacidad de inhibir la actividad colagenasa y mejorar algunos parámetros clínicos (como el nivel de inserción clínico (NIC) y la profundidad de sondaje (PS). Administrada en los pacientes durante un período de 6 meses (Crout et al. 1996, citado por Golub et al. 2001).

Mohammad y colaboradores probaron la efectividad del uso de dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina como tratamiento coadyuvante a la terapia con SRP para el tratamiento de periodontitis crónica en 24 pacientes de 65 años de edad o mayores. Fueron divididos en dos grupos de forma aleatoria, a un grupo se le administró un placebo en conjunto con la terapia de SRP, al otro grupo se le administró doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas (20 mg, 2 veces al día) en conjunto con la terapia SRP. Se reevaluaron los parámetros clínicos a los 3, 6 y 9 meses. La terapia con SRP más dosis sub-antimicrobiana de doxiciclina tuvo resultados significativamente mejores a la terapia de SRP más placebo, se logró una gran reducción en los valores de profundidad de sondaje, también mostró mayor mejoría en el nivel clínico de inserción comparado con el grupo placebo. Se concluye que el uso de doxiciclina en conjunto con SRP para el tratamiento de periodontitis crónica otorga mayores beneficios que la terapia de SRP por si sola. (Mohammad, A., Preshaw, P., Bradshaw, M., Hefti, A., Powala, C. y Romanowicz, M. 2005)

Otro estudio realizado por Golub (2001) sugiere que la administración de 20 mg de doxiciclina dos veces al día durante un largo período puede reducir la actividad elevada de las colagenasas en el fluido crevicular y mejorar medidas del nivel de inserción clínica (NIC) en pacientes con periodontitis (Golub et al. 2001). Las mejoras logradas en los parámetros periodontales parecieron ocurrir sin afectar la flora bacteriana más allá del efecto del destartraje (Golub et al. 2001).

Un estudio realizado en ratas concluye que la administración de dosis sub-antimicrobiana de doxiciclina ha demostrado inhibir el desarrollo de la reabsorción ósea en el tratamiento de la periodontitis apical inducida en ratas (Metzger, Z., Belkin, D., Kariv, N., Dotan, M. y Kfir, A. 2007).

Hemos hablado de la dosis sub-antimicrobiana de doxiciclina sugerida para el tratamiento de periodontitis en conjunto con el tratamiento periodontal no

quirúrgico, llegando a concluir que 20 mg (1 ó 2 veces al día) de doxiciclina es lo recomendado para tales efectos. Sin embargo, falta señalar en qué momento se debe administrar el medicamento; ¿al inicio de la terapia con SRP?, ¿junto con el tratamiento no quirúrgico?, ¿o posterior a éste?. Un estudio reciente (2008), realizado por Herrera colaboradores basado en la revisión de estudios anteriores, indica que el uso de antibióticos sistémicos moduladores, usados en conjunto con la terapia periodontal no quirúrgica, debe iniciarse el día en que se ha completado la terapia de SRP, también señala que “el debridaje debe ser completado en un breve período (preferiblemente 1 semana) y con una calidad adecuada porque esto puede ayudar a mejorar los resultados obtenidos” (Herrera, D., Alonso, B., Leo, R., Rolda, S. y Sanz, M. 2008 ).

Según la evidencia, el uso de estas dosis sub-antimicrobianas no alcanzaría a producir el efecto bacteriostático de las tetraciclinas pero si expresarían su acción anticolagenasa. Esto permite reducir la degradación del tejido conectivo y pérdida ósea en la enfermedad periodontal sin provocar resistencia bacteriana. La evidencia indica que las dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina serían ineficaces en su efecto antimicrobiano, lo cual no conduce al desarrollo de microorganismos resistentes al antibiótico en la placa subgingival (Golub et al. 1985, Thomas et al. 1998a, Thomas et al. 1998b, Walker et al. 1998, citados por Golub et al. 2001).

Walker y colaboradores el año 2005 realizaron un estudio con el propósito de determinar si la administración de dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina (20 mg) durante 9 meses en pacientes con enfermedad periodontal, producía efectos sobre la microflora intestinal o vaginal. Una cantidad de 69 pacientes con enfermedad periodontal fueron randomizados para recibir la doxiciclina o el placebo durante 9 meses. Se tomaron muestras entre los 3 y 9 meses de terapia, para anaerobios, oportunistas patógenos y para la resistencia a la doxiciclina (> 4mg/ml). No hubo diferencias entre ambos grupos durante el período de exámenes realizados entre los 3 y 9 meses, en las tasas de predominio bacteriano o en la susceptibilidad al antibiótico. Por lo tanto, no hubo evidencia de que el tratamiento con dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina ejerza efecto sobre la composición o sobre la resistencia a la doxiciclina de la microflora fecal o vaginal (Golub et al. 2001), (Llambe´s et al. 2005).

Existen estudios bien documentados acerca de la seguridad de las dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina sobre la flora subgingival, y se ha expuesto de forma clara que esta dosis sub-antimicrobiana ejerce un efecto no detectable en las bacterias orales. (Thomas et al. 1998, Thomas & Walker, 2000, citados por Walker et al. 2005). Sin embargo ha habido ciertos cuestionamientos referentes al efecto a largo plazo en la terapia de dosis sub-antimicrobiana de doxiciclina sobre la flora intestinal del individuo (Walker et al. 2005).

“El uso de doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas se puede usar sin el riesgo de desarrollar resistencia de las cepas bacterianas. (Ciancio & Ashley 1998, citado por Metzger, Z., Belkin, D., Kariv, N., Dotan, M. y Kfir, A. 2007). Sin efecto anti-bacteriano, no existe una presión selectiva sobre las bacterias y por lo tanto no surgen cepas bacterianas resistentes. (Greenstein 1995, Pallasch 2003, citado por Metzger et al. 2007). El uso de bajas dosis de doxiciclina ha sido

aplicado con éxito para el tratamiento de la periodontitis, con resultados exitosos". (Ciancio & Ashley 1998, Lee et al. 2004, citados por Metzger et al. 2007).

Otro estudio que respalda la seguridad de la doxiciclina frente a su efecto sobre la flora bacteriana fue realizado por Lopez y colaboradores en el año 2006, en el cual se probaron varios antibióticos, entre ellos la doxiciclina, para el tratamiento de periodontitis crónica y se analizó la flora bacteriana subgingival mediante PCR a los 3, 6 y 12 meses. No se desarrolló resistencia antibiótica por parte de las bacterias, también se tomaron en cuenta los hallazgos clínicos en conjunto con la microbiología, por lo cual el estudio concluyó que los antibióticos coadyuvantes son útiles para el tratamiento de la enfermedad periodontal (Lopez, N., Socransky, S., Da Silva, I., Japlit M. y Haffajee, A. 2006).

Por lo tanto, gran parte de la evidencia actual avala el uso de doxiciclina, en dosis sub-antimicrobiana, sin la generación de efectos de desarrollo de microorganismos resistentes al antibiótico. También es importante recalcar que el uso de antibióticos para el tratamiento de periodontitis severa debe ser dirigido de forma responsable, tomando en cuenta las características de cada paciente, no es un tratamiento masivo y estandarizado, sino más bien, particular e individualizado (Van Winkelhoff y Winkel, 2009).

**HIPÓTESIS**

---

## **HIPÓTESIS**

**H1)** El grupo con dosis sub-antimicrobiana de doxiciclina tiene una mejora significativa de los parámetros clínicos respecto al grupo placebo.

**H2)** El uso de doxiciclina es efectivo para el tratamiento de la periodontitis, sin generar efectos adversos en dosis sub-antimicrobiana.

## **OBJETIVOS**

---

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- 1) Evaluar la efectividad y seguridad del uso de dosis sub-antimicrobiana de doxiciclina (LDD), post tratamiento de periodontitis crónica severa, en términos de mejorar los parámetros clínicos periodontales (PS y NIC), de acuerdo a los porcentajes y medias de mejora por sitios, en pacientes de la Facultad de Odontología, Universidad de Valparaíso, año 2010.

### **Objetivos específicos**

- 1) Determinar el porcentaje reducción de la profundidad de sondaje en sitios con PS  $\geq 6$  mm y NIC  $\geq 5$  mm., en pacientes tratados de periodontitis crónica severa que reciben dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina o un placebo.
- 2) Determinar el porcentaje de reducción del nivel de inserción clínica, en sitios con PS  $\geq 6$  mm y NIC  $\geq 5$  mm., en pacientes tratados de periodontitis crónica severa que reciben dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina o un placebo.
- 3) Contrastar la reducción de los parámetros clínicos periodontales en término de medias (PS y NIC) entre pacientes tratado de periodontitis crónica severa que reciben terapia periodontal convencional más un placebo v/s aquellos que reciben terapia convencional más dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina.
- 4) Validar el uso de doxiciclina (LDD), como una herramienta coadyuvante en el tratamiento de periodontitis en término de mejorar significativamente los parámetros clínicos periodontales (PS y NIC), considerando los efectos adversos.

## **MATERIALES Y MÉTODO**

---

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño**

La presente investigación usó un diseño de tipo experimental, de carácter prospectivo, y corresponde a un ensayo clínico controlado. Los ensayos clínicos se definen como "una prueba científica de un fármaco, aceptada por el enfermo y amparada por la ley" (Armijo y Ardin, 2003), en este tipo de estudio se pueden perseguir diferentes objetivos, como evaluar la eficacia de diferentes tratamientos, de acciones preventivas, o actividades de planificación y programación sanitarias (Pita Fernández, 1995), en este caso se evaluó comparativamente la eficacia de dos terapias; un tratamiento periodontal conservador tradicional consistente en desbridaje mecánico sumado al consumo de un Placebo, y otro consistente en el mismo tratamiento periodontal conservador, sumado a un tratamiento durante 3 meses con dosis de 20 mg/día de doxiciclina. De acuerdo a lo anteriormente señalado, este ensayo clínico se puede clasificar como un ensayo clínico terapéutico controlado con placebo. El placebo empleado correspondió a un placebo pasivo, consumido en la misma frecuencia del fármaco de prueba por el grupo control. El estudio será doble ciego y de fase IIa, debido al estado de la evidencia actual referente al estudio del fármaco.

### **Selección de los sujetos**

#### **Criterios de inclusión:**

Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de periodontitis crónica severa reclutados de la clínica de la Escuela de Odontología de la Universidad de Valparaíso. Estos pacientes deben tener al menos 4 dientes en boca, presentando en cada diente al menos 2 sitios con profundidad de sondaje  $\geq 6$ mm.

#### **Criterios de exclusión:**

Se excluyó a los pacientes con enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, enfermedades autoinmune, hipertensión y cardiopatías. Sujetos que se encontraron usando medicamentos como antidepresivos, antibióticos, AINEs, anticonceptivos orales, anticoagulantes orales, ciclosporina A, o que hayan usado terapia antibiótica 6 meses previo al inicio del estudio, pacientes alérgicos a las tetraciclinas, fumadores, alcohólicos y pacientes embarazadas, también se excluirán aquellos pacientes que hayan recibido tratamiento periodontal 9 meses previo al estudio.

### **Muestra**

Cuarenta y cuatro (44) pacientes, que cumplan con el diagnóstico Periodontitis crónica severa, con los criterios de inclusión y exclusión y que hayan aceptado el uso del fármaco. Se calculó usando la fórmula de cálculo de tamaño

muestral para comparar medias en estudios de contraste de hipótesis (**Figura 2**), para poder detectar una diferencia significativa de 0,77 mm entre los grupos de estudio, con una varianza de 0,71 en el grupo control. Esto permite seleccionar una cantidad adecuada de pacientes que no sea inferior a la necesaria y se pierda precisión al momento de estimar los parámetros o que se afecte negativamente la significancia de los datos, y tampoco utilizar un número innecesario de pacientes, lo que afectaría negativamente al estudio por incrementar el tiempo y los recursos.

Como la cantidad de sitios  $\geq 6$  mm. en cada paciente, es variable, dependiendo de las particularidades, condiciones propias y patocronia de la enfermedad del paciente, el realizar un muestreo de sitios afectaría la validez interna, al producir un sesgo incontrolable, que dejaría de lado determinados sitios con determinadas condiciones quizás más desfavorables o más favorables, que iría en contra del objetivo de determinar la efectividad del fármaco en los pacientes, para realizar lo anteriormente mencionado fue necesario calcular la muestra en torno a los pacientes necesarios para el estudio. Para conseguir lo anteriormente señalado, el cálculo se realizó utilizando la media de mejoría de al menos 0,77 mm en las profundidades de sondaje de los sitios  $\geq 6$ mm en el grupo control, con una varianza de 0,71 mm. (Needleman, 1993; Gürkan et al.1996), debiendo ser estos al menos 8 sitios por pacientes, en 4 dientes presentes en boca (2 sitios por diente como mínimo). El tamaño muestral fue ajustado a las pérdidas, obtenidas a partir de la revisión de la literatura, siguiendo la fórmula  $n' = n/(1-R)$ .

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- $Z_{\alpha}$  = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- $Z_{\beta}$  = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- $S^2$  = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia.
- d = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos)

Muestra ajustada a las pérdidas =  $n (1 / 1-R)$

- n = número de sujetos sin pérdidas
- R = proporción esperada de pérdidas

(Pita Fernández, S. 1996)

**Figura 2. Fórmula de cálculo de tamaño muestral para estudios de contraste de hipótesis con ajuste a las pérdidas.**

Considerando que se usará un nivel de confianza de un 95% , con un riesgo de 0,05, y un poder estadístico de 95% para detectar diferencias si es que existen, se reemplazan en la fórmula los siguientes valores (Gürkan et al.1996).

$$n = \frac{2(1,96+1,645)^2 \times 0,71}{0,77}$$

$n = 17 = 17 \times 2 \text{ grupos} = 34 \text{ Pacientes.}$

Ajuste de tamaño muestral a las pérdidas =  $17 (1/1-0,22) = 43,589.$

De acuerdo a lo anterior la muestra total será de 44 pacientes, considerando los *dropout*.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional
<p><b>Profundidad</b></p> <p>De</p> <p>Sondaje</p>	<p>Distancia entre el margen gingival y la base de la bolsa periodontal, la cual expresa numéricamente la profundización patológica del surco gingival en presencia bacteriana, con migración apical del epitelio de unión, y constituye un nicho ecológico de patógenos periodontales.</p> <p><b>VARIABLE DEPENDIENTE.</b></p>	<p>Medición que se realiza paralela al eje del diente. Es la distancia que existe entre el margen gingival y la punta de la sonda periodontal, instrumento calibrado en milímetros, correspondiendo a la sonda Florida Probe, computarizada, de presión constante a 15g.</p>
<p><b>Nivel</b></p> <p>De</p> <p>Inserción Clínica</p>	<p>Aproximación clínica más exacta de la pérdida de tejido conectivo de inserción a la superficie radicular.</p> <p><b>VARIABLE DEPENDIENTE.</b></p>	<p>Medición que se realiza paralela al eje del diente. Es la distancia en milímetros entre un punto de referencia en la superficie dentaria (Límite amelo-cementario) y la punta de la sonda periodontal (sonda FLORIDA).</p>

<b>Efectividad Clínica</b>	<p>Es la capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera con algún fármaco, terapia o intervención a nivel clínico. <b>VARIABLE DEPENDIENTE.</b></p>	<p>La efectividad clínica será medida en base al análisis de los datos registrados según los resultados que se obtengan del estudio, relacionándose las variables profundidad de sondaje (PS) y nivel de inserción clínico (NIC) con el uso de la dosis sub-antimicrobiana de doxiciclina y el placebo. Se hablará de efectividad clínica en los casos en que se logre una disminución en los valores de PS y NIC en 1.5 mm. Comparativamente con el grupo control.</p>
<b>Reacciones Adversas Medicamentosas</b>	<p>Resultados en la salud del paciente no acordes al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso de la doxiciclina, y los efectos contemplados son: malestar gastrointestinal, fotosensibilidad, vómitos, dolor de cabeza, náuseas, rash cutáneo, hipersensibilidad dental al calor o alergia no conocida a las tetraciclinas.  <b>VARIABLE DEPENDIENTE.</b></p>	<p>Para analizar la relación de causalidad entre las reacciones adversas que se presenten y la doxiciclina, éstas serán evaluadas a través del Algoritmo de Naranjo, el cual utiliza un cuestionario de 10 preguntas, con respuestas sí, no, se desconoce, no aplica; respuestas según las cuales se asignan puntajes, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que se corresponde con el grado de causalidad: -Posible: 1- 4, -Probable: 5 – 8, Definitivo: 9 o más, puntaje máximo posible: 13 puntos.</p>
<b>Consumo de Dosis subantimicrobianas de Doxicilina</b>	<p>Fármaco perteneciente al grupo de los antibióticos, con efectos bacteriostáticos y anticolegasa.  <b>VARIABLE INDEPENDIENTE.</b></p>	<p>Se observará su efecto en base a la medición de los sitios tratados, en los pacientes en que se administró la doxiciclina. Se compararán los valores registrados al inicio del estudio con los valores obtenidos al final, posteriores al tratamiento y la administración de la dosis sub-antimicrobiana de doxiciclina.</p>
<b>Consumo de Placebo</b>	<p>Sustancia inocua que carece de valor terapéutico directo, pero se administra a los enfermos por su efecto sugestivo benéfico.  <b>VARIABLE INDEPENDIENTE.</b></p>	<p>Se observará su efecto en base a la medición de los sitios tratados, en los pacientes en que se administró el placebo. Se compararán los valores registrados al inicio del estudio con los valores obtenidos al final, posteriores al tratamiento y la administración del placebo.</p>

## Retiradas y pérdidas

### Criterios de retirada y análisis previsto de las retiradas y los abandonos.

Los drop out<sup>1</sup> y *lost to follow up*<sup>2</sup> están previstos dentro del cálculo de tamaño muestral para obtener un excedente de pacientes proporcional a las pérdidas tomadas desde experiencias similares anteriores (Needleman, 1993; Gürkan et al.1996), en el análisis estadístico no se consideraron las pérdidas sea cual sea su causa. Se planificó que serían retirados los pacientes que hubiesen presentado alguna característica descrita dentro de los criterios de exclusión anteriormente señalados.

### Tratamiento de las pérdidas pre-randomización

Antes de realizar la asignación aleatoria a los grupos, si hubiese existido alguna pérdida, ésta hubiese sido repuesta, empero, la pérdida ocurrida ocurrió después del tratamiento, por lo cual no se repuso.

### Duración aproximada del período de reclutamiento en función del número de pacientes disponibles

El periodo de reclutamiento fue de aproximadamente 7 meses a partir desde el mes de Octubre del año 2009.

### Proceso de aleatorización y consideraciones prácticas

Con la finalidad de homogeneizar los factores confundentes y repartirlos dentro de ambos grupos de tratamiento para que los resultados fueran atribuidos a la manipulación de la variable independiente, y no a otra variable desconocida acumulada de forma sesgada dentro de un grupo, se realizó una asignación aleatoria simple. A los pacientes reclutados se les asignaron códigos aleatorios mediante la generación de números aleatorios obtenida desde el programa EXCELL, y estos códigos fueron distribuidos de forma aleatoria y equitativa dentro de los grupos de tratamiento y control para manejar una muestra equilibrada entre los grupos. El equipo de investigación manejará sólo los nombres y códigos de los pacientes, pero no la información de pertenencia de éstos respecto a un grupo determinado.

---

<sup>1</sup> **Drop Out:** Son los pacientes incluidos en un ensayo clínico que no quieren o no pueden continuar en el estudio ni en el seguimiento. **Laporte JR. (1993) Principios básicos de investigación clínica. Madrid: Ergon. Pag. 92.**

<sup>2</sup> **Lost to follow up:** Son los pacientes incluidos en el estudio, que no realizan los controles indicados y de los que no es posible obtener datos de su seguimiento. **Laporte JR. (1993) Principios básicos de investigación clínica. Madrid: Ergon. Pag. 92.**

## **Descripción del tratamiento**

### **Descripción de la dosis, intervalo, vía y forma de administración y duración del tratamiento a ensayo.**

Posteriormente al tratamiento periodontal tradicional, es decir, destartraje supra y subgingival, y pulido radicular por un clínico entrenado, con instrucción de higiene, educación y motivación, los pacientes del grupo de tratamiento recibieron la administración de comprimidos de dosis sub-antimicrobianas de 20 mg/día de doxiciclina bajo el nombre comercial de DENTAREC, de Laboratorios RECALCINE durante tres meses (90 días). La vía de administración del fármaco es oral, y fue realizada por parte del paciente.

### **Criterios de modificación de pautas a lo largo del ensayo.**

Las pautas no fueron modificadas porque no se desarrollaron reacciones adversas medicamentosas. Ningún paciente mostró el interés ni necesidad de cambiarse de grupo de estudio.

### **Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos.**

No se observó la necesidad de tratamientos farmacológicos accesorios por parte de los pacientes, ni acciones clínicas adicionales que afectaran el desarrollo del estudio en los sujetos participantes.

### **Normas especiales del manejo de fármacos en estudio y *Compliance*.**

A los pacientes se les comunicó el manejo del fármaco, consumido una vez al día, por las mañanas antes de las comidas. Se consignó en la ficha los cumplimientos del régimen, así como las anotaciones respecto al consumo y posibles molestias.

## Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta

Los pacientes fueron examinados en las primeras fases con un examen PSR por dos examinadores entrenados y calibrados entre ellos ( $k=0,95$ ), cuyo puntaje de calificación se evalúa como muy bueno. Y a la vez estos se calibraron con un periodoncista experimentado con más de 15 años de práctica ( $k_1=0,90$ ;  $K_2=0,87$ ), la calibración entre ellos también fue evaluada como muy buena, y luego se realizó la evaluación médica inicial que no reveló patologías ni condiciones asociadas que afectaran el desarrollo del estudio.

Posterior a esto se realizaron las mediciones de los parámetros clínicos periodontales (PS y NIC) con sonda Williams-Fox de marca American Eagle, luego de 3 semanas de haber realizado el periodontograma inicial se registraron nuevamente los parámetros periodontales en los sitios de interés, con un instrumento estandarizado que disminuye la posibilidad de sesgos intra e interoperator llamado "*Florida Probe*" por parte de un examinador calibrado. La Sonda Florida es una sonda periodontal computarizada que permite realizar el sondaje con una presión constante de 15g, lo cual garantiza resultados exactos, reproducibles e independientes de factores externos, con un nivel de precisión de 0.2mm. Incluye un software que permite el traspaso de los resultados a la ficha de cada paciente, lo cual se realiza presionando un pedal de control conectado a la sonda al momento de examinar cada sitio. También sirve para medir recesiones, hiperplasia, sangrado, supuración, movilidad, lesiones de furca, etc. El diámetro de la sonda es de 0.45mm, con una presión regulada a 15 gramos, la cual se puede aumentar a 50 gramos si es necesario, posee puntas de titanio micropulidas reutilizables, se esteriliza en autoclave, es fabricada por Florida Probe Corporation (Florida Probe Corporation. 1996-2009).

Posterior a la consignación de los datos de parámetros periodontales, se realizó el tratamiento periodontal conservador por un clínico entrenado. Luego de realizado el tratamiento tradicional, se realizó la fase de aleatorización anteriormente descrita, donde se dividieron a los pacientes en 2 grupos; un grupo consumió un placebo pasivo y el otro consumió el fármaco en estudio. Todos los pacientes tuvieron la misma probabilidad de recibir o no el fármaco. El uso de placebo fue justificado por el hecho de que en el tratamiento de periodontitis se ve afectado por el compromiso higiénico del paciente, con esto buscamos evitar el sesgo por diferencia entre el grado de higiene de los grupos, ya que al ver que toman el medicamento los pacientes podrían no seguir adecuadamente las indicaciones higiénicas. Una vez segregados los sujetos por grupos, se realizaron las mediciones a las 12 semanas de tratamiento.

## **Acontecimientos adversos**

Para evaluar y cautelar la aparición de RAMs, se citó a los pacientes a las 24 horas luego de ser entregados los fármacos, luego a los 15 días, y posteriormente a los 30 días. Respecto a la posible aparición de RAMs, se contó para este estudio con la colaboración de un equipo médico compuesto por el Doctor Jaime Antonio Vásquez Yáñez, médico-cirujano Rut: 17.273.071-3, y por el señor Carlos Gabriel Romero Cerda, Interno de VII año de medicina, Universidad de Valparaíso, Rut: 16.201.082-4.

Se realizó examen médico al inicio, durante y al término del tratamiento, valorando la aparición de RAMs mediante el Algoritmo de Naranja. A pesar de que no se presentaron problemas a causa comprobada del empleo del fármaco, los pacientes fueron instruidos respecto que el equipo médico se encargaría del diagnóstico y tratamiento, si hubiese resultado algún costo a causa de la aplicación del fármaco, el equipo de investigación hubiese asumido dichos costos (previa confirmación de causa por el equipo médico, y siempre y cuando el paciente haya cumplido con el protocolo, instrucciones y citas). Los pacientes tuvieron la información de contacto y horario de atención médica para reportar cualquier dificultad que hubiesen presentado.

## **Aspectos éticos**

El presente estudio consideró y se reguló en base a los principios éticos estipulados en la Declaración de Helsinki y en las Normas de las Buenas Prácticas Clínicas, también se entregará un consentimiento informado a los pacientes acorde a dichos principios (**Anexo 1**). La investigación fue aprobada por un Comité de ética de la Facultad de Odontología, Universidad de Valparaíso, bajo la presidencia del Dr. Juan Manuel Villaseñor Castro (**ver informe en Anexo 2**). La información personal de los pacientes sólo estuvo disponible para el equipo médico, el clínico tratante y el equipo de investigación. El paciente tuvo derecho a conocer sus resultados una vez finalizado su tratamiento.

## **RESULTADOS**

---

## RESULTADOS

La tabulación de los datos y el análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS Statistics 18 (Statistical Package for the Social Sciences), es un programa estadístico computacional orientado en un principio para el ámbito de aplicación de las Ciencias Sociales desde 1968. Es uno de los paquetes estadísticos de mayor uso en el mundo, sencillo y disponible para todo tipo de usuario y grandes sistemas informáticos.

Se debe destacar que los datos obtenidos tienen un nivel de significancia del 0,05 y una potencia del 95%. Se realizó la prueba t de Student a los datos obtenidos, el estadístico de Levene para examinar las igualdades de varianza entre las muestras, y con los datos obtenidos se realizaron tablas descriptivas presentadas a continuación.

En la tabla I se presenta el porcentaje de sitios que mejoraron sus mediciones

Porcentaje de reducción de acuerdo a medida inicial	Porcentaje de reducción de PS en grupo LDD. (n=164)	Porcentaje de reducción de PS en grupo Placebo. (n=164)	Porcentaje de aumento de NIC en grupo LDD (n=164)	Porcentaje de aumento de NIC en grupo Placebo. (n=164)
<10%	2,4	1,8	6,7	21,3
10-20%	6	5,8	6,6	20
21-40%	10,3	26,7	20,8	46,9
41-60%	26	54,8	29,8	11,5
61-80%	52,9	10,9	36,1	0
81-100%	2,4	0	0	0

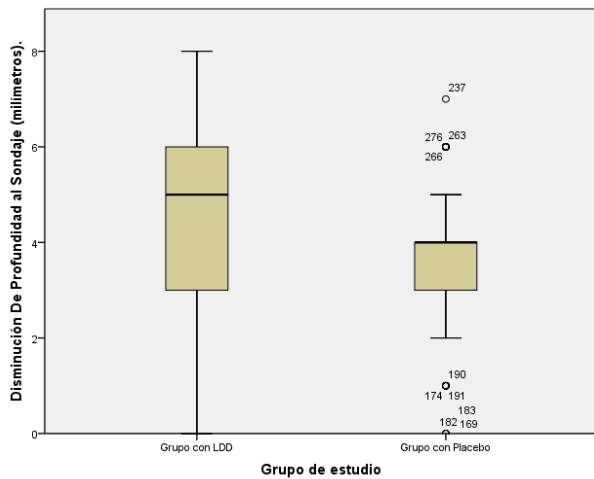
periodontales.

**Tabla I. Porcentaje de sitios de acuerdo a la reducción de la Profundidad al Sondaje y del Nivel de Inserción Clínica en el grupo con bajas dosis de doxiciclina y en el grupo con Placebo luego de 12 semanas.**

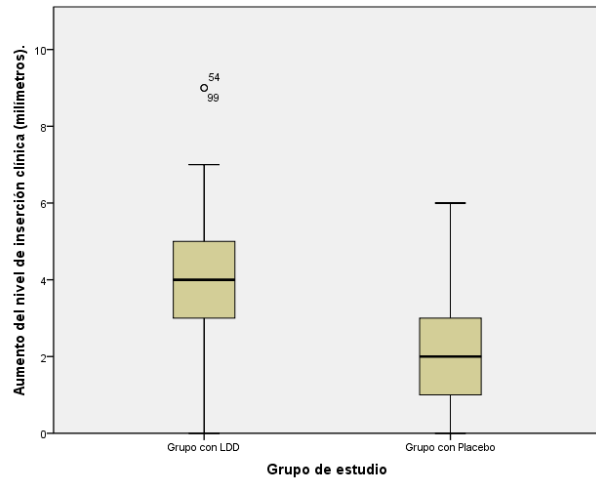
La mayoría de los sitios del grupo que usó doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas logró una reducción en la profundidad de sondaje entre un 61-80%, y una ganancia en el nivel de inserción clínica entre 61-80% (Tabla I). En cambio, en el grupo tratado con placebo, la mayoría de los sitios logró una disminución en la profundidad de sondaje entre 41-60%, y una ganancia en el nivel de inserción clínica entre 21-40%. El porcentaje de ganancia de nivel de inserción clínico en el grupo tratado con placebo no superó el 60%. Sólo el grupo tratado con doxiciclina logró una reducción en la profundidad de sondaje dentro del rango 81-100%. ( $p < 0,05$ ). Se pueden observar los porcentajes obtenidos en cuanto a la medición de los parámetros clínicos de profundidad de sondaje y ganancia de inserción clínica, en el grupo tratado con doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas y en el grupo tratado con placebo. En cuanto al parámetro clínico de PS los porcentajes de reducción obtenidos fueron los siguientes: En el grupo tratado con doxiciclina se consiguió un 55,2% de disminución

en la PS, con una media de 55,25% y desviación estándar 19%, con un valor mínimo de 0% y un máximo de 87%. Mientras que en el grupo tratado con placebo se obtuvo un 43,9% de reducción, con una media de 43,93%, desviación estándar de 14,57%, con un mínimo de 0% y máximo de 71%.

Con respecto al parámetro de nivel de inserción clínica, el grupo tratado con doxiciclina logró una ganancia de un 47,5% de inserción clínica, con una desviación estándar de 21,66% y un valor mínimo y máximo de 0-72% respectivamente, y el grupo tratado con placebo un 21,7%, con una desviación estándar de 15,16%, con un valor mínimo de 0 y un máximo de 55%. El grupo tratado con doxiciclina comparado con el grupo tratado con placebo, consiguió un 11.3% más de disminución en la profundidad de sondaje y un 25.8% más en ganancia de inserción clínica. Concluyendo que en ambos parámetros clínicos los mejores resultados fueron obtenidos por el grupo tratado con doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas. Se puede observar esto de forma gráfica en los Gráficos 1 y 2.



**Gráfico 1.** Se observa la distribución de los valores naturales de la disminución de la Profundidad al sondaje luego de 12 semanas de consumidos los fármacos. Los valores del grupo tratado con LDD son notoriamente superiores a los tratados con placebo. Gráfico de cajas y bigotes, medida en milímetros.



**Gráfico 2.** Se observa la distribución de los valores naturales del aumento del nivel de inserción clínica luego de 12 semanas de consumidos los fármacos. Los valores del grupo tratado con LDD son superiores a los tratados con placebo. Gráfico de cajas y bigotes, medida en milímetros.

La tabla II observa que la mayoría de los sitios (39 sitios, 23.8%) presentaba una profundidad de sondaje de 9 mm (Ver gráfico 3), los cuales disminuyeron a tan solo 3 sitios después de las doce semanas posterior al tratamiento, correspondiente al 1.8% del total de sitios examinados en este grupo, siendo esta la mayor profundidad de sondaje registrada a las 6 semanas. Por lo tanto, se logró reducir los sitios con PS= 9 mm en un 92.4% (grupo de prueba con doxiciclina).

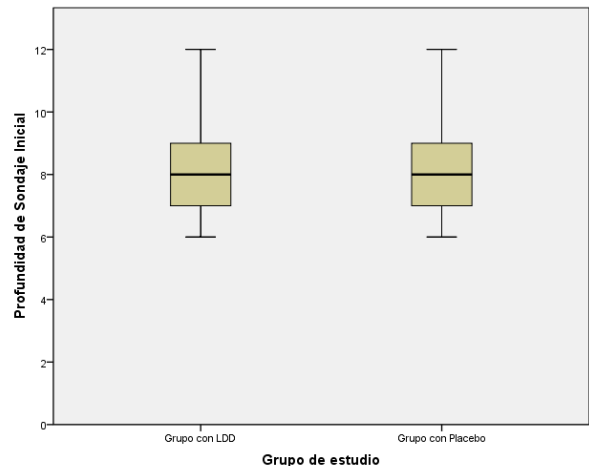
Una cantidad de 38 sitios (23.2%) presentaron la profundidad de sondaje mínima percibida, 6 mm, los cuales se redujeron a 6 sitios luego de las doce semanas posterior al tratamiento, es decir, se redujo a un 3.7% del total de los sitios examinados en este grupo. Consiguiendo reducir los sitios con PS= 6 mm en un 84.3%.

Fueron 8 los sitios (4.9%) que tuvieron la mayor profundidad de sondaje, 12 mm. Posterior a las doce semanas, ya no existían sitios con PS= 12 mm. Tampoco se registraron sitios con PS= 11 mm, ni PS= 10 mm. Luego de transcurridas las seis semanas, la mayoría de los sitios (58 sitios, 35.4%) examinados presentó una PS= 3 mm. (Ver Gráfico 4)

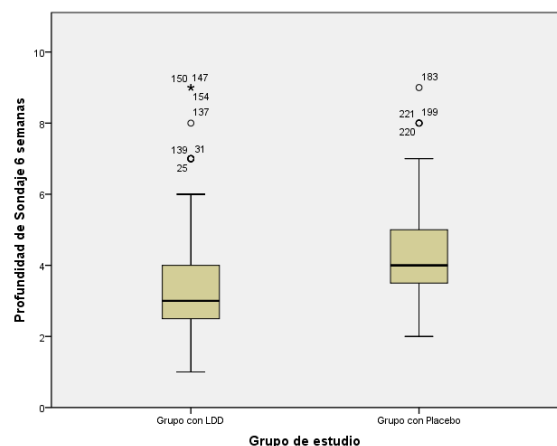
**Dentro del grupo tratado con placebo:** la mayoría de los sitios (40 sitios, 24.4%) también presentó una profundidad de sondaje de 9 mm, los que disminuyeron a una cantidad de 1 sitio (0.6%) con PS= 9 mm después de transcurridas las doce semanas. Por lo tanto, se consiguió reducir los sitios con PS= 9 mm en un 97.5%.

La profundidad de sondaje mínima, 6 mm, estuvo presente en 29 de los sitios examinados, es decir, en el 17.7%. Después de las doce semanas, la cantidad de sitios con PS= 6 mm disminuyó a 19 sitios (11,6%) del total de los sitios examinados en este grupo. Por consiguiente, se consiguió reducir los sitios con PS= 6 mm 34.5%.

La mayor profundidad de sondaje registrada fue de 12 mm (Ver gráfico 3), en 2 de los sitios examinados, correspondientes al 1.2%. Posterior a las doce semanas, no se registraron sitios con PS= 12 mm. Tampoco se encontraron sitios con PS= 11 mm, ni PS= 10 mm. Luego de transcurridas las doce semanas posterior al tratamiento, la profundidad de sondaje registrada por la mayoría de los sitios fue de 4 mm, en el 32,3% de los sitios, es decir, en 53 sitios (Ver Gráfico 4).



**Gráfico 3. Se observa la distribución de los valores naturales de la Profundidad al sondaje al inicio del tratamiento. Los valores del grupo tratado con LDD son similares a los tratados con placebo. Gráfico de cajas y bigotes, medida en milímetros.**



**Gráfico 4. Se observa la distribución de los valores naturales de la Profundidad al sondaje luego de 12 semanas de consumidos los fármacos. Los valores del grupo tratado con LDD son inferiores a los tratados con placebo. Gráfico de cajas y bigotes, medida en milímetros.**

	PS LDD 0S		PSLDD 12 S		PS PLA 0S		PSPLA 12 S	
	F	P	F	P	F	P	F	p
1 mm.			4	2,4				
2 mm.			37	22,6			7	4,3
3 mm.			58	35,4			34	20,7
4 mm.			35	21,3			53	32,3
5 mm.			13	7,9			36	22
6 mm.	38	23,2	6	3,7	29	17,7	19	11,6
7 mm.	27	16,5	7	4,3	35	21,3	9	5,5
8 mm.	35	21,3	1	0,6	39	23,8	5	3
9 mm.	39	23,8	3	1,8	40	24,4	1	0,6
10 mm.	10	6,1			5	3		
11 mm.	7	4,3			14	8,5		
12 mm.	8	4,9			2	1,2		
<b>MEDIA</b>	8,05		3,52		8,04		4,48	
<b>DS</b>	1,659		1,557		1,504		1,407	

<b>Varianza</b>	2,752	2,423	2,262	1,981
<b>Min</b>	6	1	6	2
<b>Max</b>	12	9	12	9

**Tabla II. Frecuencia y Porcentaje de la Profundidad al Sondaje de los sitios (milímetros), en los grupos LDD y Placebo al inicio del tratamiento y a las 12 semanas.**

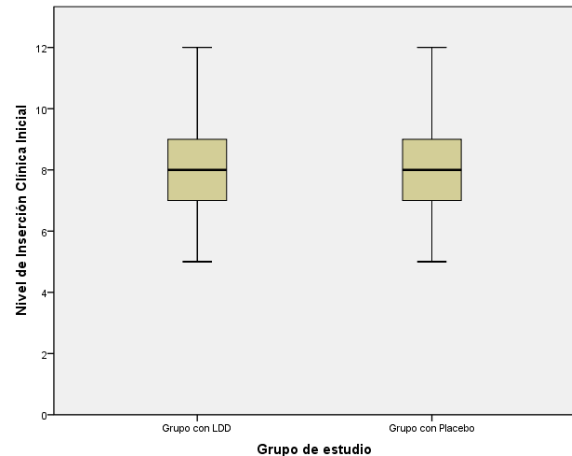
El mínimo NIC percibido al inicio del estudio fue de 5 mm, encontrado en 10 sitios, es decir, en el 6.1% de los sitios examinados (Ver gráfico 5). Luego de las seis semanas, este valor de NIC fue registrado en más sitios, en un total de 21 sitios, correspondiendo al 12.8 % del total de sitios examinados en este grupo.

Se registraron 2 sitios (1.2%) que tuvieron el mayor valor para el NIC, 12 mm. Posterior a las doce semanas no se registraron sitios con ese valor de NIC, tampoco se encontraron valores de NIC=11mm y NIC=10 mm.

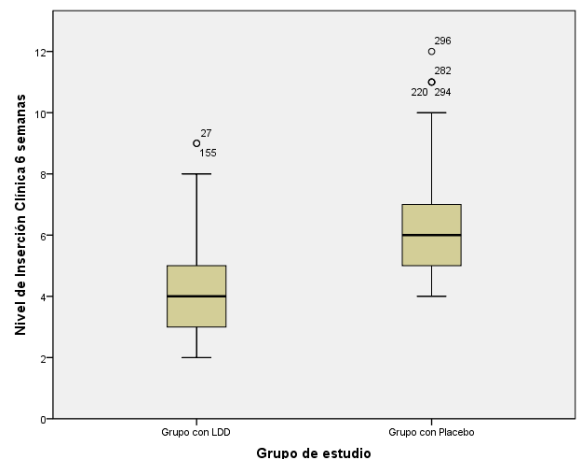
Luego de transcurridas las seis semanas, un 23.2% de los sitios examinados (38 sitios) presentó un NIC= 2 mm, y un 22.6% de los sitios (37) registraron un NIC= 4 mm. (Ver gráfico 6).

**Dentro del grupo tratado con placebo:** la mayoría de los sitios (68 sitios, 41.5%) registraron un NIC= 8 mm (Ver Gráfico 6), los que disminuyeron a una cantidad de 21 sitios (12.8%) después de transcurridas las doce semanas. Por lo tanto, se consiguió reducir los sitios con NIC= 8 mm en un 69.2%.

El NIC mínimo registrado al inicio del estudio fue de 5 mm, en 2 de los sitios examinados (1.2%). Luego de las doce semanas, se registraron más sitios con este valor de NIC, encontrando 34 sitios (20.7%) con NIC= 5 mm. El mayor nivel de inserción clínica registrado en este grupo fue de 12 mm, encontrado en 5 sitios, correspondiente a un 3 %



**Gráfico 5. Se observa la distribución de los valores naturales del Nivel de Inserción Clínica, al inicio del tratamiento. Los valores del grupo tratado con LDD son similares los tratados con placebo. Gráfico de cajas y bigotes, medida en milímetros.**



**Gráfico 6. Se observa la distribución de los valores naturales de la Profundidad al sondaje luego de 12 semanas de consumidos los fármacos. Los valores del grupo tratado con LDD son inferiores a los tratados con placebo. Gráfico de cajas y bigotes, medida en milímetros.**

del total de los sitios examinados en este grupo. Luego de las doce semanas no se registraron sitios con ese valor de NIC, tampoco se encontraron valores de NIC= 11mm

	NIC LDD 0S	NIC LDD 12 S	NIC PLA 0S	NIC PLA 12 S
y NIC = 10 mm.				
Lue go de tran scur rida s las doc e sem ana s post erior				

al tratamiento, el 29.9% de los sitios (49 sitios) registraron un NIC= 6mm, el 20.7% (34 sitios) registraron un NIC= 5 mm y un 20.1% de los sitios (33 sitios) registraron un NIC= 7 mm (Ver gráfico 6).

La tabla III muestra la evolución del nivel de inserción de acuerdos a los milímetros de medición, desde la semana 0 a las 12 semanas en el grupo tratado con doxiciclina y en los grupos con uso de placebo. Dentro del grupo tratado con doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas, la mayoría de los sitios (44 sitios, 26.8%) registraron un nivel de inserción clínica de 8 mm, disminuyendo a 14 sitios después de las doce semanas posterior al tratamiento, es decir, 8.5% del total de sitios examinados en este grupo. Por lo tanto, se logró reducir los sitios con NIC= 8 mm en un 68.2%.

	F	P	F	P	F	p	f	p
1 mm.								
2 mm.			38	23,2				
3 mm.			28	17,1				
4 mm.			37	22,6			16	9,8
5 mm.	10	6,1	21	12,8	2	1,2	34	20,7
6 mm.	15	9,1	8	4,9	12	7,3	49	29,9
7 mm.	28	17,1	16	9,8	34	20,7	33	20,1
8 mm.	44	26,8	14	8,5	68	41,5	21	12,8
9 mm.	32	19,5	2	1,2	24	14,6	5	3
10 mm.	17	10,4			10	6,1	1	0,6
11 mm.	16	9,8			9	5,5	4	2,4
12 mm.	2	1,2			5	3	1	0,6
<b>MEDIA</b>	8,21		4,29		8,16		6,33	
<b>DS</b>	1,656		1,978		1,402		1,555	
<b>Varianza</b>	2,742		3,911		1,967		2,419	
<b>Min</b>	5		2		5		4	
<b>Max</b>	12		9		12		12	

**Tabla III. Frecuencia y Porcentaje del nivel de inserción clínica de los sitios (milímetros), en los grupos LDD y Placebo al inicio del tratamiento y a las 12 semanas**

En la Tabla IV se muestra la diferencia entre la profundidad de sondaje inicial y la profundidad de sondaje a las doce semanas en ambos grupos de estudio.

Se registraron 4 sitios (1.2%) en **el grupo tratado con doxiciclina** que no presentaron diferencias entre su PS inicial y su PS a las doce semanas. Y se registraron 3 sitios (0.9%) en los que no hubo diferencias entre la PS inicial y a los tres meses dentro del **grupo tratado con placebo**. Concluyendo que hubo 7 sitios (2.1%) del total de sitios examinados que no registraron cambios en su profundidad de sondaje.

Un 23,8% del total de los sitios examinados (78 sitios) lograron una diferencia de PS igual a 4 mm, 20 sitios correspondientes al grupo tratado con doxiciclina y 58 sitios correspondientes al grupo placebo. En el grupo con doxiciclina, la diferencia de PS más frecuente fue de 6 mm, registrado en el 11.6% (38 sitios) del total de los sitios examinados. En el grupo tratado con placebo la PS más frecuente fue de 4 mm, en 58 sitios de este grupo, correspondiendo a un 17.7% del total de los sitios examinados.

La mayor diferencia de PS en el grupo tratado con doxiciclina fue de 8 mm, registrada en 4 sitios de este grupo, correspondiente al 1.2% del total de los sitios examinados, la mayor diferencia de PS en el grupo placebo fue de 7 mm, registrada en sólo un sitio de este grupo, correspondiente al 0.3%. Estas diferencias resultan ser estadísticamente significativas, ya que presentan un chi- cuadrado de Pearson menor a 0,05.

Diferencia en mm entre PS inicial y PS a las 12 semanas		Grupo con LDD	Grupo con placebo	Total
0 mm	Recuento	4	3	7
	% del total	1,2%	0,9%	2,1%
1 mm	Recuento	9	9	18
	% del total	2,7%	2,7%	5,5%
2 mm	Recuento	14	18	32
	% del total	4,3%	5,5%	9,8%
3 mm	Recuento	21	42	63
	% del total	6,4%	12,8%	19,2%
4 mm	Recuento	20	58	78
	% del total	6,1%	17,7%	23,8%
5 mm	Recuento	37	23	60
	% del total	11,3%	7,0%	18,3%
6 mm	Recuento	38	10	48
	% del total	11,6%	3,0%	14,6%
7 mm	Recuento	17	1	18
	% del total	5,2%	0,3%	5,5%
8 mm	Recuento	4	0	4
	% del total	1,2%	0,0%	1,2%
Total	Recuento	164	164	328
	% del total	50,0%	50,0%	100,0%

**Tabla IV. Diferencia entre Profundidad al Sondaje Inicial y Profundidad al sondaje a las 12 semanas. Grupo con LDD y grupo placebo**

En la Tabla V se muestra la diferencia entre el nivel de inserción inicial y el nivel de inserción registrado a las doce semanas en ambos grupos de estudio.

**En el grupo tratado con doxiciclina** hubo 11 sitios (3.4%) que no registraron diferencias entre su NIC inicial y su NIC a las doce semanas. **En el grupo tratado con placebo** se registraron 34 sitios (10.4%) en los que no hubo diferencias entre los NIC evaluados. Concluyendo que el 13.7% (45 sitios) del total de los sitios examinados no registraron diferencias en el NIC.

Un 21% del total de los sitios examinados (69 sitios) lograron una diferencia de NIC igual a 2 mm, 20 sitios correspondientes al grupo tratado con doxiciclina y 49 sitios correspondientes al grupo placebo. En el grupo con doxiciclina, la diferencia de NIC más frecuente fue de 4 mm, registrado en 34 sitios, el 10.4% del total de los sitios. En el grupo tratado con placebo el NIC más frecuente encontrado fue de 2 mm, registrado en 49 sitios, correspondiendo al 14.9% del total de los sitios examinados.

La mayor diferencia de NIC en el grupo tratado con doxiciclina fue de 9 mm, registrada en 2 sitios, es decir, en el 0.6% de los sitios examinados. La mayor diferencia de NIC encontrado en el grupo placebo fue de 6 mm, registrada en 2 sitios de este grupo, correspondiente al 0.6% del total de los sitios examinados. El nivel crítico bilateral del chi cuadrado para un nivel de confianza del 0,05 y una potencia del 955 es de ,000 por lo que los resultados son estadísticamente significativos.

Diferencia en mm entre NIC inicial y NIC a las 12 semanas		Grupo con LDD	Grupo con placebo	Total
0 mm	Recuento	11	34	45
	% del total	3,4%	10,4%	13,7%
1 mm	Recuento	8	32	40
	% del total	2,4%	9,8%	12,2%
2 mm	Recuento	20	49	69
	% del total	6,1%	14,9%	21,0%
3 mm	Recuento	23	34	57
	% del total	7,0%	10,4%	17,4%
4 mm	Recuento	34	8	42
	% del total	10,4%	2,4%	12,8%
5 mm	Recuento	32	5	37
	% del total	9,8%	1,5%	11,3%
6 mm	Recuento	26	2	28
	% del total	7,9%	0,6%	8,5%
7 mm	Recuento	8	0	8
	% del total	2,4%	0,0%	2,4%
9 mm	Recuento	2	0	2
	% del total	0,6%	0,0%	,6%
Total	Recuento	164	164	328
	% del total	50,0%	50,0%	100,0%

**Tabla V. Diferencia entre Nivel de Inserción Clínica Inicial y Nivel de Inserción Clínica a las 12 semanas. Grupo con LDD y grupo placebo**

## Prueba T para dos grupos independientes

Primero que todo, para poder conocer la significancia estadística de la diferencia de medias de estos dos grupos es necesario conocer si las varianzas son iguales o diferentes para los dos grupos independientes. El estadístico de Levene es menor a 0.05 ( $F=0.000$ ) indica que las varianzas son diferentes en los grupos de LDD y Placebo. El valor t es de 5.39 para PS y 11.275 para NIC, asociado a un nivel crítico bilateral de 0.000 en ambos casos, esto nos informa que la diferencia observada entre las medias de ambos grupos indica que, al ser  $< 0.05$  se rechaza la hipótesis nula (igualdad), y por lo tanto, se acepta que si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los milímetros de mejoría que tuvieron los sitios de los parámetros periodontales clínicos que fueron medidos.

Se tomaron los intervalos de confianza, el cual para NIC tiene como límite inferior 0,615 y como límite superior 1,324 mm.. Para el NIC, el límite inferior es de 1,721 y el superior es de 2,449, estos valores positivos corresponde al grupo tratado con doxiciclina que se encuentra su mejoría por sobre el grupo tratado con el tratamiento convencional más el placebo. Esto permite estimar la verdadera diferencia en milímetros que se dio entre el grupo tratado con doxiciclina y el grupo tratado con placebo.

En la tabla VI se observa que el grupo tratado con dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina mostró una mayor diferencia entre la PS inicial y la PS a las doce semanas, que el grupo tratado con placebo. Por lo cual, se puede inferir que el grupo tratado con doxiciclina logró mejor resultados que el grupo tratado con placebo, pues, obtuvo en promedio 0.97 mm más de reducción de PS.

El grupo tratado con dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina registró una mayor diferencia entre el NIC inicial y el NIC a las doce semanas, que el grupo tratado con placebo. Por lo cual, se puede inferir que el grupo tratado con doxiciclina logró mejor resultados que el grupo tratado con placebo, pues, obtuvo en promedio 2.08 mm más de ganancia en nivel de inserción clínico.

	Grupos	N	Media	Desv. típ	Error típ de la media
Diferencia entre PS Inicial y PS a las 12 semanas	Grupo con LDD	164	4,54	1,888	0,147
	Grupo con Placebo	164	3,57	1,321	0,103
Diferencia entre NIC Inicial y NIC a las 12 semanas	Grupo con LDD	164	3,92	1,931	0,151
	Grupo con Placebo	164	1,84	1,371	0,107

**Tabla VI. Diferencia entre PS inicial y PS a las doce semanas, diferencia entre NIC inicial y NIC a las seis semanas, en grupo tratado con doxiciclina y grupo tratado con placebo.**

En la Tabla VII se aprecia el algoritmo de Naranjo por cada grupo, en los cuales no se presentaron las reacciones adversas descritas con el uso de la doxiciclina.

	GRUPO CON USO DE DOXICICLINA					GRUPO CON USO DE PLACEBO				
	RAM PRODUCIDA	SI	NO	SAB	PTJ	RAM PRODUCIDA	SI	NO	NS	PTJ
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre estareacción?	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
2. ¿Se produjo la RA después de administrar el fármaco sospechoso?	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
3. ¿Mejó la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
4. ¿Reapareció la RA tras readministración del fármaco?	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
6. ¿Reapareció la RA tras administrar placebo?	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-

**Tabla VII. Reacciones adversas medicamentosas registradas durante la ejecución del estudio según el algoritmo de Naranjo.**

## **DISCUSIÓN**

---

## DISCUSIÓN

En 1984, Badersten y colaboradores concluyeron que el desbridamiento mecánico no quirúrgico del saco periodontal podía, en la mayoría de los casos, producir una mejoría de la salud gingival, interrumpir la progresión de la enfermedad y, por consiguiente, reducir el riesgo de pérdida de dientes (Suvan, 2005).

El tratamiento de la enfermedad periodontal, está orientado al desbridamiento mecánico de la superficie del diente para eliminar las endotoxinas bacterianas y los elementos capaces de desencadenar una respuesta defensiva inmunoinflamatoria. (Suvan, 2005)

El tratamiento mecánico es un método eficiente para reducir la placa bacteriana organizada como biofilm y el cálculo de la superficie radicular subgingival, sin embargo, la mayoría de los estudios indican que ninguna técnica de instrumentación es totalmente efectiva en eliminar todas las bacterias y cálculo de la superficie dentaria (Adriaens, 2004). Al aumentar la profundidad del saco periodontal, el número de dientes con sus superficies subgingivales completamente libres de cálculo disminuyen (Caffesse, 1986), estando en relación directa el porcentaje de superficies radiculares tratadas con placa o cálculo residual, con la profundidad de sondaje al momento de la instrumentación.

Para valores de profundidad de sondaje de 3mm entre un 4 y un 43% de la superficie radicular permanecen con placa o cálculo después de la instrumentación. Con sondajes entre 4 a 6mm, este porcentaje fluctúa entre 15 a 38%, y en sacos de más de 6mm estos valores están en un rango de entre 19 y 66% (Caffesse, Sweeney y Smith, 1986).

Aunque las revisiones mencionan que se pueden esperar mejorías significativas de los parámetros clínicos con el tratamiento no quirúrgico de los sacos periodontales, los resultados presentados en los resúmenes narrativos y estadísticos radican en valores medios, que enmascaran la información detallada del paciente individual. En los estudios publicados, los intervalos de confianza a menudo son amplios, lo que produce incertidumbre con respecto a la magnitud del cambio, mas, esto es esperable, ya que, de acuerdo con los conocimientos actuales de la patogenia de la enfermedad, factores potenciales del paciente y del ambiente pueden influir en la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento periodontal, como el tabaquismo, diabetes mellitus, polimorfismos genéticos, etc. (Albandar, 2005).

Debido a los diversos factores existentes por parte del paciente y del ambiente, los cuales pueden intervenir en la progresión de la enfermedad periodontal, en este estudio la recolección de pacientes fue sumamente cautelosa, con el fin de evitar el sesgo de membrecía a la hora de evaluar la salud periodontal, se determinaron varios criterios de exclusión, entre ellos, sujetos con enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes, hipertensión y cardiopatías, uso de cualquier medicamento en forma continua o antibióticos 6 meses previo al inicio del estudio, pacientes

alérgicos a las tetraciclinas, fumadores, alcohólicos, embarazadas, excluyendo también aquellos pacientes que habían recibido tratamiento periodontal 9 meses previo al estudio.

De esta manera, dentro de los criterios de exclusión de esta investigación está considerado el hábito tabáquico, ya que Adriaens (2004), citando a Jin (2000), afirma que los cambios clínicos que ocurren como resultado del tratamiento periodontal no quirúrgico son significativamente menos favorables en fumadores. La magnitud y predictibilidad de las mejoras clínicas después del tratamiento periodontal son significativamente menores en los pacientes fumadores (Preber y Bergstrom, 1990, Ah et al. 1994, citados por Preshaw P., Hefti A. y Bradshaw M., 2005)

También se ha sugerido que hay factores dependientes del terapeuta que influyen en los tratamientos administrados y pueden afectar los resultados del desbridamiento mecánico. En este ensayo clínico los pacientes fueron examinados al inicio y al final por un solo clínico, el destartraje y pulido radicular realizado en todos los pacientes también fue ejecutado sólo por un clínico entrenado, lo cual excluye el sesgo interoperador que podría generarse en estudios en que distintos clínicos realizan los tratamientos periodontales, además las mediciones del examen periodontal fueron realizadas con sonda Florida, al inicio y al final, instrumento estandarizado que igualmente disminuye la posibilidad sesgos.

En pacientes periodontales, el tratamiento mecánico no quirúrgico de los sacos reduce la inflamación y la profundidad de sondaje, y aumenta el nivel de inserción clínica. La reducción de la inflamación periodontal, es evidenciada por una reducción de la tendencia al sangramiento, donde la disminución del sangramiento al sondaje tiene una tendencia a estabilizarse o incluso a mejorar levemente al aumentar el período postoperatorio previo al control.

El rango de reducción de sangramiento al sondaje es de 6–64% después del primer mes, 12–80% a los tres meses post tratamiento, 12–87% a los 6 meses y 37–87% a los 12 meses tras completar el tratamiento periodontal no quirúrgico ( Adriaens, 2004).

En las semanas que siguen a la instrumentación mecánica de las superficies radiculares y la instauración de un adecuado control de placa bacteriana, se observa una reducción en la profundidad de sondaje, la que es beneficiosa ya que resulta en un cambio medioambiental desfavorable para el establecimiento de los patógenos periodontales anaerobios, y facilita el acceso para la remoción de placa tanto por parte del paciente como del tratante.

La reducción en la profundidad de sondaje es el resultado tanto de la ganancia en el nivel de inserción clínica como de la recesión de los márgenes gingivales producida por la reducción de la inflamación del tejido (Huhes, 1978; Proye, 1982).

El tejido conectivo gingival inflamado, con un aumentado número de capilares y un infiltrado celular, es gradualmente reemplazado por un tejido más

rico en colágeno. Estos cambios se acompañan de una gradual retracción de los tejidos tanto hacia apical como hacia la superficie radicular. La interfase entre la superficie radicular y el que era el epitelio del saco, se transforma parcialmente en un epitelio de unión largo (Caton, 1979; Caton, 1980).

Tanto el epitelio de unión largo, como el incrementado número de fibras en el tejido conectivo gingival, contribuyen a la ganancia del nivel de inserción clínico, dada por una aumentada resistencia de los tejidos a la penetración de la sonda periodontal. Ante esto, la sonda, que penetra la base del saco de un sitio sin tratar, no logra alcanzar la base del epitelio de unión en un sitio tratado periodontalmente.

No obstante, pocos estudios han medido la estabilidad de la unión del epitelio de unión largo a la superficie radicular, no se ha encontrado diferencia en resistencia a la enfermedad entre la adhesión del epitelio de unión largo y una inserción verdadera de tejido conectivo (Beaumont et al., 1984; Magnusson et al., 1983).

La magnitud de la reducción de la profundidad de sondaje y la ganancia en el nivel de inserción clínica se relaciona con una mayor profundidad de bolsa antes del tratamiento, donde en bolsas poco profundas ( $\leq 3$  mm), el desbridamiento mecánico puede provocar pérdida de inserción. Por este motivo, es que en la mayoría de los estudios se hace una diferencia entre los cambios post tratamientos observados en sacos con una profundidad inicial de 1-3 mm (sacos poco profundos), 4-6 mm (sitios moderados) y 7 mm o más (sacos profundos).

En este estudio sólo se han evaluado los sitios con profundidad de sondaje mayor o igual a 6mm y con un NIC mayor o igual a 5mm, es decir, sitios que presenten periodontitis crónica severa, por lo cual no fue necesario hacer una categorización de las profundidades de sondaje, puesto que el estudio está enfocado exclusivamente en pacientes con periodontitis crónica severa.

Además, según Adriaens (2004) la mayoría de los estudios en la literatura han reportado que los cambios clínicos observados ocurren en sitios sin compromiso de furca. En el caso de furcas, es mucho más difícil instrumentar a cielo cerrado, dadas las condiciones anatómicas y de acceso que éstas imponen (Caffesse, Sweeney y Smith, 1986).

En el estudio realizado por Adriaens (2004), se evaluaron los cambios clínicos en los sitios sondeados molares y no molares, basados en una serie de estudios entre el año 1979 y 2002, otorgando una gran diferencia entre los resultados según si eran molares o no, por ejemplo, en dientes no molares con una profundidad de sondaje inicial entre 4 y 6mm se logró una disminución de 1.29mm promedio en la PS, acompañado de una ganancia de inserción clínica de 0.55mm promedio, en cambio en dientes molares, con la misma profundidad de sondaje inicial se logró una disminución variable entre 0.00mm y 1.02mm en PS, y una ganancia entre 0.8mm y 0.28mm de nivel de inserción clínica. Asimismo, los dientes no molares que presentaban profundidad de sondaje mayor o igual a 7 obtuvieron una disminución promedio de 2.16mm en la PS, y una ganancia

aproximada de 1.19mm de inserción clínica, pero los dientes molares con la misma profundidad de sondaje inicial mostraron una reducción en la PS aproximada entre 0.00mm y 1.52 mm, y una ganancia de nivel de inserción clínica entre 0.50mm y 0.84mm (Adriaens, 2004). Lo cual marca una tendencia en los estudios realizados anteriormente, los molares están propensos a obtener resultados menores que los dientes no molares, o incluso nulos, ya sea esto por su anatomía radicular, posición en la arcada, accesibilidad, etc.

En este estudio se pudo observar que en los sitios evaluados hubo grandes cambios en cuanto a los parámetros clínicos de PS y NIC, sin embargo, hubo sitios en que no se produjo ningún cambio, lo cual se podría explicar porque existen sitios en que es más dificultoso instrumentar y realizar un buen pulido radicular debido a factores anatómicos y limitaciones como en el caso de lesiones de furca.

Existe bastante evidencia que respalda el uso de doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas, como elemento coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis, otorgando un beneficio extra al tratamiento no quirúrgico de ésta. (Walker, C., Preshaw, P., Novak, J., Hefti, A., Bradshaw, M. y Powala, C., 2005). Esto se produce probablemente porque el uso de doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas en conjunto con la terapia SRP disminuye significativamente los niveles de MMP-8 en el fluido crevicular, también se ha descrito la disminución en los niveles de MMP-9 y un aumento en los niveles de IL-6 y TIMP-1 (CHOI, D. y cols. 2004), modulando de esta manera la respuesta inmunoinflamatoria del hospedero, reduciendo el proceso de destrucción de la inserción del ligamento periodontal y la reabsorción ósea.

En el año 2000, McLeodj publicó un estudio en el cual presentó guías de tratamiento y recomendaciones para la terapia periodontal basado en la revisión de la literatura, entre ellas destaca el uso de Doxiciclina en bajas dosis (20 mg). Atribuyendo su eficacia a su potencial para bloquear la liberación de metaloproteinasas de la matriz del hospedero, sin tener efectos antimicrobianos en esas dosis. (McLeodj, 2000)

Se han realizado diversos estudios con la finalidad de definir el tiempo real en el cual se debe hacer una reevaluación en el tratamiento periodontal, posterior a la fase higiénica. Los resultados han sido variados, pero en esta investigación hemos resuelto que 12 semanas es un tiempo prudente para realizar una reevaluación, teniendo como base un fuerte componente empírico basado en las investigaciones efectuadas.

En un estudio realizado por Morrison y colaboradores se examinaron 90 pacientes, en los cuales se determinaron 4 parámetros: índice gingival, cálculo, profundidad de sondaje (PS) y nivel de inserción clínica (NIC). Fueron tratados con terapia periodontal convencional: destartraje, pulido radicular e índice de higiene oral. Después de la fase higiénica del tratamiento periodontal los pacientes fueron reevaluados a las 4 semanas, sólo un clínico realizó la medición inicial y final, obteniendo como resultado una disminución significativa de los sacos periodontales con PS >4mm, el mayor incremento en los niveles de inserción fue obtenido en los sitios con PS mayor o igual a 7mm, el NIC también

aumentó significativamente. “La reducción en la profundidad de los sacos periodontales y la mejora en los niveles de inserción fueron relacionados con los niveles iniciales de severidad. La reducción de los sacos periodontales fue en parte, debido a la mejora en los niveles de inserción”, “la severidad clínica de la periodontitis se reduce significativamente al mes siguiente de la fase higiénica de la terapia periodontal” (Morrison, Ramfjord y Hill, 1980).

Segelnick y Weinberg realizaron una publicación en la cual hicieron una revisión de la literatura, entre ellos, el estudio citado anteriormente de Morrison y colaboradores, para definir el mejor intervalo de tiempo para efectuar la reevaluación en la terapia periodontal. Concluyendo finalmente en que después del destarraje y pulido radicular, la reparación del tejido conectivo se produce entre 4 a 8 semanas, por lo cual es un período ideal y suficiente para realizar la reevaluación periodontal. . “Pattison y Pattison indicaron que la reevaluación de la respuesta de los tejidos debe ser realizada a las 2 ó 4 semanas posterior al tratamiento o más. El informe de consenso de la American Academy of Periodontology World Workshop concierta que el intervalo adecuado para evaluar la respuesta inicial a la terapia periodontal es entre 4 y 6 semanas”. (Segelnick y Weinberg, 2006).

Entre otras conclusiones obtenidas por el estudio anterior se enfatiza que la reevaluación clínica no debe realizarse antes de las dos semanas después del tratamiento, ya que en ese período no se ha producido el restablecimiento de la inserción epitelial, “Waerhaug demostró que, a pesar de que el restablecimiento del epitelio de unión se completara a las dos semanas, el tejido de granulación aún está inmaduro y no ha sido sustituido por fibras colágenas. Biagini y colaboradores trabajaron con pacientes con enfermedad periodontal avanzada y concluyó que las fibras colágenas se establecían entre 30 días (4 semanas) y 60 días (8 semanas)” (Segelnick y Weinberg, 2006).

En el estudio publicado por McLeodj el año 2000, nombrado anteriormente, se indica que el mejor momento para realizar la reevaluación es entre 6 a 8 semanas después de haber efectuado el pulido radicular, ya que este sería el período necesario para que los tejidos periodontales sanen adecuadamente. (McLeodj, 2000)

Según Adriaens (2004), no debería realizarse la evaluación de los cambios clínicos que ocurren en los tejidos periodontales tras el tratamiento no quirúrgico antes de cuatro semanas de finalizado éste (Caton, 1982; Dahle'n, 1992; Kaldahl, 1988), ya que los estudios que han registrado cambios en los diferentes parámetros clínicos, han demostrado que las principales variaciones ocurren durante el lapso entre el primer y el tercer mes transcurrido luego de la finalización del tratamiento (Badersten et al., 1981; Badersten et al., 1984; Cercek et al., 1983; Cugini et al., 2000), no obstante, hasta los doce meses puede verificarse alguna maduración y curación de los tejidos periodontales lo que se evidencia en algunas mejorías menores en los parámetros clínicos. Es por todo lo anteriormente considerado, que se realizaron las mediciones a los tres meses de efectuada la terapia mecánica, para tener un margen de seguridad en cuanto a la cicatrización completa y estabilización del tejido. Sumado a que sería el término del uso del fármaco.

Greenstein, el año 2000, realizó un estudio en base a una revisión de casos clínicos controlados en el que se evaluó la eficacia de diversos métodos de tratamiento periodontal. Dentro del contenido se habla de efectuar una reevaluación periodontal entre 4 y 6 semanas después de haber realizado el pulido radicular. “En general, los clínicos deben evaluar el estado periodontal entre cuatro a seis semanas después de haber realizado el pulido radicular. Por lo general, la recesión de la encía marginal es seguida de un aumento en el nivel de inserción. A las seis semanas la mayor parte de la recuperación ya se ha producido” (Greenstein, 2000).

Los resultados en el presente estudio, ensayo clínico controlado, aleatorizado, con doble ciego, mostraron que el uso de Doxiciclina en bajas dosis (20 mg cada 24 hrs.) como tratamiento coadyuvante a la terapia periodontal de SRP e instrucción de higiene en pacientes con Periodontitis crónica severa puede ayudar a reducir las medidas de PS en sacos periodontales con una profundidad  $\geq 6$ mm, y aumentar las ganancias para el NIC, debido a la capacidad de la Doxiciclina en dosis sub-clínicas para inhibir la actividad de las colagenasas, modulando así, la respuesta del hospedero. Estas mediciones fueron realizadas a la 12<sup>o</sup> semana después de realizado el tratamiento, se midió la PS y el NIC, logrando una mejora superior de ambos parámetros en el grupo que recibió tratamiento de SRP combinado con 20mg de Doxiciclina cada 24/hrs. e instrucción de higiene, comparado con el grupo control, el cual recibió sólo SRP e instrucción de higiene.

En general, los cambios observados en los parámetros medidos de PS y NIC, se deben a la retracción hacia apical de los tejidos gingivales marginales producida por la reducción de la inflamación del margen gingival posterior al destartraje y pulido radicular, además del progreso en la calidad de higiene oral, siendo un plus el uso de Doxiciclina en dosis sub-clínicas, consiguiendo una mayor reducción en la profundidad de sondaje que el tratamiento periodontal convencional.

En el estudio de Greenstein, 2000, se indica que en algunos ensayos clínicos controlados, al comparar el pulido radicular solo y la administración local de fármacos en conjunto con el pulido radicular, la administración local puede ayudar a reducir la profundidad de sondaje en promedio un milímetro más que con el tratamiento periodontal por si solo (Greenstein G., 2000).

En este trabajo, los cambios fueron observados y medidos a las 12 semanas después de haber realizado el tratamiento periodontal en conjunto con dosis sub-clínicas de Doxiciclina. Las investigaciones que han usado Doxiciclina como coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis recomiendan reevaluaciones del estado periodontal a los 3, 6 y 9 meses para evidenciar la acción de la Doxiciclina, empero, no hay consenso que avale un período determinado para ejecutar la evaluación periodontal y acreditar los efectos del fármaco en estudio.

Los resultados observados se pueden contrastar con el estudio publicado por Golub y colaboradores el año 2001, donde la terapia periodontal en base a

destartraje y pulido radicular, en combinación con el régimen de 20mg de Doxiciclina cada 12 hrs durante 4 semanas, es insuficiente para producir beneficios a largo plazo en cuanto a recuperación en el nivel de inserción clínico, a pesar de haber demostrado una evidente reducción de la actividad de las colagenasas en el fluido crevicular. (Golub, et al., 2001).

No se detectaron reacciones adversas medicamentosas a la Doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas al inicio, durante ni al término del tratamiento, el médico a cargo realizó un examen periódico a cada paciente, valorando la presión arterial y aparición de RAMs, no se presentó ningún tipo de complicación frente al uso del fármaco. Esto concuerda con algunos estudios realizados en base al uso de doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas.

Needleman y colaboradores (2007) efectuaron un estudio haciendo uso de doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas en 16 pacientes y no registraron ningún efecto adverso relacionado con el medicamento. (Needleman et al., 2007). En el estudio realizado por Gürkan y colaboradores (2008), en el que se evaluó el efecto de dosis anti-microbianas de doxiciclina como coadyuvante al tratamiento periodontal tampoco se presentaron efectos adversos frente al uso de doxiciclina. (Gürkan, Emingil, Cınarcık, Berdeli, 2008).

En el presente estudio los resultados obtenidos a la 12° semana en cuanto a los parámetros clínicos de PS y NIC, mostraron en el grupo tratado con doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas un 11.3% más de disminución en la profundidad de sondaje y un 25.8% más en ganancia de inserción clínica con respecto al grupo tratado con placebo. Concluyendo que en ambos parámetros clínicos los mejores resultados fueron obtenidos por el grupo tratado con doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas

Las fortalezas que presenta este estudio son las siguientes:

- Recolección de pacientes sin antecedentes de enfermedad sistémica, sin ningún factor de riesgo o factor condicionante que pueda intervenir en la progresión de la enfermedad periodontal, por lo tanto, todos los pacientes iniciaron el estudio en igualdad de condiciones, sin factores que pudieran generar sesgo de membrecía a la hora de evaluar la salud periodontal.
- Las mediciones del examen periodontal al inicio y al final, fueron realizadas con un instrumento estandarizado, la sonda Florida, disminuyendo la posibilidad de sesgos intra e interoperator.
- El ensayo clínico fue un estudio doble ciego, por parte del paciente y el examinador, evitando de esta manera los sesgos de procedimiento y de adaptación.

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue la cantidad escasa en el número de pacientes seleccionados, ya que para lograr resultados fehacientes debíamos contar con al menos 44 pacientes que cumplieran con todos los

criterios de inclusión, lo que fue extremadamente difícil, debido a que generalmente los pacientes que presentan periodontitis crónica de severidad avanzada presentan problemas de base sistémicos y otros factores de riesgo que han contribuido con la progresión de la enfermedad periodontal, por lo cual, la mayoría de los pacientes examinados no pudieron ser incluidos en el estudio porque sus antecedentes sistémicos conformaban un criterio de exclusión para la investigación. Sin embargo, se lograron recolectar un total de 35 pacientes. Por otra parte, según Wilson (1998), los programas realizados dentro de recintos universitarios tienen una tasa de *drop out* de entre un 11 y un 45%. En el caso de este estudio hubo sólo una retirada (Wilson, 1998). El *drop out* considerado fue de un 22%, esto se tomó de investigaciones previas (Needleman, 1993; Gürkan et al. 1996). Por lo que el número de pacientes con los que se trabajó correspondería al calculado para el tamaño muestral, y por ello no se afectaría la validez del estudio.

Otra de las limitaciones del estudio es la técnica de higiene oral aplicada por los pacientes, ya que si bien, a todos los pacientes se les educó con la misma instrucción de higiene, ocupando el mismo método e instrumentos, es imposible cautelar que los sujetos sigan a cabalidad las instrucciones proporcionadas, generalmente siempre habrán personas que seguirán los procedimientos con mayor prolijidad que otros. La *Compliance* se define como la proporción en que el comportamiento del paciente refleja que cumple con las indicaciones recibidas por el clínico en relación a su salud (Berndsen et al., 1993). Según Wilson (1998) aún en los estudios más optimistas la tasa de *compliance* con las indicaciones de cepillado sugerido por el clínico es inferior al 50%, habiendo estudios con tasas mucho menores. En los estudios que consideran higiene interproximal la tasa es todavía menor. Es importante considerar que no hay correlación significativa entre la *compliance* del paciente y variables sociodemográficas como edad, sexo y status familiar (Kühner y Raetzke, 1989). En este estudio se verificó en cada sesión de control la técnica de higiene, se corrigió y se verificó el estado higiénico de los sitios tratados.

Los resultados obtenidos en este estudio son favorables, el uso de dosis sub-antimicrobianas de Doxiciclina como coadyuvante a la terapia periodontal convencional podría ser beneficioso al ser usado en un período de 12 semanas en pacientes con periodontitis crónica severa, sin embargo, no se ha podido definir durante cuánto tiempo se debe administrar el medicamento ni en qué momento de ese período la Doxiciclina logra su mayor efectividad, tampoco se sabe fehacientemente si su uso mantendría los efectos a largo plazo. (Golub et al., 2001).

Es por esto que recomendamos el uso de Doxiciclina en dosis sub-antimicrobianas como coadyuvante al tratamiento periodontal convencional en casos específicos, con diagnóstico de periodontitis crónica severa, en ciertos pacientes en los cuales se dificulte la obtención de éxito con la terapia convencional, en sujetos que presenten enfermedades sistémicas que impidan un buen curso del tratamiento, pacientes fumadores en exceso, etc., en estos casos la LDD se podría considerar parte del plan de tratamiento.

Se requieren más estudios que respalden el uso de Doxíciclina en dosis sub-antimicrobianas como coadyuvante para la terapia periodontal, con el objetivo de lograr determinar el número de dosis, en qué momento y el período exacto en que se debe usar el medicamento para que sea altamente efectivo y capaz de mantener un efecto a largo plazo. Además es importante realizar más investigaciones para valorar el costo – beneficio del uso de este medicamento en conjunto con la terapia periodontal convencional.

## **CONCLUSIONES**

---

## CONCLUSIONES

El porcentaje de reducción de la profundidad de sondaje en sitios con PS  $\geq 6$  mm y NIC  $\geq 5$  mm., en el grupo de pacientes tratados con terapia periodontal convencional y dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina fue de 55.2%, en el grupo de pacientes tratados con terapia periodontal convencional y en el grupo tratado con placebo fue de 43.9%.

El porcentaje de ganancia en el nivel de inserción clínica fue de 47.5% para el grupo caso y de 21.7% para el grupo control.

El porcentaje de mejoras en ambos parámetros clínicos periodontales fue mejor en el grupo caso que en el grupo control, logrando el grupo caso un 11.3% de mejora en PS más que en el grupo control, y un 25.8% de NIC más que el grupo control. Al comparar las medias de mejora de ambos parámetros en los grupos, la prueba t de Student observó diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo caso.

No se detectaron reacciones adversas medicamentosas en los grupos de estudio, con lo cual se valida su uso de forma segura por parte de pacientes sanos, sin antecedentes de enfermedad sistémica.

A través de este ensayo clínico podemos sugerir el uso de LDD como una herramienta coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis crónica severa, en términos de mejorar los parámetros clínicos de profundidad de sondaje y nivel de inserción.

## **RESUMEN**

---

## RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar eficacia post tratamiento, de la administración de dosis sub-antimicrobiana de doxiciclina (LDD) en pacientes con periodontitis crónica severa, en términos de disminuir la profundidad al sondaje (PS) y mejora del nivel de inserción clínica (CAL), validar uso de LDD como coadyuvante en la terapia periodontal y estimar la efectividad clínica del fármaco.

**Materiales y Método:** Ensayo clínico controlado aleatorizado con doble ciego. Se evaluaron dos terapias periodontales, una tradicional consistente en destartraje, pulido radicular e instrucción de higiene sumado al consumo de un Placebo pasivo, y otra con el mismo tratamiento conservador, sumado a la administración de 20 mg/día de Doxiciclina, durante 12 semanas. Se seleccionaron 35 pacientes adultos con periodontitis crónica severa, los que debían tener al menos 4 dientes en boca que presentaran al menos 2 sitios con profundidad de sondaje  $\geq 6$ mm, excluyendo a aquellos con enfermedades sistémicas, uso de medicamentos en forma continua o antibióticos 6 meses previo al inicio del estudio, alérgicos a tetraciclinas y aquellos que hayan recibido tratamiento periodontal 9 meses previo al estudio.

**Resultados:** El porcentaje de mejoras en ambos parámetros clínicos fue mejor en el grupo caso que en el grupo control. El grupo caso consiguió una reducción en la PS 11.3% mayor que en el grupo control y un aumento del NIC 25.8% mejor.

**Conclusión:** El uso de LDD como coadyuvante a la terapia periodontal convencional en pacientes con periodontitis crónica severa produce mejores resultados comparado con la terapia periodontal convencional, resultando en un beneficio clínico para estos pacientes.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adriaens P. & Adriaens L. (2004): Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol 2000*, Vol. 36, 121–145.

Albandar JM. (2005): Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*, 49 (3): 517-532.

Badersten A., Nilvéus R., Egelberg J. (1981): Effect of non-surgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, 8: 57–72.

Badersten, A., Nilveus, R., Egelberg, J. (1984): Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.*, 11:1: 63-76.

Badersten, A., Nilvéus, R., Egelberg, J. (1985): Effect of non-surgical periodontal therapy. VI. Localization of sites with probing attachment loss. *J Clin Periodontol.*, 12:5:351-359.

Bartold, PM., Wlsh, LJ., Narayanan, AS. (2000): Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000*, 24: 28–55.

Bartold, PM., Narayanan, AS. (2006): Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontol 2000*, 40:29-49

Beaumont, RH., O'Leary, TJ., Kafrawy, AH. (1984): Relative resistance of long junctional epithelial adhesions and connective tissue attachments to plaque-induced inflammation. *J Periodontol*, 55:4:213-23.

Berndsen M, Eijkman MA, Hoogstraten J. (1993): Compliance perceived by Dutch periodontists and hygienists. *J Clin Periodontol*, 20(9):668-72.

Birkedal-Hansen, H. (1993): Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol*, 64: 474–484.

Birkedal-Hansen, H. (1993): Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodont Res*, 28: 500-510,

Caffesse, RG., Sweeney, PL., Smith, BA. (1986): Scaling and root planing with and without periodontal flap surgery. *J Clin Periodontol*, 13: 205–210.

Caton, J., Nyman, S., Zander, H. (1980): Histometric evaluation of periodontal surgery. II. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *J Clin Periodontol.*, 7:3:224-231.

Caton, J., Proye, M., Polson, A. (1982): Maintenance of healed periodontal pockets after a single episode of root planing. *J Periodontol*, 53:7:420-424.

Caton, JG., Zander, HA. (1979): The attachment between tooth and gingival tissues after periodic root planing and soft tissue curettage. *J Periodontol*, 50:9: 462-466.

Cercek JF., Kiger RD., Garrett S., Egelberg J. (1983): Relative effects of plaque control and instrumentation on the clinical parameters of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 10: 46–56

Chol, D., Moon, I., Choi, B., Paik, J., Kimy. Y., Chol, S., Kim, C. (2004) Effects of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy on crevicular fluid MMP-8, and gingival tissue MMP-9, TIMP-1 and IL-6 levels in chronic periodontitis. *J Periodontal Res*, vol. 39:1:20-26

Claffey N., Polizois I., Ziaka P. (2004): An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol 2000*, Vol. 36, 35–44.

Cugini MA., Haffajee AD., Smith C., Kent RL., Socransky SS. (2000): The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. 12-month results. *J Clin Periodontol*, 27: 30–36.

Dahle´n G., Lindhe J., Sato K., Hanamura H., Okamoto H. (1992): The effect of supragingival plaque control on the composition of the subgingival flora in periodontal pockets. *J Clin Periodontol*, 19: 802–809.

Domeij, H., Mod er, T. y Yucel-Lindberg, T. (2004): Matrix Metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production in human gingival fibroblasts: the role of protein Kinase C. *J. Periodont Res*, 39: 308-314.

Eickholz, P., Kim, T., B rklin, T., Schacher, B, Renggli, H., Schaecken, M., Holle, R., Kübler, A., Ratka-Kr ger, P. (2002): Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double blind randomized controlled multicenter study.(I). Study design and clinical results. *J Clin Periodontol*, 29: 108 –117.

Florida Probe Corporation – (1996-2009): Florida Probe System. <http://www.floridaprobe.com>

Golub, L., McNamara, T., Ryan, M., Kohut, B., Blieden, T., Payonk, G., Sipos, T. y Baron, H. (2001): Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J Clin Periodontol*, 28: 146–156.

Golub, L., Ramamurthy, T., McNamara, T., Gomez, B., Wolff, M., Casino, A., Kapoor A., Zambon, J., Ciancio, S., Scgneir, M. y Perry H. (1984): Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity; A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J. Periodontal Res*, 19: 651-655.

Golub, L., Sorsa, T., Lee, H-M., Ciancio, S., Sorbi, D., Ramamurthy, N., Gruber, B., Salo, T. y Konttinen Y. (1995): Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)- type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol*, 22: 100 – 109.

Golub, L., Wolff, M., Lee, H., McNamara, T., Ramamurthy, N., Zambon, J. y Ciancio, S. (1985): Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mamalian sources. *J. Periodont Res*, 20: 12-13.

Gurkan, A., Emingil, G., Cınarcık, S. (2008): Post-treatment effects of subantimicrobial dose doxycycline on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor-b1 in severe, generalized chronic periodontitis. *Int J Dent Hygiene*, 6: 84–92.

Harper y Robinson (1987): Correlation of histometric, microbial, and clinical indicators of periodontal disease status before and after root planing. *J Clin Periodontol*. 4:190-6.

Herrera, D., Alonso, B., Leo, R., Rolda, S. y Sanz, M. (2008): Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol*, 35: 8: 45 - 66.

Hughes, TP., Caffesse, RG. (1978): Gingival changes following scaling, root planning and oral hygiene. A biometric evaluation. *J Periodontol*, 49: 5:245-252.

Jin L., Wong KY., Leung WK., Corbet EF. (2000): Comparison of treatment response patterns following scaling and root planing in smokers and non-smokers with untreated adult periodontitis. *J Clin Dent*, 11: 35–41.

Jorgensen, M., Safarian, A., Daneshmand, N., Keim, R. y Slots, J. (2004): Initial antimicrobial effect of controlled-release doxycycline in subgingival sites. *J Periodont Res*, 39: 315–319.

Kaldahl WB., Kalkwarf KL., Patil KD., Dyer JK., Bates RE. (1988): Evaluation of four modalities of periodontal therapy. Mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *J Periodontol*, 59: 783–793.

Kühner, MK., Raetzke PB. (1989): The effect of health beliefs on the compliance of periodontal patients with oral hygiene instructions. *J Periodontol*, 60(1):51-6.

Laporte JR. (1993): *Principios básicos de investigación clínica*. Madrid: Ergon. Ed.2. Pag 92.

Llambe´s, F., Silvestre, F-J., Hernández-Mijares, A., Guiha, R. y Caffesse, R. (2005): Effect of nonsurgical periodontal treatment with or without doxycycline on the periodontium of type 1 diabetic patients. *J Clin Periodontol*, 32: 915 - 920.

Lopez, N., Socransky, S., Da Silva, I., Japlit M. y Haffajee, A. (2006): Cambios microbiológicos asociados con cuatro diferentes terapias periodontales para el tratamiento de la periodontitis crónica. *J Clin Periodontol*, 33: 648–660.

- Magnusson, I., Runstad, L., Nyman, S., Lindhe, J. (1983): A long junctional epithelium--a locus minoris resistentiae in plaque infection? *J Clin Periodontol*, 10:3: 333-340.
- Manakil, JF., Sugerman, PB., Li, H., Seymour, GJ., Bartold, PM. (2001): Cell-surface proteoglycan expression by lymphocytes from peripheral blood and gingiva in health and periodontal disease. *J Dent Res*, 80: 1704–1710.
- McLeod D. (2000): Nonsurgical periodontal therapy in 2000: A literature review. *Am Dent Assoc*, 131: 483- 491.
- Mc Guire, MK. (2008): Should Our Focus on Inflammation change the Way We Practice? *J Periodontol*, 18 Jun :216-2020.
- Meikle, MC., Hembry, RM., Holley, J., Horton, C., McFarlane CG., Reynolds, JJ. (1994): Immunolocalization of matrix metalloproteinases and TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases) in human gingival tissues from periodontitis patients. *J Periodont Res*, 29:118-126.
- Metzger, Z., Belkin, D., Kariv, N., Dotan, M. y Kfir, A. (2007): Low-dose doxycycline inhibits bone resorption associated with apical periodontitis. *Int Endod J.*, 41: 303–309.
- Mohammad, A., Preshaw, P., Bradshaw, M., Hefti, A., Powala, C. y Romanowicz, M. (2005): Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in the management of institutionalised geriatric patients with chronic periodontitis. *Gerodontology*, 22: 37–43
- Morrison E., Ramfjord S. y Hill R (1980): Short-term effects of initial nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). *J Clin Periodontol*, 7: 199-211.
- Nagase, H. (1997): Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem*, 378: 151-160
- Narayanan, AS., Clagett, JA., Page, RC. (1985): Effect of inflammation on the distribution of collagen types, I, III, IV, and V and type I trimer and fibronectin in human gingivae. *J Dent Res*, 64: 1111–1116.
- Needleman, I., Suvan, J., Gilthorpe, M., Tucker, R., St George, G., Giannobile, W., Tonetti, M., Jarvis, M. (2007): A randomized controlled trial of low-dose doxycycline for periodontitis in smokers. *J Clin Periodontol*, 34: 325 - 333.
- Nip, LH., Uitto, V-J., Golub, LM. (1993): Inhibition of epithelial cell matrix metalloproteinases by tetracyclines. *J Periodont Res*, 28: 379-385.
- Nunn, ME. (2003): Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontol 2000*, 32:11-23.
- Paquette, DW., Williams, RC. (2000): Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 24: 239–352.

Pascale, D., Gordon, J., Lamster, I., Mann, P., Seiger, M., Arndt, W. (1986): Concentration of doxycycline in human gingival fluid. *J Clin Periodontol*, 13: 641-844.

Payne, WA., Page, RC., Olgivie, AL., Hall, WB. (1975): Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res*, 10: 51-64.

Pita Fernández, S. (1959) *Epidemiología. Conceptos básicos*. Madrid. p. 25-47.

Preshaw, P., Hefti, A., Bradshaw, M. (2005): Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 32: 610-616.

Proye, M., Caton, J., Polson, A. (1982): Initial healing of periodontal pockets after a single episode of root planing monitored by controlled probing forces. *J Periodontol*, 53:5:296-301.

Reynolds, MC., Meikle, P. (1997): Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol 2000*,14: 144-157.

Rioboo Crespo, M., Bascones, A. (2005): Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. *Av Periodon Implantol*, 17: 2: 69-77.)

Segelnick S. y Weinberg M., (2006): Reevaluation of initial therapy: When is the appropriate time?. *J Periodontol*, 77:1598-1601.

Southerland, JH., Taylor, GW., Moss, K., Beck, JD., Offenbacher, S. (2006): Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes and coronary artery disease. *Periodontol 2000*, 40.

Stepnick, RJ., Nakata, TM., Zipkin, I. (1975): The effects of age and fluoride exposure on fluoride, citrate and carbonate content of human cementum. *J Periodontol*, 46: 45-50.

Suvan, JE. (2005): Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. *Periodontol 2000*, 37:48-71

Tüter, G., Kurtis, B., Serdar, M., Aykan, T., Okyay, K., Yu'cel, A., Toyman, U., Pinar, S., Cemri, C., Mengel, A., Walker, S. y Golub L. (2007): Effects of scaling and root planing and subantimicrobial dose doxycycline on oral and systemic biomarkers of disease in patients with both chronic periodontitis and coronary artery disease. *J Clin Periodontol*, 34: 673 -681.

Uitto, VJ., Overall, CM., McCulloch, C. (2003): Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*, 31: 77-104.

Van Winkelhoff, A. and Winkel, E. (2009): Antibiotics in Periodontics: Right or Wrong?. *J Periodontol*, 80: 10: 1555- 1558.

Walker, C., Preshaw, P., Novak, J., Hefti, A., Bradshaw y M Powala, C. (2005): Long-term treatment with sub-antimicrobial dose doxycycline has no antibacterial effect on intestinal flora. *J Clin Periodontol*, 32: 1163–1169.

Westfelt, E., Rylander, H., Dahlén, G., Lindhe, J. (1998): The effect of supragingival plaque control on the progression of advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 25: 7:536-41.

Wilson, TG. Jr. (1998): How patient compliance to suggested oral hygiene and maintenance affect periodontal therapy. *Dent Clin North Am*, 42(2):389-403.

Yamada, H., Nishimura, F., Naruishi, K., Chou, HH., Takashiba, S., Albright, GM., Nares, S., Lacopino, AM., Murayama, Y. (2000): Phenytoin and cyclosporin A suppress the expression of MMP-1, TIMP-1, and cathepsin L, but not cathepsin B in cultured gingival fibroblasts. *J Periodontol*, 71: 955– 960.

## **ANEXO 1 : CONSENTIMIENTO INFORMADO**

El presente estudio busca evaluar el uso de un antibiótico, de la familia de las tetraciclinas, llamado doxiciclina, en dosis sub-antimicrobianas de 20 mg. diarios durante 3 meses. El uso de este medicamento en las dosis mencionadas se encuentra aprobado por la FDA (food and drugs administration). Hemos conseguido para efectos de este estudio el auspicio de los laboratorios RECALCINE, con la presentación comercial de este fármaco bajo el nombre de Dentarec®.

El objetivo del uso de este antibiótico es lograr mejores resultados en el tratamiento de la enfermedad periodontal que usted presenta, sirviendo como ayuda a la terapia convencional que se le realizará. El uso de este antibiótico se ha evaluado en diferentes ensayos clínicos en todo el mundo, pero los estudios en cuanto a la eficacia aún no han sido concluyentes al respecto, por ello buscamos llegar a un mejor resultado.

La doxiciclina puede presentar diferentes reacciones adversas a dosis normales (100-200 mg diarios), pero la terapia que usted recibirá será en dosis muy inferiores, que no tiene actividad anti microbiana, por lo cual las reacciones adversas son mínimas (podría sentir malestar estomacal), y tampoco causará resistencia bacteriana, o cambios en la flora natural de su organismo. En cambio posee un efecto muy positivo, que es inhibir ciertas enzimas responsables de la destrucción de los tejidos que soportan al diente (hueso, encía y ligamento periodontal), con lo cual se consigue frenar el progreso de la enfermedad, y mejora en los parámetros clínicos.

El uso de este antibiótico, le otorga a usted el beneficio de ser un tratamiento más eficaz, soportado por la evidencia científica disponible a la fecha, para poder resolver o limitar el daño sufrido por sus tejidos a través de los años.

La participación en este estudio es de cupos limitados, serán seleccionados pacientes específicos sin enfermedades sistémicas, ni con medicamentos que puedan causar problemas con el uso de la doxiciclina. Se debe señalar que usted es libre de dejar de participar en cualquier fase del estudio. Por ello solicitamos el compromiso de usted como participante, de seguir en todas las fases del tratamiento, ya que así no sólo podremos llegar a resultados significativos, sino que también, así podremos realizar un seguimiento, que nos permita mantenerlo sano y evitar que la enfermedad pueda volver a aparecer, como sucede con los pacientes que no siguen las citaciones de control o no siguen las instrucciones de higiene. Usted como paciente tendrá el derecho de conocer los resultados cuando esté terminado el estudio.

Usted dispondrá la información de contacto de los investigadores, tanto del director de la investigación, como de los clínicos tratantes, y de los patrocinantes. Cabe destacar que sus resultados son totalmente confidenciales, y que el estudio fue aprobado por el comité de ética de la FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO.

Los sujetos invitados a participar son pacientes que acuden al servicio de PERIODONCIA, de la FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE

VALPARAÍSO, con el diagnóstico de Periodontitis crónica severa generalizada. No deben tener enfermedades sistémicas conocidas, ni consumir otros fármacos o drogas.

Su participación en el estudio constará de 3 fases; la primera corresponde al diagnóstico y ficha clínica, en la cual le realizaremos mediciones respecto a cuanta encía ha perdido, sangramiento de ésta y la profundidad de los espacios que ha dejado la enfermedad entre el diente y la encía (una sesión). La segunda fase corresponde al tratamiento, en la cual le realizaremos el debridaje mecánico de los depósitos duros y bacterianos que se encuentran adheridos a sus dientes (tres sesiones). Y la tercera fase corresponde al consumo del fármaco y mediciones de la mejoría 1-3 y 6 meses posteriores al inicio del consumo de la doxiciclina. Lo que permitirá conocer la eficacia del fármaco y detener la recidiva de la enfermedad, si sucediera.

Los riesgos asociados a la doxiciclina son muy poco frecuentes, como malestar gastrointestinal, fotosensibilidad, vómitos, dolor de cabeza, náuseas, rash cutáneo, hipersensibilidad dental al calor o que sea alérgico no conocido a las tetraciclinas, pero como usaremos dosis sub-antimicrobianas, se espera que las reacciones adversas sean mínimas.

Contamos para este estudio con la colaboración de un equipo médico compuesto por el Doctor Jaime Antonio Vasquez Yañez, médico-cirujano, y por el señor Carlos Gabriel Romero Cerda, Interno de medicina, Universidad de Valparaíso. Se realizará examen médico al inicio, durante y al término del tratamiento. Si se presentase algún problema a causa comprobada de la aplicación del tratamiento de dosis sub antimicrobianas de doxiciclina, el equipo médico se encargará del diagnóstico y tratamiento, si resultase algún costo a causa de la aplicación del fármaco, el equipo de investigación asumirá dichos costos (previa confirmación de causa por el equipo médico, y siempre y cuando usted cumpla con el protocolo, citas e instrucciones). Los pacientes dispondrán de información de contacto y horario de atención médica para reportar cualquier dificultad que se presente.

Los costos que cubrirá el estudio serán de \$170.000.- aproximadamente (fármacos y radiografías), los cuales serán gratuitos por su participación. Los costos que como paciente debe asumir serán los del tratamiento presupuestado.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_, RUT:  
\_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ “He sido invitada(o) a participar en el ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO, QUE EVALÚA EL USO DE DOXICICLINA EN DOSIS SUBTERAPEUTICA EN PACIENTES CON PERIODONTITIS CRÓNICA SEVERA

Entiendo que mi participación consistirá en ASISTIR A TODAS LAS SESIONES DE CITACIÓN, SEGUIR LAS INSTRUCCIONES ENTREGADAS POR LOS CLÍNICOS Y CONSUMIR EL FÁRMACO QUE ME ENTREGARÁN SIN COSTO, DURANTE LOS 3 MESES QUE DURA LA TERAPIA. He leído (o se me ha leído) la información del documento de consentimiento. He tenido tiempo para hacer preguntas y se me ha contestado claramente. No tengo ninguna duda sobre mi participación.

Acepto voluntariamente participar y sé que tengo el derecho a terminar mi participación en cualquier momento”

Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Firma participante

\_\_\_\_\_

Firma investigador 1

\_\_\_\_\_

Firma investigador 2

\_\_\_\_\_

Firma investigador 3

### Información de contacto

#### Investigador responsable:

Dra. Gianina Caneppe M.

e-mail: [caneppe@gmail.com](mailto:caneppe@gmail.com)

#### Investigadores colaboradores:

Ana B. Mardones V.  
82281879

e-mail: [abmardones@gmail.com](mailto:abmardones@gmail.com)

FONO:

Rodrigo A Valenzuela B.  
74766700

e-mail: [rovaba@gmail.com](mailto:rovaba@gmail.com)

FONO:

#### Atención Médica:

#### Gestionar urgencias y contacto con:

Carlos G. Romero C  
FONO: 85083475

e-mail: [cromero@asemech.cl](mailto:cromero@asemech.cl)

A NOMBRE DEL DOCTOR :

DR. Antonio Vasquez Yañez.

Rut: 17.273.071-3

#### HORARIOS DE ATENCIÓN Y CONSULTAS:

Martes: 13:30 – 16:30 P.M.

Jueves : 09:00 - 12:00 A.M.



## ANEXO 2: INFORME APROBADO POR COMITÉ DE ÉTICA DE A FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO

Completar este formulario detalladamente.

Enviar una copia por e-mail y entregar versión impresa en la secretaría del Comité de Ética:

Sra. Claudia Ríos, e-mail: [claudia.rios@uv.cl](mailto:claudia.rios@uv.cl)

Junto al formulario se debe presentar la siguiente documentación:

- 2 copias del Protocolo de Investigación.
- Curriculum Vitae del Investigador (VER PROPUESTA)
- Formulario de Consentimiento Informado, si corresponde
- Formulario de asentimiento Informado (deberá presentarse siempre que se enrolen pacientes a partir de los 8 años)

---

### PROPUESTA ALTERNATIVA A LA PRESENTACIÓN DEL CURRÍCULO:

El currículo debería estar acotado a lo que investigación se refiere, esto es:

1. Formación en Metodología de la Investigación,
  2. Tesis asesoradas en forma previa y/o en curso,
  3. Publicaciones ISI/SCiElo
  4. Publicaciones NO ISI/SCiElo
  5. Presentaciones y/o conferencias
- 

**Título de la Investigación:** Evaluación del efecto post tratamiento de la administración de dosis subterapéutica de doxiciclina en pacientes con periodontitis crónica severa: Ensayo clínico controlado aleatorizado con doble ciego.

**Nombre del Investigador principal:** Gianina Grazia Canepa Martin.

**Nombre de los Coautores y/o Investigadores Estudiantes:**

- Ana Beatriz Mardones Varela.
- Rodrigo Andrés Valenzuela Barra

1. **2.1 La descripción más apropiada por la naturaleza de este estudio es:**

- a) Un ensayo clínico de droga(s), aparato(s) o tratamientos/intervenciones  
**SI**

**2.2 Es éste un estudio de una intervención diseñado para informar práctica clínica (incluyendo drogas, aparatos, procedimientos quirúrgicos u otros)?**  
**SI**

**2.3 (a) El estudio requiere algún procedimiento físicamente invasivo o potencialmente dañino (administración de droga, inyección de aguja, \_\_\_\_)**  
**SI**

***Si su respuesta es SI, señale la naturaleza de los procedimientos, todos los riesgos involucrados y, si es posible, en que rango estos riesgos se espera que ocurran. (Toda esta información debe ser incluida en la Declaración de Información al Participantes).***

Se realizará terapia periodontal conservadora (destartraje, pulido radicular e instrucción de higiene), lo cual involucra el uso de ultrasonidos y curetas periodontales, lo anterior es común a cualquier tratamiento periodontal

convencional. Luego de realizada la terapia se entregarán a los pacientes dosis sub antimicrobianas de doxiciclina (20 mg./día, durante 3 meses), el uso de éste antibiótico, al no poseer actividad anti microbiana en dichas dosis, evita la generación de resistencia antibiótica, y disminuye los posibles efectos adversos asociados al uso de tetraciclinas. Las posibles RAMs que se han observado en el uso de este régimen terapéutico es mal estar gastrointestinal , un posible rash cutáneo, alergia no conocida a las tetraciclinas, fotosensibilidad, vómitos, dolor de cabeza, náuseas, e hipersensibilidad dental al calor,

**(b) Si está realizando investigación en pacientes, enumere los procedimientos/técnicas que no formarían parte de un manejo clínico de rutina.**

1) Empleo de dosis sub antimicrobianas de doxiciclina (20 mg/día, durante 3 meses), en el grupo de prueba, y empleo de un placebo pasivo en el grupo control.

**1.4 Se utilizará tejido humano para cualquier propósito?**

**NO**

**1.5 Estarán expuestos los participantes o investigadores a radiaciones ionizantes? SI**

Se tomará a los pacientes un set de radiografías periapicales con fines diagnósticos, pero este procedimiento es rutinario en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal.

**1.6 Enumere cualquier drogas/aparatos a ser usados y su estado de aprobación tanto en el extranjero como en Chile.**

**Dentarec (K2 Health&Wellness):** La FDA aprueba el uso de dosis sub antimicrobianas de doxiciclina, en una posología de 1/12 hrs, durante hasta 9 meses, en Chile el ministerio de salud aprueba la comercialización y venta de su presentación comercial bajo el nombre de DENTAREC, de los laboratorios RECALCINE. Adjuntamos a continuación la ficha técnica de aprobación por el instituto de salud pública de Chile.

<b>N° Registro ISP: F-14900/05</b>	
<b>Nombre producto:</b>	<b>DENTAREC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 MG</b>
<b>Titular:</b>	<b>LABORATORIOS RECALCINE S.A.</b>
<b>Resolución Inscríbase:</b>	5355
<b>Fecha Inscríbase:</b>	2005-07-05
<b>Régimen:</b>	Fabricación Nacional
<b>Ultima Renovación:</b>	
<b>Vía Administración:</b>	Oral
<b>Indicación:</b>	La Doxiciclina Esta Indicada Como Una Terapia Coadyuvante Al Raspado Y Alisado Radicular

		(srp),realizado Por Un Dentista En Pacientes Adultos Con Periodontitis.				
	<b>Condición de Venta:</b>	Receta Medica				
	<b>Expende tipo establecimiento:</b>	Venta A Establecimiento A Y Asistencial				
	<b>Rótulos:</b>	Mantener Fuera Del Alcance De Los Niños.				
<b>Envases</b>						
	<b>Tipo Envase</b>	<b>Descripción Envase</b>	<b>Período Eficacia</b>	<b>Condición Almacenamiento</b>	<b>Contenido</b>	<b>Unidad Medida</b>
	Venta Público	BLISTER PACK COMPUESTO POR LAMINA DE PVC AMBAR Y SELLADO CON FILM DE ALUMINIO IMPRESO	24 Meses	ALM. A T° < A 25°C	10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 ó 90	COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
	Envase Clínico	BLISTER PACK COMPUESTO POR LAMINA DE PVC AMBAR Y SELLADO CON FILM DE ALUMINIO IMPRESO	24 Meses	Alm. A T° < A 25°C	100, 200, 500 ó 1000	COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
	Muestra Médica	BLISTER PACK COMPUESTO POR LAMINA DE PVC AMBAR Y SELLADO CON FILM DE ALUMINIO IMPRESO	24 Meses	Alm. A T° < A 25°C	1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 ó 30	COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
<b>Función Empresa</b>						
	<b>Función Empresa</b>	<b>Razón Social</b>	<b>País</b>			

DISTRIBUIDOR	LABORATORIOS RECALCINE S.A.	Chile	
FABRICACIÓN NACIONAL TERMINADO	LABORATORIOS LAFI LTDA.	Chile	
FABRICACIÓN NACIONAL TERMINADO	LABORATORIOS RECALCINE S.A.	Chile	
<b>Fórmula (sólo Principios Activos)</b>			
<b>Nombre PA</b>	<b>Concentración</b>	<b>Unidad Medida</b>	<b>Parte</b>

FUENTE: <http://www.ispch.cl/>

**1.7 Se espera que este estudio beneficie a los participantes directa o indirectamente? SI**

Se espera obtener una mejoría significativa en los parámetros clínicos (profundidad al sondaje y nivel de inserción clínica), lo que reflejaría el freno de los procesos destructivos a nivel de los tejidos periodontales, principalmente en los sitios >6 mm., los cuales son los más complicados al momento de realizar el tratamiento periodontal conservador, favoreciendo de esta forma a recuperar el estado de salud periodontal.

**2.8 El propósito real del estudio, será ocultado a los participantes? NO**

**1.8 El estudio inducirá algún stress psicológico o físico en los participantes? NO**

**2.9 Se podrían ver afectados los participantes en forma adversa? SI**

Debido a la magnitud leve de las posibles reacciones adversas, creemos que la facultad de Odontología, constituye un lugar acorde para realizar las evaluaciones y consultas médicas. Existe un personal médico que se hará responsable de pesquisar y controlar las posibles reacciones adversas, así como de vigilar la posible hipersensibilidad no conocida a las tetraciclinas. El equipo médico estaría constituido por:

**-Dr. Jaime Antonio Vasquez Yañez, médico-cirujano, rut: 17.273.071-3.**

**-Int. Carlos Gabriel Romero Cerda, alumno 7mo año, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, rut 16.201.082-4.**

**3.1 Señale detalles de cómo, de donde y por quienes serán reclutados los participantes.**

Los pacientes serán reclutados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión señalados posteriormente. Para el reclutamiento se realizará un examen PSR, precedido por la anamnesis, en la cual se aplicarán los criterios de exclusión e inclusión,

seguido a esto, una vez seleccionados los pacientes, se realizará un periodontograma realizado con sonda WILLIAMS-FOX, ambos exámenes serán realizados por los alumnos Ana Mardones y Rodrigo Valenzuela. Luego de aceptados los pacientes, y una vez que se les haya explicado el estudio y hayan firmado el consentimiento informado, se realizarán mediciones a la muestra seleccionada con la sonda FLORIDA, para minimizar los sesgos de operador, este examen será realizado por un periodoncista calificado (Dra. Gianina Caneppa).

**3.2 (a) El reclutamiento involucra una aproximación personal de los investigadores a los potenciales participantes?**

**SI**

***Si su respuesta es SI, existe alguna presión de los investigadores u otros que podrían influenciar a los potenciales participantes a enrolarse?***

**SI**

***Si su respuesta es SI, explicar.***

Podría existir teóricamente una presión al enrolamiento de los pacientes que califiquen para el estudio, pero esto deseamos evitarlo, ya que queremos seleccionar solamente a pacientes que nos puedan dar mayor seguridad de lograr un COMPLIANCE efectivo, ya que es fundamental lograr esto para los objetivos del estudio, si se presionara a los pacientes para participar, el paciente podría perder el interés en el estudio a medida que pasa el tiempo, lo cual atentaría contra la validez y representatividad del estudio.

**(b) El reclutamiento involucra la circulación/publicación de un aviso, circular, carta, etc? No**

**3.3 Si los participantes se someterán a un tratamiento odontológico, ellos son:**

**- capaces de entender la naturaleza y efectos del tratamiento propuesto?**

**SI**

**- capaces de indicar tanto si consienten o no consienten el tratamiento propuesto? SI**

**3.4 Recibirán los participantes algún beneficio económico u otro como resultado de su participación?**

**NO**

**4.1 Será este estudio llevado a cabo en representación de, o a requerimiento de o con apoyo de una compañía farmacéutica, u otra entidad comercial, o cualquier otro auspiciador? SI**

**Si respondió SI, indique el nombre de la compañía registrada del auspiciador.**

Laboratorios Recalcine S.A., representado por don Alejandro Esteban Weinstein Manieu Cédula Nacional de Identidad N° 5.920.870-5, ambos con domicilio en Santiago de Chile, en Avenida Pedro de Valdivia 295.

**4.2 Tienen los investigadores alguna afiliación con, o compromiso económico en, alguna organización o entidad con intereses directos o indirectos en el tema o materias de este estudio?**

**NO**

**4.3 Esperan los investigadores obtener del desarrollo de este estudio algún beneficio económico directo o indirecto u otro?**

**NO**

**4.4 Han sido impuestas las condiciones sobre el uso, publicación o propiedad de los resultados?**

**SI**

Si respondió SI, entregue información.

Extracto del borrador del convenio con Recalcine:

**TERCERO:** Además la “Facultad” se obliga a no desarrollar cualquier producto derivado del presente estudio para si o para terceros.

**QUINTO:** Sobre la divulgación de la información de los resultados del estudio, el “Investigador” deberá mencionar siempre a “Recalcine” y si estos son utilizados por “Recalcine”, este deberá mencionar a la “Facultad”.

**4.5 Existen algunas otras consideraciones éticas que Ud. Desea mencionar? SI**

**Si respondió Si, entregue información.**

Nos hemos basado en la redacción del protocolo, consentimiento informado y en todas las fases de este estudio en la declaración de HELSINKI, NUREMBERG y en el MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS MÉDICAS.

**5.1 Piensa recolectar, usar o divulgar información de orden personal (tanto identificable c potencialmente identificable) sobre individuos sin su consentimiento:**

**(i) De registros de hospitales públicos?**

**NO**

**(ii) De terceros, tales como Organizaciones No Gubernamentales, y registros de práctica privada.**

**NO**

**(iii) De instituciones académicas**  
**NO**

**5.2 Por qué es impracticable obtener el consentimiento de individuos para la recolección, uso o divulgación de información de su salud?**

No divulgaremos información de orden personal y/o individual, y se solicitará consentimiento informado para este estudio, por lo tanto no aplica responder a los criterios señalados.