

**Tratamiento de Colapsos de Reborde, Recesiones Gingivales y
Enfermedad Periodontal con Membranas de Factores de
Crecimiento y Fibrina Autóloga y Doxíciclina:
Revisión Sistematizada de Literatura 1995-2005.**



Presentado por:

Karina Porras Mendoza
Sofía Vanegas Hernández
Rosa Cataño Cotes

**COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
ÁREA DE EDUCACIÓN AVANZADA
POSTGRADO DE PERIODONCIA
BOGOTA D. C
2005**

**Tratamiento de Colapsos de Reborde, Recesiones Gingivales y
Enfermedad Periodontal con Membranas de Factores de
Crecimiento y Fibrina Autóloga y Doxíciclina: Revisión
Sistematizada de Literatura 1995-2005.**

Karina Porras Mendoza
Sofía Vanegas Hernández
Rosa Cataño Cotes

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar el título de
Periodoncista**

Asesora Científica

MÓNICA RESTREPO DE ARANGO
Od., Especialista en Periodoncia, Ms Biología Oral

Asesora Metodológica

CLAUDIA HURTADO ARANGO
Od., Especialista en seguridad social

Asesora Estadística

MÓNICA PACHÓN RODRIGUEZ
Estadística

**COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
ÁREA DE EDUCACIÓN AVANZADA
POSTGRADO DE PERIODONCIA
BOGOTA D. C, 2005.**

El trabajo de grado: elaborado por Karina Porras Mendoza, Sofía Vanegas Hernández, Rosa Cataño Cotes ha sido aprobado como requisito parcial para optar el título profesional de Periodoncista.

Asesor Científico

Asesor Metodológico

Director del Departamento de Investigación

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- AA: Actinomicetes actinomicetencomitans.
- ALP: Fosfatasa Alcalina.
- BDX: Injerto Oseo de Bovino.
- BMP: Proteína Morfogénica.
- BrdU: Bromodeoxirubina.
- bFGF: Factor de Crecimiento de Fibroblastos.
- CAL: Nivel Clínico de Inserción.
- Colgajo AFS: Elevación del colgajo.
- D: Doxiciclina
- FCFA: Factores de Crecimiento y Fibrina Autóloga.
- GCF Fluido Crevicular Gingival.
- GPTR: Regeneración Periodontal Tisular Guiada.
- HUVEC: Células Endoteliales de Venas Umbilicales Humanas.
- IOCI: Injertos Óseos Autólogos de Cresta Ilíaca.
- KTW: Ancho de Encía Queratinizada.
- LPA: Acido Lisofosfatídico:
- NIC: Nivel clínico de inserción.
- PC: Concentrado de Plaquetas.
- PD: Profundidad al Sondaje.
- PDGF: Factor de Crecimiento derivado de plaquetas.
- Pg: Porfyromona Gingivalis (bacteria)
- PRP: Plasma rico en plaquetas.
- PSDL: Niveles Disconformes Postquirúrgicos.
- Qx: Quirúrgico
- REC: Recesiones.

rhPDGF: Factor de Crecimiento Recombinante Humano Derivado de Plaquetas.

rhTF: Factor Tisular Recombinante Humano.

ROG: Regeneración Ósea Guiada.

SCTG: Injerto de Tejido Conectivo Subepitelial.

SDD: Dosis subantimicrobianas de Doxiciclina.

SRP: Raspaje y alisado radicular

TGF: Factor de Crecimiento Tumoral.

Tf: Tanerella Forsytus (bacteria)

TF: Factor de Crecimiento Tisular

TPS: Terapia Periodontal de Soporte.

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

VRD: Recesiones Gingivales Profundas.

WB. Sangre Total.

XO: Xenoinjertos óseos.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. ASPECTOS TEÓRICO-CIENTÍFICOS.	7
1.1. PROBLEMA	7
1.2 JUSTIFICACIÓN	9
1.3 PROPÓSITO	10
1.4 MARCO TEÓRICO	11
1.5 OBJETIVO	49
1.5.1 Objetivo General	49
1.5.2 Objetivos Específicos	49
2. ASPECTOS METODOLÓGICOS.	49
2.1. TIPO DE ESTUDIO.	49
2.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN.	50
2.5.1 Criterios De Inclusión.	50
2.5.2 Criterios De Exclusión.	50
2.6 Procedimiento	50
3 RESULTADOS	52
3.1 Tratamiento de la enfermedad periodontal con doxiciclina	52
3.2 Tratamiento de recesiones gingivales con factores de crecimiento y fibrina autóloga.	53
3.3 Tratamiento de la enfermedad periodontal con factores de crecimiento y fibrina autóloga	54
3.4 Tratamiento de colapsos del reborde alveolar con factores de crecimiento y fibrina autóloga.	55
4. CONCLUSIONES	56
5. ANEXOS	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

1. ASPECTOS TEÓRICO-CIENTÍFICOS

1.1. PROBLEMA

La enfermedad periodontal, es la transición de un periodonto sano a un periodonto que ha sufrido cambios en su histología, anatomía y función progresando a gingivitis o periodontitis dependiendo de su extensión, sin dejar a un lado la formación de placa bacteriana, la respuesta o susceptibilidad del huésped y la influencia de los factores locales. Ahora, múltiples factores locales se asocian y contribuyen a su desarrollo, actuando de diferente forma en diferentes lugares y personas. Así como también una gran cantidad de factores de riesgos tales como son, los factores genéticos, conductuales, dentales, sistémicos y sociales. La idea de comprender todos estos factores es relacionarlos y establecer características que los asocie e identificar indicadores que describan un riesgo potencial para predecir la enfermedad periodontal, por tanto se hace necesario analizar todos estos factores y realizar un control detallado de todos los riesgos potenciales tales como: pérdida de hueso alveolar, nivel clínico de inserción, profundidad de sondaje, índice de inflamación, índice de sangrado y compromiso de furca **(Nunn,2003)**.

El tratamiento periodontal requiere una planificación a largo plazo, y su valor para el paciente se mide en años de funcionamiento saludable de la dentadura completa y no por el número de dientes conservados al momento del tratamiento, logrando así su objetivo, el cual es el tratamiento total de la de la enfermedad periodontal. La marcada cicatrización de los tejidos periodontales hace la eficacia de la terapéutica periodontal, restaura la encía inflamada de modo crónico hasta tal situación, que desde el punto de vista clínico y estructural es casi idéntica a la que casi nunca se ha expuesto a una acumulación excesiva de placa **(Lindhe,1978)**.

Si el tratamiento periodontal se realiza de manera adecuada, asegura el cumplimiento de la eliminación del dolor, inflamación, sangrado, disminución de bolsas periodontales, eliminación de la infección, detención en la destrucción de tejido blando y hueso, disminuye movilidad dental y se establece una función oclusal óptima y en algunos casos restaura los tejidos destruidos por la enfermedad, reestablece el contorno gingival fisiológico que se requiere para la conservación periodontal, impide la recurrencia de la enfermedad y disminuye la pérdida dental **(Rateitschack,1964)**.

La periodontitis es una enfermedad infecciosa, la cual responde favorablemente al tratamiento mecánico tradicional. Esta enfermedad periodontal se debe a una cantidad de especies bacterianas y a la supresión continua e inespecífica de la placa, no es la única posibilidad de prevención y terapia, simplemente pasa a ser una alternativa válida en la eliminación o reducción específica de las bacterias patógenas de esta, ya que el objetivo de los estudios clínicos ha sido determinar a corto plazo el efecto de las modalidades terapéuticas sobre la presencia de microorganismos como *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) y *Bacteroides forsythus* (Bf) **(Socransky y Haffajee,1993)**.

Los patógenos pueden ser inaccesibles a las intervenciones mecánicas, debido a su capacidad para invadir los tejidos periodontales o los túbulos dentinarios o debido a que residen en zonas inaccesibles a los instrumentos periodontales, debido a eso varios tipos de antibióticos han sido utilizados sistémica o localmente como ayuda adjunta mejorando el éxito de la terapia periodontal. El tratamiento quirúrgico de las lesiones periodontales ofrece ventajas obvias sobre el enfoque no quirúrgico ya que las superficies radiculares pueden ser inspeccionadas y limpiadas con visión directa, los tejidos pueden ser mas fácil y radicalmente modificados o eliminados o ambas cosas **(Lindhe y col,1997)**.

El uso de factores de crecimiento en la regeneración de tejidos orales es un área de frecuente investigación, pues estos juegan un papel primario en proveer un andamiaje para el trombo intravascular y también en las propiedades viscoelásticas del coagulo (**Mosesson,2005**) demostrando que, la extensión de la regeneración fue mayor en las áreas tratadas con fibrina, y que la red de fibrina forma fibrinógeno en combinación con factores de crecimiento, promoviendo la regeneración del defecto(**Choi,2005**)

¿Que evidencia hay reportada sobre los tratamientos en colapsos de reborde, recesiones gingivales y enfermedad periodontal con membranas de factores de crecimiento y fibrina autóloga y doxiciclina?

1.2. JUSTIFICACIÓN

La importancia de la placa bacteriana para la generación de la enfermedad periodontal careció de bases científicas hasta mediados de este siglo, cuando estudios epidemiológicos bien diseñados fueron realizados y se estableció que la presencia de placa bacteriana es sin duda el factor más importante en el desarrollo de la enfermedad periodontal. Una evidencia adicional del papel de la placa bacteriana en el hombre, se objetó a partir de estudios en los cuales el progreso de la enfermedad periodontal fue retrasado en gran medida mediante la introducción de las medidas de higiene oral.

En estado de salud, la microflora aislada en el surco gingival consiste en una asociación compleja de bacterias, con predominio de una microbiota residente formada por microorganismos de los géneros Actinomyces y Streptococcus. Estas bacterias son, fundamentalmente, aerobias o anaerobias facultativas. Cuando las medidas de higiene son ineficaces, se acumula la placa, se consume la mayor parte del oxígeno y comienzan a aparecer gérmenes anaerobios de especies gramnegativas, entre los que predominan Actinobasillus

actinomycetemcomitans (Aa), Porphyromonas gingivalis (Pg) y Bacteroides forsythus (Bf).

La ausencia total de placa en la cavidad oral no es alcanzable; se trata de una ilusión que acaso ni siquiera fisiológica. Sin embargo, es posible mantener sanas la encía y el periodonto cuando la cantidad de placa es pequeña, la flora bacteriana es poco virulenta (Gram + y anaerobios facultativos) y el sistema defensivo del huésped es suficientemente efectivo. En la encía sana, la placa bacteriana es muy fina, predominando los cocos Gram+ aerobios y bacilos (75%), que parecen ser muy poco patógenos para el tejido del periodonto. En la placa de las gingivitis y periodontitis del adulto estacionaria los anaerobios Gram- aumentan notablemente a costa de los cocos aerobios Gram+ y los bacilos, mientras que en la periodontitis agresiva y la periodontitis activa del adulto los bacilos Gram- anaerobios junto a las espiroquetas constituyen casi las tres cuartas partes de la composición de la placa.

Varias modalidades terapéuticas han sido propuestas para el tratamiento de colapsos de reborde, recesiones gingivales y enfermedad periodontal, como el uso adjunto de factores de crecimiento, fibrina autóloga y doxiciclina, demostrando cambios en los resultados clínicos e histológicos en la evidencia reportada.

1.3. PROPÓSITO

Realizar mediante una revisión de literatura sistematizada, los resultados que reporta la evidencia para el manejo de colapsos de reborde alveolar, recesiones gingivales y enfermedad periodontal con membranas de factores de crecimiento y fibrina autóloga y doxiciclina.

1.4. MARCO TEÓRICO

La aplicación de un método experimental y de técnicas analíticas cuantitativas para problemas de patogénesis ha sido un desarrollo reciente en la enfermedad periodontal. Las características histopatológicas y ultraestructurales de la gingivitis experimental han sido examinadas en estudios longitudinales y transversales adaptadas a problemas de análisis cuantitativo de los componentes de los tejidos. Los estudios que usan estas técnicas nos han conducido a redefinir la naturaleza de los estados tempranos de la lesión inflamatoria y han permitido, por primera vez, un entendimiento de la progresión temporal de eventos de la patogénesis. Uno de los conceptos iniciales aseguraba que la proliferación epitelial y migración apical de las células del epitelio de unión con la formación de la bolsa, es el cambio patológico inicial y más significativo asociado con la enfermedad periodontal inflamatoria. Parece que la atención se centró en la enfermedad por el interés de los histopatólogos orales en determinar la naturaleza del aparato de adherencia epitelial normal. La mayoría de trabajo inicial fue dirigido hacia el descubrimiento de la causa básica de esta proliferación y migración; y numerosas hipótesis fueron planteadas para explicarlas. A pesar de sus limitaciones conceptuales, y a una gran evidencia, la idea de proliferación epitelial y la migración apical con la formación de la bolsa es un evento primordial en la patogénesis de la enfermedad periodontal. Generalmente los datos soportan la idea que la proliferación epitelial la migración apical y la formación de la bolsa pueden ser solo características secundarias de un proceso de enfermedad multifacético. De hecho la exudación, la infiltración, transformación de células linfoides y pérdida temprana de sustancias de tejido conectivo que ocurren antes de la formación de la bolsa pueden ser aspectos patogénicos mas importantes en la enfermedad que la migración epitelial, desde el punto de vista de detener la enfermedad (**Page y Schoeder, 1976**).

La encía normal se caracteriza clínicamente por su color rosado y consistencia firme; el margen gingival con contorno festoneado, papilas dentarias firmes, no sangran al sondaje suave y llenan el espacio por debajo de las áreas de contacto, a menudo tienen un punteado y el margen gingival es fino como el filo de un cuchillo entre el diente y el tejido blando. Las encías normales, teóricamente, están libres de inflamación histológica, pero esta situación "ideal" solo puede ser establecida luego de varias semanas de control minucioso de placa bacteriana. De tal modo que las encías se pueden clasificar en "encías clínicamente sanas" sin ser histológicamente perfectas como en "encías normales", anteriormente descritas. La encía clínicamente sana parece responder a los desafíos microbianos sin avanzar a un estado de enfermedad, probablemente a causa de varios factores defensivos, que son: El efecto antimicrobiano de los anticuerpos, la función fagocitaria de los neutrofilos, el efecto perjudicial del complemento sobre los microorganismos, la descamación regular de las células epiteliales de la cavidad bucal, la barrera epitelial intacta, el flujo de líquido positivo de la hendidura gingival, que puede eliminar los microorganismos y sus productos nocivos, estos factores pueden actuar al mismo tiempo para reducir la carga bacteriana y así prevenir una respuesta excesiva de los sistemas de defensa de los tejidos, que podría conducir a la formación de una lesión tales como gingivitis o periodontitis. **(Socransky y Haffajee, 1993).**

Dentro de los 10 ó 20 días de acumulación de placa, se establecen signos de gingivitis en la mayoría de las personas, aunque esto varía muchísimo, con algunos individuos intrínsecamente resistentes y otros más propensos a una gingivitis manifiesta **(Van der Weijden, 1994)**. Esta gingivitis se presenta con enrojecimiento de las encías, tumefacción y tendencia incrementada del tejido blando a sangrar ante un sondaje suave. Aún en esta etapa, los signos clínicos son reversibles después de la eliminación de la placa microbiana con medidas

de control eficaces. El infiltrado celular inflamatorio comprende principalmente linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Al aumentar la infiltración celular, se modifica la composición estructural y celular de los tejidos **(Løe y col, 1965)** **(Lindhe,1975)**

Se produce rápidamente inflamación en cuanto se deposite placa en el diente. En 24 horas son evidentes unos cambios acentuados en el plexo microvascular por debajo del epitelio de unión. Histopatologicamente, es evidente la dilatación de arteriolas capilares y venulas. La presión hidrostática dentro de la microcirculación crece y se forman brechas entre las células endoteliales de los capilares adyacentes. El resultado es un incremento de la permeabilidad del lecho microvascular, de modo que se exudan líquidos y proteínas hacia los tejidos. Al agrandarse la lesión y aumentar el flujo de líquido crevicular gingival, las sustancias nocivas de los microorganismos se diluyen tanto en el tejido como en la hendidura. Las bacterias y sus productos pueden entonces ser eliminados de la hendidura. Las proteínas plasmáticas que escapan de la microcirculación son proteínas de defensa, como anticuerpos, complementos e inhibidores de proteasa y otras macromoléculas con funciones múltiples. Es fácil tomar muestras de este líquido crevicular gingival (GCF), mediante la colocación de tiras de filtro en el margen gingival para absorber el exudado. El volumen del exudado es proporcional a la gravedad de la inflamación gingival presente. Se han estudiado las cantidades absolutas y la concentración de las diversas proteínas plasmáticas, proteasas tisulares, inhibidores y productos de degradación y enzimas leucocitarias en la hendidura gingival. Los componentes del GCF son considerados marcadores muy útiles del proceso inflamatorio y se están utilizando como marcadores de diagnósticos de la enfermedad periodontal **(Morris y col, 1981)** **(Uitto,2003)** **(Goodson y col2003)**.

La periodontitis crónica se puede definir como inflamación de la encía y el aparato de inserción adyacente. Esta enfermedad se caracteriza por pérdida de

inserción clínica con destrucción del ligamento periodontal y pérdida contigua del hueso de soporte, es decir, la periodontitis es la extensión del proceso inflamatorio dentro de las estructuras de soporte del diente. Las características clínicas de la enfermedad periodontal son: edema, eritema, sangrado gingival, supuración, pérdida clínica de inserción, compromiso de furca, profundidad de sondaje > 6mm, evidencia radiográfica de pérdida ósea, movilidad dental incrementada. La periodontitis crónica de moderada a severa puede ser localizada involucrando el área de un solo diente, o generalizada involucrando varios dientes o la dentición entera, sin dejar a un lado que un paciente puede presentar sitios con periodontitis leve, moderada o severa (**Armitage,2004**).

La bolsa periodontal es una fisura causada por la migración patológica del epitelio de unión a lo largo de la superficie radicular, donde el ligamento periodontal es desinsertado por el proceso de la enfermedad (**Glossary Of. Periodontal Terms,2001**).

Estas bolsas periodontales se han clasificado en: *Bolsa supraósea*, donde la base de la bolsa se localiza coronal a la cresta ósea y se encuentra evidencia radiográfica de pérdida ósea horizontal y defectos óseos de 2 paredes y *Bolsa Infraósea*, donde la base de la bolsa se localiza apical a la cresta ósea y radiográficamente se observan defectos verticales o infraóseos (**Goldman y col,1958**).

Los objetivos de la terapia periodontal son: eliminar la etiología microbiana, controlar la progresión, preservar salud, función y estética y/o reparar o reconstruir aparato de inserción. El criterio clínico hace parte del proceso a seguir y hay que tener en cuenta varios factores que afectan la decisión apropiada y los resultados en la expectativa deseada. El paciente debe relatar la edad, factores sistémicos, complicaciones anteriores, preferencia en la terapéutica a elegir y lo principal la habilidad clínica para remover la placa

dental, así como también se debe tener en cuenta otros factores como depósitos subgingivales, prótesis o tratamientos anteriores **(Mombelli y Van Winkelhoff,1996), (Trombelil y col,2002), (Lindhe,2001).**

La terapia inicial radica en eliminar o controlar todos los factores de riesgo que pueden afectar a la terapéutica de la periodontitis crónica, tales como, diabetes, fumar, predisposición genética, inmunosupresión, edad, estrés, embarazo, abuso de sustancias o drogas. También se debe incluir instrucción, refuerzo y evaluación del control de placa, agentes antimicrobianos como terapia adjunta (puede ser utilizada) y por último eliminar o controlar factores locales, tales como, restauraciones sobrecontorneadas, caries, odontoplastías, movilidad dental, contactos abiertos y por ende impactación de alimentos, trauma oclusal, morfología dental, dientes perdidos etc. En ciertos casos debido a la severidad y extensión de la enfermedad periodontal, la edad y la salud general del paciente, el tratamiento no obtiene buenos resultados; en este caso se hace necesario un compromiso con el paciente desde el inicio de la terapia periodontal hasta el final del tratamiento con las terapias de mantenimiento. La terapia no quirúrgica consiste en un raspaje y alisado radicular, quimioterapia local, control 1, 2, 3 y 6 meses y la terapia quirúrgica en Pacientes con periodontitis crónica de moderada a severa con pérdida de soporte periodontal, la cirugía puede ser considerada, con una variedad de tratamientos y modalidades, entre ellas están: Regeneración periodontal tisular guiada (RGTP), injertos óseos, terapia resectiva, debridamiento quirúrgico. Los resultados de la terapia periodontal deben incluir, reducción de síntomas y signos de inflamación, reducción en la profundidad de sondaje, estabilización o ganancia de inserción clínica, resolución radiográfica de lesiones óseas, estabilidad oclusal, reducción de los niveles de placa dental hasta los niveles compatibles con salud gingival. En las áreas donde la enfermedad periodontal no se estabiliza o resuelve, se puede encontrar inflamación de los tejidos gingivales, persistencia o incremento de la profundidad de sondaje, pérdida de inserción clínica y persistencia clínica de

niveles de placa dental no compatibles con salud. Adicionalmente puede ocurrir que no todos los sitios o no todos los pacientes respondan de igual forma al tratamiento (**Armitage,2004**).

Para que ocurra la patogénesis, se hacen necesarios una serie de cambios, como la aparición de bolsa periodontal formada por el cambio de flora Gram+ a Gram-, por la liberación de sus productos tóxicos y el proceso inflamatorio donde interfieren otros factores, tales como, factores ambientales, locales, sistémicos y genéticos para que así se manifiesten los signos clínicos de la enfermedad. (**Socransky y Haffajee,1993**).

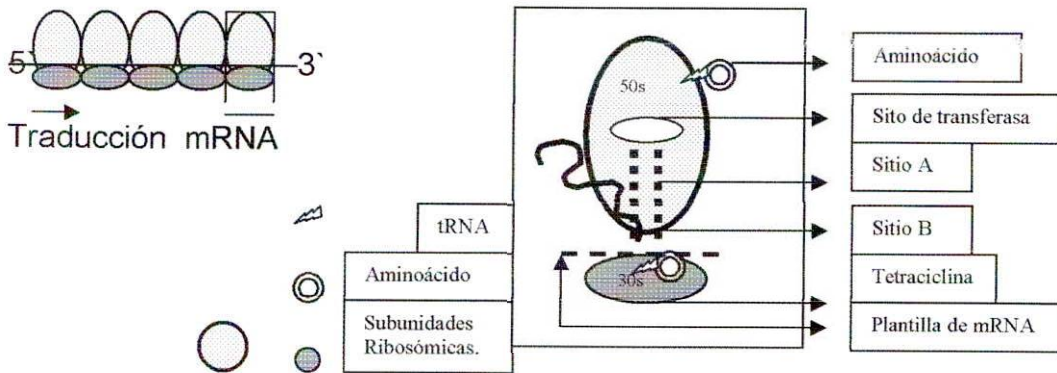
Las bacterias de la placa subgingival interactúan con los tejidos del huésped aún sin penetración directa a otros tejidos. Así para que los antimicrobianos hagan efecto sobre estos tejidos deben estar en concentración suficientemente alta, no solo dentro de los tejidos periodontales sino también en el medio subgingival por fuera de estos tejidos. Las bolsas periodontales pueden contener, de hecho, una enorme cantidad de bacterias, esto puede causar problemas para que los antimicrobianos actúen adecuadamente, pues, pueden ser inhibidos, inactivados o degradados por los microorganismos a los que no están dirigidos. Además, la microflora subgingival se acumula en la superficie radicular para formar una capa adherente de placa (Biofilm), que protegen a las bacterias de los antimicrobianos. Las infecciones pueden ser clasificadas según el microorganismo iniciador de la infección en endógenas, causadas por microorganismos presentes en el huésped sano (infecciones oportunistas); e infecciones exógenas causadas por microorganismos adquiridos de una fuente externa. Los fármacos antimicrobianos pueden ser aplicados directamente en la bolsa periodontal o por vía sistémica. Cada método de administración tiene sus ventajas y desventajas específicas. La terapia local puede ser particularmente satisfactoria si la presencia de los microorganismos objetivos está confinada a las lesiones clínicamente visibles. Por otra parte los antibióticos administrados

sistémicamente pueden alcanzar los microorganismos ampliamente distribuidos **(Mombelli y Salvi, 1991/1994).**

La obtención de las tetraciclinas fue el resultado de la búsqueda sistemática de microorganismos que produjeran antibióticos. El primero de ellos se produjo en 1948, después de su descubrimiento se advirtió que eran muy eficaces contra Gram+ y Gram – por lo cual se introdujo el término de antibióticos de “amplio espectro”. Al definir su actividad antimicrobiana in vitro, su eficacia en infecciones experimentales, y propiedades farmacológicas, rápidamente se utilizaron en forma amplia en farmacocinética. Las tetraciclinas se dividen en dos grupos: de efecto corto como Oxidotetraciclina (se producen de forma sintética) y Tetraciclina y de efecto prolongado como doxiciclina y Minociclina (se producen de forma semisintética). Son sustancias que inhiben la síntesis de proteínas de la bacteria al unirse a la subunidad 30s. Los mecanismos de resistencia incluyen alteración de la permeabilidad de la bacteria e inactivación biológica y química **(Dowling,1955) (Lepper,1956).**

La Doxiciclina es uno de los fármacos más lipófilos, y por lo común una de las más activas, se considera sensible a casi todas las cepas bacterianas que son inhibidas con $\leq 4 \mu\text{g/ml}$. En términos generales, los microorganismos Gram+ son afectados por menores concentraciones que las especies Gram-. En ocasiones no se absorben del todo en las vías gastrointestinales y por ello concentraciones importantes llegan al interior de los intestinos y alteran en grado notable la flora entérica. Muchos microorganismos aerobios y anaerobios y bacterias esporógenas grampositivas son sensibles y es posible suprimirlas en grado notable durante regímenes con tetraciclinas por largo tiempo antes de que reaparezcan cepas resistentes **(Knapp,1987).**

Fig.4. Inhibición de la síntesis proteínica bacteriana por parte de las tetraciclinas (Speer y col-1992).



Las tetraciclinas Inhiben la síntesis de proteínas de la bacteria al ligarse al ribosoma bacteriano 30s y evitar la llegada del aminoácil tRNA al sitio receptor A en el complejo mRNA-ribosoma. (Fig.4), para que los antibióticos lleguen a los ribosomas de bacterias Gram- se necesitan como mínimo dos procesos: difusión pasiva a través de los canales hidrófilos formados por proteínas de la membrana externa del germen patógeno y transporte activo por un sistema que depende de energía y que “bombee” todas las tetraciclinas a través de la membrana citoplasmática interna. No se conoce en detalle la penetración de dichos fármacos en las bacterias Gram+, pero también necesita de un sistema que dependa de energía. Los tres mecanismos principales que crean resistencia a las tetraciclinas son: menor acumulación de tetraciclina como resultado de reducción en la penetración del antibiótico al germen patógeno o adquisición de una vía de salida que depende de energía, menor acceso de la tetraciclina al ribosoma por la presencia de proteínas que los protegen, Inactivación enzimática de las tetraciclinas (**Speerl,1992**).

Gran parte de la absorción se lleva a cabo en estómago, duodeno y yeyuno; y es mayor en ayunas. La absorción disminuye por la ingestión concomitante de lácteos, geles de hidróxido de aluminio, sales de calcio, magnesio, hierro, zinc.

Muchas de las tetraciclinas no se absorben por completo en vías gastrointestinales, conforme aumenta la dosis se incrementa el porcentaje no absorbido del fármaco (**Ericsson,1982**).

Como se mencionó anteriormente, la doxiciclina es una tetraciclina de amplio espectro, bacteriostática, la cual inhibe la síntesis de proteínas en las bacterias debido a la interrupción del RNA de transferencia y mensajero en sitios ribosomales. Pruebas in vitro han demostrado que porphyromonas gingivalis, prevotella intermedia, campylobacter rectus, y fusobacterium nucleatum, que están asociados a enfermedad periodontal son susceptibles a concentraciones de 6.0 µg/mL. Doxiciclina. Estudios individuales, doble ciego, aleatorios y clínicos en 45 sujetos con enfermedad periodontal demostraron que un tratamiento único con doxiciclina, resultó en la reducción del número de muestras de P. gingivalis, P. intermedia, C. rectus, F. nucleatum, Bacteroides forsythus, y E. corrodens en muestras de placa subgingival, junto con los niveles de bacterias aerobias, anaerobias y crecimiento de organismos oportunistas como bacilos gramnegativos. En el estudio clínico farmacocinético los sujetos fueron tomados al azar y recibieron doxiciclina con cemento quirúrgico periodontal (13 pacientes) y doxiciclina cubierto con un adhesivo periodontal (13 paciente) o doxiciclina oral (5 pacientes). Las características de liberación de la doxiciclina en fluido gingival crevicular, saliva y suero fueron evaluadas. Niveles de doxiciclina en el fluido crevicular con picos de 1,500 µg/mL y 2000 µg/mL en el grupo del cemento quirúrgico y el grupo del adhesivo periodontal respectivamente, a las 2h luego del tratamiento con doxiciclina los niveles

permanecieron en 1000µg/mL alrededor de 18h, declinando los niveles gradualmente. Sin embargo los niveles locales de doxiciclina permanecieron cerca del nivel de concentración mínima inhibitoria (MIC90), para patógenos periodontales con 6.0 µg/mL a través de los 7 días. En contraste, los sujetos recibieron doxiciclina oral teniendo picos de 2.5 µg/mL en el fluido crevicular a las 12h luego de la dosis oral inicial con niveles de decrecimiento a 0.2 µg/mL a los 7 días. El aumento de variabilidad fue observado por los niveles en el fluido gingival crevicular en el grupo oral y en el grupo de tratamiento con doxiciclina.

La periodontitis es una condición inflamatoria de los tejidos de soporte del diente que usualmente es tratada por remoción mecánica de placa y microorganismos que se adhieren al diente, este tratamiento como se sabe (raspaje y alisado radicular), no es óptimamente efectivo, la terapia adjunta con antimicrobianos de liberación local ha resultado en una mejoría clínica en los resultados, como reducción en la profundidad de sondaje. Por lo tanto este artículo reporta la eficacia y seguridad de la administración local de minociclina microencapsulada, 748 pacientes con periodontitis moderada a avanzada fueron tomados y randomizados en 1 a 3 tratamientos: 1. Raspaje y alisado radicular (SRP) solo, 2. SRP mas un vehículo de liberación, 3. SRP mas microesferas de minociclina y la evaluación clínica fue realizada en línea base de 1, 3, 6, y 9 meses. Las microesferas de minociclina mas el SRP dieron sustancialmente mas reducción en la profundidad al sondaje que SRP solo o SRP mas vehículo de liberación, la diferencia alcanzó una mejoría estadísticamente significativa después del primer

mes, y fue mantenida a través del estudio, los mejores resultados fueron observados independientemente de pacientes fumadores, edad, género, o línea base del nivel de la enfermedad. Demostrando que el raspaje y alisado radicular mas las microesferas de minociclina es mas efectivo que el SRP solo en la reducción en la profundidad de sondaje en pacientes con periodontitis **(Armitage,2001).**

Estudios previos han mostrado que la dosis de doxiciclina subantimicrobiana (SDD) tiene beneficios clínicos en el tratamiento de la periodontitis crónica (CP), por lo tanto se evaluó el rol de SDD como terapia adjunta al raspaje y alisado radicular (SRP), en el tratamiento de CP. Por medio de un estudio doble ciego, randomizado, control-placebo, clínico multicéntrico, para observar la eficacia de SDD (20 mg de doxiciclina), en combinación con SRP en sujetos con periodontitis moderada a severa, 210 sujetos fueron tratados con un episodio estandarizado de SRP y recibieron, SDD adjunta o placebo por 9 meses, los parámetros de eficacia incluyeron por sujeto cambios en la medida del nivel de inserción clínica (CAL) y profundidad de sondaje (PD) de la línea base, y un número total de sitios con ganancia de inserción y reducciones a la profundidad al sondaje de ≥ 2 mm y ≥ 3 mm en la línea base. En los sitios periodontales con PD 4 a 6 mm y ≥ 7 mm, las medidas de mejoramiento en CAL y PD fueron mayores para SRP con SDD adjunta que para SRP con placebo, ganó significancia estadísticamente en toda la línea base de las categorías de la enfermedad a los 9 meses, ($p < 0.05$). Cuando se consideraron los mismos

cambios en PD 42.9% de sitios en el grupo SDD comparado a 31.1% de sitios en el grupo placebo demostrando reducción ≥ 2 mm ($P < 0.01$), y 15.4% de sitios en el grupo SDD comparado a 9.1% de los sitios en el grupo placebo mostrando reducción en la profundidad al sondaje ≥ 3 mm. De tal manera que, la dosis de doxiciclina subantimicrobial adjunta realza el raspaje y alisado radicular y estos resultados muestran ganancia de inserción estadísticamente significativa y una reducción en las profundidades de sondaje superior que el resultado con raspaje y alisado radicular con placebo **(Preshaw y col, 2004)**.

Otro estudio investigó que la dosis adjunta de doxiciclina subantimicrobial (SDD) con raspaje y alisado radicular provee mejoramiento en los parámetros clínicos de la periodontitis, pero ha sido cuestionada acerca de los cambios potenciales en la susceptibilidad antibiótica de la microflora del huésped. 4 estudios fueron evaluados a largo plazo con SDD y los cambios de la susceptibilidad antibiótica en la microflora oral de adultos con periodontitis. En los estudios 1 y 2, pacientes adultos con periodontitis fueron randomizados y recibieron SDD de 10 mg gd, 20 mg gd, 20 mg bid, o placebo, no se administró medicación en el estudio 4. Las muestras de placa subgingival fueron recolectadas en: línea base, a los 12, 15, 18 y 24 meses el estudio 1: 12, 18, y 27 meses el estudio 2: 3, 6, y 9 meses el estudio 3: y 3 meses postestudio 3 se realizó el estudio 4: La susceptibilidad antimicrobial de la bacteria aislada fue evaluada por: 1- concentración inhibitoria mínima (MIC) estudios 1 y 2. 2- contraresistencia a los antibióticos sin tetraciclina, estudios 2 y 3, 3- la proporción de doxiciclina aislada estudio 3 y 4.

Los niveles de concentración inhibitoria mínima permanecieron constantes entre todos los grupos del tratamiento a 18 y 24 meses comparado con la línea base estudio 1, se observaron cambios en la susceptibilidad a 12 y 18 meses. El grupo de 20 mg fue atribuido al número de muestras aisladas del estudio 1 ya que estas no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de doxiciclina resistente aislada entre los grupos estudios 3 y 4, y no hubo evidencia de resistencia multiantibiótica estudios 3 y 4 o contraresistencia en estudios 2 y 3 por lo anterior la administración a largo tiempo de doxiciclina no contribuye a los cambios en la susceptibilidad antibiótica (**Thomas y col, 2000**).

En estudios con previa administración de doxiciclina subantimicrobial mostraron mejoría significativa en los parámetros clínicos asociados con salud periodontal en pacientes con periodontitis AP cuando usaron terapia adjunta al programa de mantenimiento de raspaje supragingival y profilaxis dental, este estudio fue doble ciego, placebo-control, un grupo-paralelo, multicéntrico y la eficacia y seguridad de SDD fue evaluada en conjunto con raspaje y alisado radicular en pacientes con periodontitis. 190 Pacientes recibieron SRP y en la visita de línea base fueron randomizados para recibir SDD 20 mg bid o placebo bid por 9 meses, la eficacia de los parámetros incluyeron por paciente las medidas en los cambios en nivel de inserción clínica CAL, y profundidad al sondaje PD de línea base, los porcentajes por pacientes en sitios de dientes con pérdida de inserción AL 2mm y 3mm de línea base, y el porcentaje de sitios de diente con sangrado al

sondaje. Anterior al análisis, los sitios del diente fueron estratificados por grados de severidad de la enfermedad evidente en la línea base. En los sitios con enfermedad leve a moderada y enfermedad severa, se observó mejoría en CAL y PD mostrando mayor significancia con la terapia adjunta de SDD que con el placebo a los 3, 6 y 9 meses. En los sitios con enfermedad severa, el porcentaje de los sitios con AL 2mm de línea base a los 9 meses fue significativamente bajo con SDD adjunta que con el placebo, la mejoría en los resultados clínicos ocurrió sin cambios en la flora periodontal normal o la administración de doxiciclina resistente o multiantibióticos resistentes, SDD fue bien tolerada, con una baja incidencia de discontinuación debido a eventos adversos. Debido a esto, el de SDD adjunta con SRP es más efectivo que el SRP solo y puede representar un nuevo acercamiento en el manejo a largo tiempo **(Caton y col,2000)**.

La actividad inhibitoria de la sustancia fibrina-colágeno FCS impregnada por varios agentes antibacteriales contra varios microorganismos fue investigada. Este estudio demostró, que los antibacterianos unidos a FCS proveen suficiente actividad antibacterial. Las zonas de inhibición de crecimiento mostraron que los agentes antibacteriales demostraron misma actividad que los antibióticos, para la practica clínica se recomienda el uso de Gentamicina, Meropenem, Cefriaxone, y Ciprofloxacina **(Gorski y Gertsog,2002)**.

El PRP contiene una gran cantidad de factores de crecimiento incluyendo PDGF y TGF β en altos niveles. Este estudio demostró que la función del PRP es modular la proliferación celular específica, adicionalmente, evaluó la posibilidad

de que el PRP actúa en la producción de la matriz extracelular de las células del ligamento periodontal y células osteoclásticas cultivadas. El PRP fue preparado de plasma obtenido de sangre autóloga de voluntarios sanos, y las células tratadas con PRP (0.5% a 2%) fueron inmunocitoquímicamente teñidas para colágeno tipo I y fibrina, y la viscosidad del cultivo fue visualmente evaluada. El fibrinógeno fue detectado en la preparación de PRP por medio de pruebas inmunes de coagulación mientras que la trombina endógena fue detectada por una enzima inmovilizada modificada. Rápidamente el material (<30 minutos) formó en el cultivo algunas PDL o células osteoblásticas, después de la adición de PRP (0.5%). Las células cambiadas del PRP formaron y regularon el colágeno tipo I a las 24h. El fibrinógeno fue detectado en las preparaciones de PRP y las redes de fibrina insolubles fueron encontradas en la nueva formación del material. La acción de los PRP fue imitada por fibrinógeno purificado y bloqueado por la fibrina inhibitoria. La trombina fue expresada en PDL y células osteoblásticas. Demostrando que el material formó en cultivos de células de PDL o de células osteoblásticas un coagulo de fibrina capaz de regular la síntesis de colágeno en la matriz extracelular. Y concluyendo que el fibrinógeno convertido en fibrina en combinación de factores de crecimiento presentes en PRP podría promover más efectivamente la cicatrización de la herida en sitios dañados en el tejido periodontal (**Kawase y col,2003**).

El fibrinógeno es un substrato natural para la fibrina, la enzima proteolítica final de la cascada de coagulación, siguiendo la reacción con trombina, el fibrinógeno

es convertido en monómero de fibrina el cual espontáneamente se polimeriza en hilos de fibrina formando la matriz de fibrina. Esta reacción bioquímica entre el fibrinógeno y la trombina ha sido usada como un producto natural, biodegradable, biocompatible, para sostener la liberación de las drogas. 3 sistemas de liberación potencial han sido estudiados: 1- micropartículas de fibrina empapadas con droga, 2- Reacción entre fibrinógeno adsorbido suspendido en droga y trombina en solución resultando en la formación de partículas de droga capas de fibrina, 3- hojas de fibrina (**Senderoff y col, 1991**).

Este estudio in vitro evalúa la cinética de la liberación de antibióticos-fibrina y la eficacia antibacteriana de las drogas, la sensibilidad antibiótica y la cantidad de droga liberada fue medida por el test de difusión de agar. Las curvas estándar y experimental fueron estabilizadas por cada antibiótico y cada muestra de bacterias en orden para evaluar la cantidad de droga liberada durante cada periodo de 24 horas. La reconstitución de fibrina humana liofilizada con una solución acuosa contenida en un antibiótico, resultó en una sola modificación menor del proceso de formación del coágulo, la evaluación de la elusión de los antibióticos del coágulo de fibrina mostraron que todos los antibióticos se han usado al menos completamente liberados por 96 horas, la liberación de cada droga fue suficiente para mantener la mínima concentración inhibitoria (MIC) hasta el cuarto día de los antibióticos, resultando en una liberación prolongada de la droga (**Greco, 1991**).

Estudios realizados en diferentes tejidos humanos también han demostrado resultados positivos en regeneración, tal es el caso de:

La descripción de 2 modelos experimentales in vitro para la reconstitución de mucosa de vejiga humana, la línea celular urotelial humana fue cultivada en matrices tridimensionales: gel de fibrinas/plaquetas, colágeno y células fibroblásticas. Observando baja densidad de células normales y células neoplásicas en la matriz del colágeno dando colonias aisladas de papilas. Mientras la alta densidad fue menor a la formación del ancho de la lámina epitelial pluriestratificada, re-estableciendo el epitelio transicional normal. En contraste se observó aumento de la densidad en la matriz de fibrina/plaquetas sin permitir la formación de láminas epiteliales: solamente las colonias aisladas de células normales y pequeñas colonias de células neoplásicas esparcidas. Las pruebas de crecimiento y reducción de la citotoxicidad, mostraron que el efecto inhibitorio del crecimiento del gel fibrina/plaqueta en células uroteliales, fue probablemente debido a la activación no específica del complemento contenido en la fracción plasmática, que precipitaron en forma de fibrina-adhesiva. Conjuntamente, estos hallazgos permitieron sacar las siguientes conclusiones: 1. la nueva vejiga obtenida por células uroteliales cultivadas en la matriz colágena reproduce la mucosa normal de la vejiga y podría ser utilizada en estudios farmacológicos, 2. la gel fibrina/plaqueta inhibe específicamente el crecimiento celular neoplásico urotelial y podría ser usado como andamiaje en la reconstitución quirúrgica de la vejiga (**De Angeli, 2004**).

El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia clínica de plasma rico en plaquetas, hueso autólogo, y fibrinógeno autólogo como un procedimiento de crioprecipitación en aumento de seno maxilar. Seis pacientes bajo procedimiento de aumento de seno maxilar fueron incluidos en este estudio. El PRP y fibrinógeno autógeno en forma de crioprecipitación fue preparado de 300 ml de sangre, el aumento de seno fue con injerto óseo intraoral, PRP y crioprecipitación. La cantidad de regeneración fue evaluada cualitativa y cuantitativamente preoperatoria y postoperatoria a los 6 meses después de la intervención. La ortopantografía fue realizada preoperatoriamente a los 3 y 6 meses después de la cirugía. El promedio de la concentración de plaquetas fue de 320.5% fue obtenida de la línea base del conteo de plaquetas sanguíneas. Este análisis tomográfico indica un promedio de aumento óseo de 6.27mm, radiográficamente un recubrimiento morfológico satisfactorio de la mandíbula fue obtenido y la no reabsorción del injerto fue notificada. La ortopantomografía indicó mineralización temprana a los tres meses post operatorio en toda la población estudio. Indicando que esta técnica parece ser segura y efectiva, y los resultados preliminares justifican el uso clínico de PRP asociado con crioprecipitación **(Graziani,2005)**.

En un modelo terapéutico que involucra ingeniería de tejidos aproximándose a la reparación del grosor parcial del defecto en el cartílago articular, el factor de diferenciación condrogénica requiere asegurar la cicatrización específica del tejido. El factor de crecimiento transformante B1 (TGF- 1) tiene esta capacidad,

pero en concentraciones altas en inyección directa en la articulación no son recomendadas. El sistema de liberación puede ser aplicado directamente al sitio del defecto y que la liberación de la droga sea gradualmente sobre un periodo de algunas semanas. La encapsulación liposómica representa cada una un sistema, y ha sido recientemente implementada con éxito en modelos animales para la reparación del cartílago. Sin embargo, la cinética de la liberación de matrices de TGF- 1 con fibrina, conteniendo estos agentes en alguno de los dos liposomas encapsulados o libres, fue monitoreada en líquido por 25 días in Vitro. Durante los 5 primeros días, el coagulo sanguíneo contenía de liposomas encapsulados TGF- 1 y liberación de citoquina en una rata baja de (2% a 4% por día), al final del periodo de incubación solamente el 40% de liposomas encapsulados se había liberado en forma de coagulo de fibrina, comparado con el 68% de estas moléculas conteniendo moléculas libres. La encapsulación de liposomas representa una adecuada medida de estabilización en el sistema de liberación lenta en la ingeniería de los tejidos aproximándose a la reparación del cartílago articular (**Giannoni,2003**).

La reparación de tejido conectivo envuelve interacciones entre los factores de crecimiento y moléculas de la matriz extracelular, los biomateriales biológicos pueden ser usados para transportar y liberar factores de crecimiento y estimular la cicatrización de la herida. En este estudio los fibroblastos fueron cultivados en suero libre en colágeno tipo I, ácido hialurónico, condroitin sulfato, fibronectina o fibrina, FGF, EGF, PDGF, fueron incorporados dentro de estos sustratos, las

distribución de GFs dentro de ECM análoga fue relativamente uniforme y los GFs retenidos en sustratos, la replicación de los sustratos fue determinada por la incorporación de timidita y comparada a un grupo control, en colágeno o condroitin sulfato la incorporación de GFs no se obtuvo mejoría significativa de proliferación celular, en ácido hialurónico la incorporación de GFs y PDGFs mejoró la replicación celular a las 48 horas, la incorporación de PDGF en fibronectina mejoró la replicación celular, en fibrina la incorporación de PDGF, EGF Y FGF tuvo una mejoría significativa en la replicación celular. La fibrina sosteniendo la actividad biológica de los factores de crecimiento en particular FGF , pueden ser transportadas por GF para estimular la replicación celular **(Roy,1993)**.

El objetivo en la terapia periodontal actual, es la regeneración de estructuras perdidas o enfermas y los procedimientos quirúrgicos convencionales como el debridamiento con colgajo abierto ofrece una opción limitada de tal modo que, procedimientos quirúrgicos para predecir la regeneración de tejidos periodontales, se están desarrollando, analizando y empleando en la práctica clínica **(Wang,2005)**. Revisiones acerca de las características biológicas y desarrollo natural de los factores de crecimiento, sus niveles de actividad molecular y su potencial osteogénico en reconstrucción y reparación en hueso, el PDGF juega un papel importante induciendo la proliferación y diferenciación de células mesenquimales, siendo un gran mediador para la cicatrización de hueso en procesos de trauma e infección, el IGFs tienen un papel importante

en el crecimiento general y mantenimiento de el esqueleto corporal, ahora, en combinación con PDGF promueve la regeneración ósea en defectos dentoalveolares alrededor de implantes o después de pérdida ósea. El TGF β solo en reconstrucción posee resultados inciertos, ya que necesita un efecto bifásico de células concominantes para la formación ósea, el cual suprime la proliferación y diferenciación en altas concentraciones. Las BMPs, BMP2, BMP4 y BMP7 en particular, parecen ser las más efectivas en términos de osteogénesis y reparación de defectos óseos. Esta eficacia depende en el tipo de transporte y puede estar sujeto a factores desconocidos de pruebas feacibles resultando en datos ambiguos (**Schilephake,2002**). La actividad de factores de crecimiento en la regeneración ha sido reportada con fibrina autóloga, la cual contiene una gran cantidad de plaquetas que a su vez poseen gran cantidad de factores de crecimiento (**Choi,2005**). Adicionalmente el papel primario de esta es proveer un andamiaje para el trombo intravascular y también en las propiedades viscoelásticas del coagulo además de: 1. Supresión del factor XIII, 2. Diferenciación de trombina en fibrina regulando la formación del coagulo, 3. Interacción con la matriz extracelular por medio de fibronectina a fibrina, 4. Interacciones moleculares y celulares de fibrina, mediada por la heparina de células endoteliales y plaquetas proliferación de fibroblastos y formación de capilares (angiogénesis), 5. Los leucocitos se unen a la fibrina vía integrina creando una gran afinidad por monocitos y neutrofilos (**Mosesson,2005**). El papel del factor tisular (TF) en la inflamación es mediado por la coagulación sanguínea. El TF inicia la coagulación sanguínea extrínseca en la cascada por

una serie de proteasas FVIIa, FXa y trombina (FIIa) debido a la producción del coagulo de fibrina en presencia de fosfolípidos y Ca, esta sobrerregulación de TF produce un estado inflamatorio con una gran transmisión de las proteasas. Un efecto antagonista incluye: 1. Subregulación de TF, 2. Anticoagulación, 3. Bloqueo, previniendo y limitando el proceso de la cascada de coagulación, contribuyendo no solo en la inflamación sino como antitrombótico en cardioprotección **(Chu,2005)**. La fase inicial de la reparación de la herida involucra inflamación, inducción de TF, formación de la matriz de fibrina y formación de nuevos vasos sanguíneos. En diabetes por ejemplo, la inducción del factor tisular en respuesta a cicatrización, incrementa la producción de factor de crecimiento endotelial (VEGF), disminuyendo el sangrado local, el tiempo de cierre de la herida disminuyó un 50% reduciendo de 5.5 días a 4.1 días en pacientes diabéticos no tratados, lo cual no sucedió en los pacientes donde no se utilizó TF. Demostrando que las heridas en diabéticos presentan una deficiencia de TF en comparación de los no diabéticos involucrando una respuesta inflamatoria temprana **(Chen,2005)**.

Pero.... ¿Qué es el plasma rico en plaquetas? El PRP es una fuente de factores de crecimiento que soportan la cicatrización de tejidos blandos y duros, a partir de un concentrado de plaquetas autólogas que se adicionan a la herida o al injerto para dar soporte o agilizar el proceso de cicatrización. Pero... Por qué PRP? El Coagulo sanguíneo inicia la cicatrización y la regeneración. Un coagulo natural contiene 95% rbc's, 4% plt, 1% wbc, y un coagulo de PRP contiene 95% plt 4% rbc's 1% wbc's, por lo tanto la concentración de PRP enriquece al

coágulo natural para iniciar más rápidamente y completar el proceso de cicatrización. Sus componentes específicos son: factor derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento transformante (TGFB), los cuales se encuentran en los gránulos alfa de las plaquetas, fibronectina y vitronectina que son moléculas de adhesión celular en plasma y fibrina. Desde 1994, la fibrina autóloga adhesiva (AFA), ha sido utilizada con hueso canceloso en reconstrucción mandibular, mostrando consolidación temprana radiográficamente, lo cual se le atribuye a la osteoconducción dada por los osteocomponentes celulares en injertos por la red de fibrina desarrollada por la AFA. Una vez que las plaquetas entran en contacto con el tejido conectivo, la membrana es activada y los gránulos alfa liberan las citoquinas a través de la membrana celular, acompañadas de histonas/cadenas de carbohidratos. El primer factor de crecimiento que inicia la cicatrización de la herida, que se encuentra de 3 formas: PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\beta\beta$ y PDGF $\beta\alpha$, una vez activos se adhieren a los receptores transmembrana en células escogidas, causan la activación intracitoplasmática y alta energía de la activación de fosfatos óseos y a su vez desencadena la expresión de varios genes. Entre las principales funciones de los PDGF están: Estimular la replicación celular (mitogénesis), incrementar la población celular de células de la cicatrización, las células stem y osteoprogenitoras son parte de la cicatrización ósea, activación de los macrófagos causantes de debris en los sitios de la herida y forman una segunda fuente de factores de crecimiento para continuar la regeneración ósea, las células endoteliales forman nuevos capilares dentro de la herida (angiogénesis).

El TGFb son una superfamilia de factores de crecimiento y diferenciación, que incluye 13 proteínas morfogenéticas (BMP). TGFβ1 y TGFβ2 se encuentran en las plaquetas, y están muy involucrados con la formación de la matriz (ósea, cartilago y matriz de la lámina basal vascular), en los gránulos alfa de las plaquetas y como respuesta de injurias o cirugías. El TGFb cuyas células activadoras son: Fibroblastos que sufren división celular y forman colágeno, las células endoteliales que producen nuevos capilares, células ostoprogenitoras que realizan la futura diferenciación marcadores de la matriz ósea, células condroprogenitoras que producen matriz para cartilago, células stem mesenquimales que producen mitosis e incrementan la población de células en la cicatrización de la herida. Por otro lado, la Fibronectina y Vitronectina son células de adhesión molecular que ayudan a los movimientos durante la proliferación y migración, encargadas en la cicatrización ósea y de cartílagos por medio de osteoconducción vía endocitosis, que proveen firmeza a las células en movimiento y la fibrina la cual contribuye a la movilidad celular en la herida, un entrecruzamiento de proteínas derivadas de fibrinógeno en plasma, que sirve como andamiaje para la migración de plaquetas y sus factores de crecimiento hacia la herida, este entrecruzamiento ocurre como parte de el proceso de coagulación y asegura una distribución randomizada de plaquetas a la herida. Clínicamente adicionando PRP se encontró una aceleración en la maduración del injerto óseo, aceleración de la cicatrización de injertos de piel y mejoramiento de la hemostasis en defectos de tejido blando y duro siendo un procedimiento muy seguro ya que es un material autólogo lo cual disminuye el riesgo de

enfermedades transmisibles como VIH y hepatitis. Entre las aplicaciones de los factores de crecimiento se encuentran eficacia en la aceleración de injertos óseos autógenos, proveen formación ósea, incrementan la densidad de hueso formado, revascularización por actividad angiogénica de PDGF y TGFb, como andamiaje por migración epitelial a partir de la fibrina, rápida granulación de tejidos, epitelialización, menos dolor y retorno temprano de la actividad normal de los tejidos (**Marx y col,1998**).

Estudios histométricos evaluaron la regeneración ósea en alvéolos post-exodoncia con y sin la aplicación de PDGF y (IGF-1). Fueron removidos los premolares y 32 implantes fueron insertadas en 8 perros. Antes de la inserción 2 implantes recibieron una aplicación de 5 microgramos/ml de PDGF y IGF-1 en 0.1ml de 4% de metilcelulosa gel ó 0.10ml de 4% de metilcelulosa gel sola como control. 3, 8 y 12 semanas después de la inserción de los implantes, secciones no calcificadas fueron obtenidas y el grado de contacto óseo con la superficie del implante, el área ósea y el sellado fue medido entre los límites de la rosca de el implante concluyendo que PDGF/IGF combinados toman parte en la fase inicial de la reparación ósea (**Stefani y col,2000**). La regeneración ósea guiada es un método quirúrgico aceptado y empleado en los implantes odontológicos para incrementar la cantidad y calidad ósea del hueso en áreas localizadas de defectos alveolares, sugiriendo propiedades osteoinductivas. Como se mencionó anteriormente, el plasma rico en plaquetas (PRP) es una modificación de fibrina echa de sangre autóloga, usada como factor de crecimiento liberador en altas

concentraciones en los sitios donde se requieran injertos óseos. En resumen los factores de crecimiento de plaquetas incluyen: factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante, factor-1 de crecimiento de insulina y factor plaquetario, los cuales señalan la migración de células mesenquimales y epiteliales localmente e incremento de colágeno y síntesis de la matriz **(Sanchez y col, 2003)**. Recientes revisiones indican que los elementos de las proteínas contenidas en el PRP pueden ser utilizadas para incrementar la velocidad de la deposición y calidad de regeneración ósea cuando se desea aumentar maxilares edéntulos para colocar implantes, ya que los factores de crecimiento presentes en el plasma rico en plaquetas inician una secuencia de eventos microscópicos que resultan en la formación tejido óseo capaz de soportar implantes para su subsiguiente colocación de la restauración **(Rosenberg,2000)**.

El PRP es un concentrado de factor de crecimiento de plaquetas y factor de crecimiento transformante, obtenido de una serie de procedimientos y concentraciones de plaquetas por densidad en gradiente de centrifugación. Esta técnica produce una concentración de plaquetas humanas de 338% e identifica el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento transformante. Una evaluación con anticuerpos monoclonales de injertos de médula cancelar, demostraron que estas células son capaces de responder a los factores de crecimiento por comportamiento de los receptores de la membrana celular. La cantidad de factores de crecimiento obtenida por injertos adicionales

con PRP evidenciaron una tasa de maduración radiográfica de 1.62 a 2.16 en tiempo comparándola con los que no utilizaron PRP, y la evaluación histométrica obtuvo también una ganancia en la densidad del injerto al cual se le adicionó PRP 74%, en comparación con el que no se le adicionó PRP 55.1% (**Marx ycol, 1998**). Los factores de crecimiento inician y modulan la cicatrización de la herida en tejidos blandos y duros. Una reciente estrategia para promover la cascada de la cicatrización fue preparar un concentrado plaquetario suspendido en plasma (PRP), el cual se administra en los sitios de la herida. De acuerdo a esto se han realizado estudios para cuantificar el número de plaquetas y factores de crecimiento realizados de un concentrado de plaquetas. Sacaron sangre total de 10 pacientes sanos a los que se les realizaría cirugía cosmética, el contenido de plaquetas fue determinado usando un Cell Dyn 3200. El factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor transformante β 1, factor de crecimiento vascular endotelial y el factor de crecimiento de insulina fueron medidos en el plasma rico en plaquetas usando el método de la enzima inmunoabsorbente. Adicionalmente, la activación de plaquetas durante el procedimiento de concentración fue analizada y midieron el valor del serum en sangre. En la concentración de plasma rico en plaquetas comparado con la sangre total se encontró (sangre total $197 \pm 42 \times 10^6$ plaquetas/microl; concentrado de plaquetas $1600 \pm 330 \times 10^6$ plaquetas/microl). La concentración de factores de crecimiento también aumentó con el incremento del número de plaquetas, sin embargo, la concentración de factores de crecimiento varió de paciente a paciente. En promedio para la sangre total comparada con el plasma

rico en plaquetas, el factor de crecimiento derivado de plaquetas aumentó su concentración de 3.3+/- 0.9 ng/ml a 17 +/- 8 ng/ml, el factor de crecimiento transformante β 1 aumentó 35 +/- 8 ng/ml a 120 +/- 42 ng/ml, el factor de crecimiento endotelial aumentó 115 +/- 110 pg/ml a 55 +/- 1030 pg/ml y el factor de crecimiento endotelial aumento 129 +/- 61 pg/ml a 470 +/- 320 pg/ml, y no se encontró incremento en el factor de crecimiento de insulina. En conclusión una gran variedad de factores de crecimiento en la terapéutica fueron detectados y relacionados con las plaquetas en niveles significantes en preparaciones de plasma rico en plaquetas, y sus concentraciones y su liberación pueden ser capaces modular la cicatrización de una manera muy específica (***Epple y col, 2004***).

El plasma rico en plaquetas (PRP) es una fracción de plasma, la cual el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor transformante β 1 pueden ser concentrados. Es convincente que la aplicación tópica de PRP regula la actividad y subsecuente promoción de la regeneración periodontal en vivo. Sin embargo las concentraciones de estos factores de crecimiento en PRP no están específicamente determinadas y los efectos biológicos de los PRP en los niveles moleculares y celulares no han sido determinados aún. PRP obtenido de 20 pacientes sanos fueron preparados de plasma en centrifugación, esta preparación fue inmediatamente evaluada por PDGF- $\alpha\beta$ y TGF- β 1 usando el método de la enzima inmunoabsorbente (ELISA).

El efecto biológico de las preparaciones de PRP fue

evaluado en células osteoblásticas, epiteliales, fibroblastos y células del ligamento periodontal. La actividad mitogénica fue evaluada por conteo del número de células, evaluando incorporación la 5-bromodeoxirubina (BrdU) y a su vez evaluada la fosfatasa alcalina (ALP) inmunocitoquímicamente. En las preparaciones de PRP se concentraron mas de 70.9×10^4 cel/microl, (283.4% de plasma no concentrado). Los niveles de PDGF- $\alpha\beta$ y TGF- β 1 fueron también concentrados mas de 182.0 ng/ml (440.6%) y 140.9 ng/ml (346.6%), respectivamente. Análisis revelaron una significativa correlación entre la cantidad y niveles de estos factores de crecimiento, el PRP simuló la síntesis de DNA osteoblástico y de la división celular (138% de control), con simultanea baja regulación de la fosfatasa alcalina, pero supresión en la división de células epiteliales (80% de control), sin dejar a un lado que el PRP también simuló la síntesis de DNA en células de ligamento periodontal y fibroblastos. En conclusión los datos demostraron que el PDGF- $\alpha\beta$ y el TGF- β 1 fueron altamente concentrados en las preparaciones de plasma rico en plaquetas, sugiriendo que el PRP modula la proliferación celular en un tipo de célula de manera específica, pudiendo ser benéfico para la terapia de regeneración periodontal (**Okuda y col 2003**).

El uso de factores de crecimiento en la regeneración de tejidos orales en combinación con factores de crecimiento puede ser utilizado sinérgicamente para proveer esta regeneración. Una combinación de proteína-2 morfogenetica (BMP-2), factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), factor derivado de

plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF) fueron usados en un cemento bioabsorbible, sin hidroxapatita con fosfato tricalcico para comparar los efectos de los GFC. Encontrando un incremento al contacto en la interfase hueso implante y disminución del riesgo de periimplantitis con GFC **(Meraw,2005)**.

El factor de crecimiento recombinante humano (rhPDGF- $\beta\beta$) es un potente factor de crecimiento en la cicatrización y simulador de la proliferación de las células óseas y del ligamento periodontal. La hipótesis evaluada en este estudio fue la aplicación de (rhPDGF- $\beta\beta$) incorporada a aloinjertos óseos para inducir la regeneración del aparato de inserción completamente nuevo, incluyendo hueso, ligamento periodontal y cemento en defectos infraóseos interproximales y lesiones de furca grado II. En 15 sitios de 9 pacientes adultos con periodontitis severa donde se requería exodoncia de dientes por defectos infraóseos interproximales o lesiones de furca grado II, 11 defectos se seleccionaron para recibir rhPDGF- $\beta\beta$, luego se realizó debridamiento quirúrgico con un colgajo de espesor total , los dientes fueron marcados en la parte apical de el calculo, los defectos óseos fueron debridados y las raíces de los dientes fueron alisadas. Los defectos infraoseos fueron rellenos con aloinjertos óseos congelados desmineralizados desecados (DFDBA) y saturados con una de tres concentraciones de (rhPDGF- $\beta\beta$) (0.5 mg/ml, 1.0 mg/ml, or 5.0 mg/ml), 4 defectos infraóseos fueron tratados con un injerto comercialmente disponible y una bicapa de membrana colágena. Radiográficamente, PD y CAL obtenidos preoperatoriamente como base de datos y 9 meses después. A los 9 meses

después. A los 9 meses postoperatorios, los dientes del estudio y tejidos circundantes fueron removidos en bloque. Los datos clínicos y radiográficos fueron analizados por cambios en la base de datos del tipo de defecto y concentración de PDGF. Los especímenes histológicos fueron analizados por la presencia de regeneración de un completo aparato de inserción nuevo coronal a la marca que se tomó como referencia. En el posquirúrgico la herida cicatrizó rápidamente, fue firme, y se presentó un color rosado de la encía entre los 7 y 10 días después de la cirugía y la reacción de los tejidos fue favorable en relación con el tratamiento en el curso del estudio. En los sitios con aloinjerto/rhPDGF, la profundidad al sondaje redujo los defectos interproximales 6.42 ± 1.69 mm y se ganó nivel de inserción clínica 6.17 ± 1.94 mm y radiográficamente el relleno fue de 2.14 ± 0.85 mm. Los sitios rellenos con hueso inorgánico bovino en colágeno tuvieron una reducción en la profundidad al sondaje vertical y ganancia de inserción de 5.75 ± 0.5 y 5.25 ± 1.71 respectivamente. Los defectos de furca tratados con aloinjerto/rhPDGF exhibieron un promedio de reducción en profundidad al sondaje horizontal y vertical de 3.40 ± 0.55 mm y 4.00 ± 1.58 mm respectivamente. La ganancia en los niveles clínicos de inserción fue de 3.2 ± 2.17 mm. La evaluación histológica reveló regeneración completa del aparato de inserción, incluyendo nuevo cemento, ligamento periodontal y hueso coronal a la marca realizada en la raíz como referencia en 4 de 6 defectos interproximales y en todos los defectos de furca tratados con PDGF, y solo dos de los defectos infraóseos tratados con membrana obtuvieron regeneración. En conclusión el uso de (rhPDGF- $\beta\beta$) mezclado con aloinjertos óseos resulta en

regeneración periodontal en defectos infraóseos interproximales y lesiones de furca grado II, siendo este el primer reporte de regeneración periodontal demostrado histológicamente lesiones de furca grado II en humanos (**Nevins y col, 2003**).

Como se ha mencionado, la evidencia clínica sugiere que el concentrado de plaquetas (PC) puede tener efectos benéficos a la terapéutica en la cicatrización de tejidos blandos y duros debido al contenido de factores de crecimiento en las plaquetas. El objetivo de este estudio fue: 1. Determinar las concentraciones de factor de crecimiento de plaquetas (PDGF- $\beta\beta$), factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y factor de crecimiento de fibroblastos (β FGF) relacionados con PC y sangre total (WB), antes y después de la adición de varias concentraciones de calcio y trombina. 2. Evaluar la importancia fisiológica relacionándola con la angiogénesis. La sangre total y concentrado de plaquetas fueron preparados de tres voluntarios sanos, el método de la enzima inmunoabsorbente fue realizado específicamente para PDGF- $\beta\beta$, TGF- β 1, VEGF y β FGF, recogidos 30 minutos antes y después se les adicionaron varias concentraciones de calcio y trombina. También se le adicionaron Células Endoteliales de Venas Umbilicales Humanas (HUVEC). La concentración de factor de crecimiento detectada en PC fue significativamente grande (280% a 800% de incremento) y el calcio y la trombina indujeron el factor de crecimiento de PC, sugiriendo que PC puede

simular la formación de vasos sanguíneos en las terapias de regeneración **(Lacaste y col,2003)**.

PDGF puede ser usado para promover la cicatrización en muchos modelos in vivo e in vitro de regeneración periodontal. El PDGF puede interactuar con otro mediador, el ácido lisofosfatídico (LPA), que aumenta la respuesta regenerativa en los sistemas no orales. El PDGF y LPA son liberados por las plaquetas en el coagulo sanguíneo, los cuales son esenciales para la cicatrización periodontal temprana. El propósito de este estudio fue evaluar la interacción básica del LPA con fibroblastos gingivales (GF) solos y con PDGF- $\beta\beta$ para promover el crecimiento y la migración de fibroblastos, así como también sus efectos en un modelo in vitro de cicatrización oral. La respuesta regenerativa de los fibroblastos fue medida usando 1 y 10 μM LPA en ausencia o presencia de 1 a 10 ng/ml PDGF- $\beta\beta$. El crecimiento de células fue determinado usando la incorporación de timidina y conteo celular. La respuesta migratoria fue medida usando cambios microquimiotáxicos y para los experimentos in vitro de la cicatrización de la herida, se tomaron muestras de fibroblastos que habían crecido in vitro, de 3mm de grosor y el porcentaje de relleno fue analizado histomorfométricamente durante los días 4, 6 y 9. Los fibroblastos exhibieron una proliferación y respuesta quimiotáctica al LPA, esta respuesta fue sinérgica cuando el LPA y PDGF- $\beta\beta$ estuvieron presentes juntos en el estudio. El LPA no posee estimulación propia de relleno pero cuando se combina con PDGF- $\beta\beta$ el relleno de la herida fue equivalente al 10% del serum positivo control por 6 días

(5.5 control negativo) y a los 9 días solo de (6 control negativo). Concluyendo que estos estudios proveen la primera evidencia de que el LPA estimula la respuesta regenerativa de los fibroblastos y estos interactúan posiblemente con PDGF- $\beta\beta$ para regular esta acción. Los resultados sugieren que el LPA necesita futuras investigaciones en el sistema oral como un factor que puede ser considerado incorporarse cuando se diseña una nueva terapia periodontal usando PDGF en la cicatrización **(Cerutis y col, 2004)**.

Lo poco predecibles que son los tratamientos de regeneración periodontal en lesiones de furca grado III han estimulado a realizar estudios que provean ciertos resultados, como el uso de factores de crecimientos polipeptídicos. El objetivo de este estudio fue evaluar histológica e histométricamente, el efecto de la aplicación tópica de factor de crecimiento de fibroblastos (β -FGF) asociado con regeneración periodontal tisular guiada (GPTR) en el tratamiento de defectos clase III inducidos quirúrgicamente en perros. Los segundos y cuartos premolares de perros fueron usados en el estudio, asignando uno de los tres tratamientos a cada grupo así: grupo 1: (Control) Tratado con raspaje y alisado radicular, tetraciclina (125 mg/ml) y regeneración tisular guiada con membrana colágena; Grupo 2: Tratamientos como el grupo uno, mas 0.5mg de (β -FGF); Grupo 3: Como el grupo uno mas 1.0mg de (β -FGF). Después de 90 días del período de cicatrización, un proceso histológico de rutina y tinción con hematoxilina y eosina fueron desarrollados. El análisis descriptivo indicó mejor regeneración en el grupo tratado con (β -FGF), mientras que los datos

histométricos mostraron mayor relleno de los defectos en el grupo 2 en comparación con los defectos del grupo 3 y 1. Concluyendo que (β -FGF), en dosis pequeñas puede alcanzar la regeneración en lesiones de furca grado III, con un gran relleno del defecto de tejido mineralizado y no mineralizado (**Rossa y col, 2000**).

Las resecciones gingivales presentan pérdida de tejidos blandos y duros, pruebas clínicas randomizadas fueron realizadas para evaluar la eficacia clínica del Injerto Concentrado de Plaquetas (PCG) en el tratamiento de defectos gingivales bucales de Miller clase I y clase II y comparar la cicatrización de los tejidos blandos con injertos de Tejido Conectivo Subepitelial (SCTG). 17 arcos en 15 pacientes con resecciones gingivales bilaterales tratadas con (SCTG) y PCG cubiertos con colgajos desplazados coronalmente fueron utilizados, Resecciones Gingivales profundas (VRD), niveles de Inserción Clínica (CAL), profundidades clínicas de sondaje (PD) y Ancho de Encía Queratinizada (KTW) fueron medidas preoperatoriamente y 8 meses postquirúrgicamente. Niveles Disconformes Postquirúrgicos (PSDL) y conteo manual de plaquetas también fueron desarrollados, así como también resultados estéticos. El promedio de VRD decreció estadísticamente de 2.43 mm prequirúrgico a 0.48 mm con PCG (80% de cubrimiento radicular) y de 2.48 mm a 0.17 mm con SCTG (95% de cubrimiento radicular). No hubo diferencias significativas en el tratamiento entre VRD, CAL y KTW, mientras la media de PD fue significativamente baja en el grupo con PCG (1.05mm) comparándola con el grupo SCTG (1.79mm). El

cubrimiento radicular fue alcanzado en el 60% del grupo PCG y de 65.5% en el grupo de SCTG. PSDL fue significativamente bajo en el posquirúrgico del grupo PCG y el conteo de plaquetas demostró un incremento de 5 en el PC. Tejido blando en el grupo de PCG demostró mucho mejor contorno y textura comparándolo con el grupo SCTG, demostrando que el injerto concentrado de plaquetas puede ser una alternativa como material de injerto en resecciones gingivales resultando en mejor apariencia estética (**Cheung y col, 2004**).

Una combinación de PRP más hueso mineral poroso bovino (BPBM) y Regeneración Tisular Periodontal Guiada (GPTR) fue realizada para demostrar su efectividad en la reducción de profundidad al sondaje, ganancia de inserción clínica y relleno de defectos infraóseos en lesiones periodontales. Se comparó la efectividad clínica de 2 técnicas regenerativas para defectos infraóseos en humanos: una combinación de PRP/BPBM/GTR Vs una combinación de PRP/BPBM. 21 pacientes con defectos infraóseos participaron en el estudio, los cuales fueron tratados quirúrgicamente con combinaciones de PRP/BPBM/GTR o de PRP/BPBM. Los resultados primarios del estudio incluyeron cambios en la profundidad al sondaje, niveles clínicos de inserción y relleno del defecto lo cual fue revelado en la re-entrada a los 6 meses de realizada la cirugía en ambas modalidades resultando en una significativa reducción de la profundidad al sondaje y ganancia de inserción clínica comparada con los valores iniciales, así la profundidad al sondaje fue de $3.98 \text{ mm} \pm 1.02 \text{ mm}$ en bucal y $3.94 \pm 10.9 \text{ mm}$ en lingual para el grupo PRP/BPBM y $4.19 \pm 10.8 \text{ mm}$ en bucal y 4.21 ± 10.9

mm en lingual para el grupo PRP/BPBM/GTR. La ganancia de inserción clínica fue de 3.78 ± 10.7 mm en bucal y 3.84 ± 10.7 mm en lingual para el grupo PRP/BPBM y 4.12 ± 10.7 mm en bucal y 4.16 ± 10.8 mm en lingual para el grupo PRP/BPBM/GTR. La cirugía de re-entrada reveló que el relleno del defecto fue similar para ambos grupos (grupo con PRP/BPBM: 4.82 ± 11.3 mm en bucal y 4.74 ± 11.3 mm en lingual; en el grupo con PRP/BPBM/GTR: 4.96 ± 11.2 mm en bucal y 4.78 ± 11.3 mm en lingual). Los resultados de este estudio mostraron que la combinación de PRP/BPBM/GTR y PRP/BPBM son efectivas en el tratamiento de defectos infraóseos presentes en pacientes con periodontitis crónica avanzada. Sugiriendo también que la adición de GTR no trae muchos beneficios clínicos con PRP/BPBM, haciéndose necesario futuros estudios sobre el efecto individual del PRP y BPBM en comparación con los resultados clínicos alcanzados con su combinación **(Lekovic y col, 2002)**.

En el tratamiento periodontal de defectos infraóseos, los beneficios de adicionar PRP al material de injerto óseo no ha sido muy evaluado. El propósito de este estudio fue comparar los resultados obtenidos por la combinación de PRP y xenoinjerto derivado de bovino (BDX) con el injerto óseo sólo. 13 pacientes fueron incluidos en el estudio y los defectos óseos fueron marcados de acuerdo a las medidas intraquirúrgicas y clasificándolos entre los que tuvieron inserción de ≥ 6 mm, y defectos detectables radiográficamente de ≥ 4 mm, con 2 paredes ósea remanentes que no involucraran la furca. Después de la fase higiénica se examinó la profundidad al sondaje (PD), niveles clínicos de inserción (CAL) y

recesiones (REC). Durante el debridamiento a colgajo abierto los defectos fueron randomizados y asignados para recibir algún tratamiento: BDX mezclado con PRP o BDX solo. Las medidas tomadas intraquirúrgicamente fueron obtenidas como base de datos, postquirúrgicamente fue desarrollado un programa de mantenimiento y PD, CAL y REC fueron evaluadas con medidas bucales y linguales en cada defecto. Los cambios a los 6 meses con cada parámetro de medida fueron calculados pre y post quirúrgicamente comparándolos entre los dos grupos de tratamiento. El promedio de cambios fue reducción de PD:3.54 y 2.53mm; ganancia de CAL:3.15 y 2.31 mm; y REC:-0.38 y -0.23mm, respectivamente. Concluyendo que la adición de altas concentraciones de plaquetas autólogas a un xenoinjerto derivado de bovino en defectos infraóseos provee una gran respuesta periodontal (**Hanna y col, 2004**).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es importante en la biología celular y en la formación de vasos sanguíneos y un candidato terapéutico para la estimulación de la angiogénesis dependiente de la regeneración tisular. El objetivo de este estudio fue otorgar la actividad angiogénica de (VEGF) en el biomaterial de fibrina, un substrato natural para el crecimiento celular endotelial y clínico aceptado como fibrina. Cuando se usa como matriz de crecimiento incorporando materiales como VEGF puede ser usado en una variedad de situaciones clínicas que requieren una respuesta angiogénica en una región isquémica o en implantes (**Zisch y col, 2001**).

1.5 Objetivos

Analizar mediante una revisión de literatura sistematizada, los resultados que reporta la evidencia para el manejo de colapsos de reborde, recesiones gingivales y enfermedad periodontal con membranas de factores de crecimiento y fibrina autóloga y doxiciclina.

1.5.1 Objetivos Específicos

1.5.1.1 Analizar mediante una revisión de literatura sistematizada, los resultados que reporta la evidencia para el manejo de defectos de recesiones gingivales con membranas de factores de crecimiento y fibrina autóloga y doxiciclina

1.5.1.2 Analizar mediante una revisión de literatura sistematizada, los resultados que reporta la evidencia para el manejo de colapsos de reborde alveolar con membranas de factores de crecimiento y fibrina autóloga y doxiciclina

1.5.1.3 Analizar mediante una revisión de literatura sistematizada, los resultados que reporta la evidencia para el manejo de la enfermedad periodontal con membranas de factores de crecimiento y fibrina autóloga y doxiciclina

2. ASPECTOS METODOLÓGICOS

2.1 Tipo de estudio

Revisión sistematizada de literatura

2.1.1 Selección de artículos

MEDLINE de publicaciones científicas comprendidas entre enero de 1995 y septiembre de 2005.

2.2 Criterios de selección

2.2.1 Criterios de inclusión:

- Estudios clínicos controlados
- Estudios realizados en pacientes con periodontitis crónica
- Pacientes tratados con doxiciclina
- Pacientes tratados con Factores de Crecimiento y Fibrina Autólogos

2.2.2 Criterios de exclusión:

- Reporte de casos clínicos

2.3 Procedimiento

Esta investigación es primordialmente documental, basada en un rastreo bibliográfico. Las fuentes de información estuvieron conformadas por una revisión sistematizada de literatura en MEDLINE de publicaciones científicas comprendidas entre enero de 1995 y septiembre de 2005 en Journals, tales como: Internacional Journal Maxillofacial Implant, Journal of Clinical Periodontology, Journal of Periodontology Research, Journal of Periodontology y Periodontology 2000, además de otras publicaciones en: Int J Oral Maxillofacial Surg, Int J Periodontics Restorative Dent, J Endodont, Clin Implant Dent Rel Res, J Am Dent Assoc, J Calif Dent Assoc, Clin Oral Implant Dent e Implant Dent. Las palabras claves utilizadas fueron: doxycyclin, periodontal disease, local delivered, intrabony defects, growth factors and fibrin, bone augmentation, mucogingival deformities, alveolar bone collapse, gingival recession.

Para analizar este balance, se utilizó el indicador bibliométrico de la tabla 1. (**Vanegas-2003**). La investigación se adelantó en dos fases: la primera, descriptiva, tuvo como fin dar un recuento de los estudios realizados entre 1995 y 2005, teniendo en cuenta temas, delimitación contextual y la metodología

utilizada para plantear el análisis bibliométrico, la recolección de los datos se efectuó bajo los parámetros de: autor/año de publicación, tipo del estudio, tamaño de la muestra, resultados de estos y conclusiones, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión antes establecidos. La segunda fase fue la interpretativa por unidades temáticas. En esta, se agrupó la información con el fin de plantear hipótesis o afirmaciones sobre las tendencias en la investigación del manejo de colapsos de reborde, recesiones gingivales y enfermedad periodontal con membranas de factores de crecimiento y fibrina autóloga y doxiciclina, identificando los temas relevantes, se analizaron y resumieron en tablas así: autor/años/Journal, tratamiento, Defecto (Nº y Tipo), Profundidad de sondaje (mm), recesión (mm), cambios en nivel clínico de inserción, relleno del defecto (vertical, horizontal y %). El análisis incluyó, estudios clínicos controlados, estudios realizados en pacientes con periodontitis crónica, pacientes tratados con doxiciclina y pacientes tratados con factores de crecimiento y fibrina autóloga. Los artículos fueron seleccionados teniendo en cuenta como criterio fundamental, que se derivaban de procesos de investigación o desarrollaban la estructura de un artículo académico (metodología, marco teórico, conclusiones y bibliografía), de tal modo, que no se tuvieron en cuenta los artículos de reflexión y opinión. Se excluyeron del estudio los reportes de casos clínicos.

El análisis se realizó en dos etapas. Inicialmente, ésta se ubicó a través de: título, autores, palabras claves, y bibliografía utilizada. En la segunda etapa, se elaboró la matriz bibliográfica, y según la información que arrojaba su lectura, se realizó una nueva selección de ésta, precisando los temas a los que hacían referencia de acuerdo al manejo de colapsos de reborde alveolar, recesiones gingivales y enfermedad periodontal con membranas de factores de crecimiento y fibrina autóloga y doxiciclina. Como resultado del vaciado de la información, se realizó una base de datos de consulta electrónica en la cual se encuentra resumida toda la información diseñada por unidades temáticas (Anexos 3). Para

analizar la información se tomó como indicador el número de artículos, y se contabilizó la información de cada uno de ellos, identificando los datos más representativos, analizando la frecuencia o número de investigaciones publicadas sobre cada uno de las unidades temáticas.

Tabla 1. Indicador bibliométrico utilizado en la investigación

<i>Publicaciones Internacionales Indexadas</i>	
Medida	Nº de artículos en las revistas incluidas en bases de datos reconocidas.
Limitación	No todas las publicaciones tienen la misma calidad, ya que no todos los artículos tienen igual alcance, calidad o impacto.

Fuente: Elaboración de los autores con base en Vanegas (2003)

3. RESULTADOS

3.1 Tratamiento de la Enfermedad periodontal con Doxiciclina

De 22 artículos (18.03%), encontrados sobre enfermedad periodontal y terapia adjunta con doxiciclina, 21 (95.45%) fueron en humanos y 1 (4.54%) en ratas, 3 (13.63%) de estos estudios concluyeron que el raspaje y alisado radicular mas doxiciclina adjunta resultan de igual forma que el raspaje y alisado radicular solo. 2 artículos (9.09%) se refieren a la comparación en el efecto de 3 antimicrobianos, (doxiciclina, minociclina y clorhexidina), previo raspaje y alisado radicular, donde uno de ellos obtuvo disminución en profundidades al sondaje, pero, solo ganancia de inserción clínica en el grupo con doxiciclina y en el otro la ganancia de inserción clínica es mayor en bolsas profundas que en bolsas poco profundas. 14 estudios (63.63%) describen el raspaje y alisado radicular mas doxiciclina como una terapia adjunta favorable al tratamiento de la enfermedad periodontal. Donde 5 de estos (35.71%) sugieren esta terapia es segura y efectiva en el manejo a largo plazo de la periodontitis crónica, y 1 artículo (7.14%) menciona que la instrumentación subgingival combinada con la aplicación local de doxiciclina en sitios periodontales profundos puede ser una opción para el tratamiento en la periodontitis crónica. Además, 2 artículos

(9.09%) explican que las diferencias microbiológicas observadas fueron atribuidas a la enzima anticolagenasa y a las propiedades anti-inflamatorias de la dosis subantimicrobiana de doxiciclina, y no a los efectos antimicrobiales de esta, y que, la administración a largo plazo de doxiciclina no contribuye a los cambios en la susceptibilidad antibiótica. Otro artículo (4.54%) determina que la dosis adjunta de doxiciclina es segura y provee mas ganancia de inserción clínica y reducción en profundidad al sondaje que el raspaje y alisado radicular solo y puede ser usado para mejorar la terapia periodontal quirúrgica. Por último, un estudio realizado en ratas encontró que la doxiciclina pueden proveer una inhibición significativa en los mediadores de la inflamación y la destrucción del tejido periodontal, y combinado con la administración de estos agentes pueden proveer efectos benéficos en el tratamiento periodontal, sin embargo esta hipótesis debe ser verificada por estudios clínicos en humanos antes de introducir su uso en la practica odontológica (anexo 5.3.4)

3.2 Tratamiento de recesiones gingivales con factores de crecimiento y fibrina autóloga y doxiciclina

4 artículos fueron hallados (3.27%), todos los estudios se realizaron en humanos; 2 con adición de factores de crecimiento y fibrina autóloga y los 2 con tetraciclina, el 25% mostró resultados favorables y el 75% no favorables. El 25% favorable en cual se comparó el efecto del tratamiento de recesiones gingivales bucales con regeneración tisular guiada usando membranas de politetrafluoretileno expandido y tetraciclina, sugiriendo que la regeneración periodontal guiada con barreras de membrana es un procedimiento predecible en el tratamiento de las recesiones gingivales con mejor estética. En el 75% restante, (25%) estableció que el efecto de la fibrina adhesiva adicionándole tetraciclina HCL como acondicionador radicular y colgajo posicionado coronal en el tratamiento de recesiones bucales, no aumenta el resultado del colgajo posicionado coronal con tetraciclina como acondicionador radicular; (25%)

determinó que el injerto posicionado coronal con concentrado de plaquetas y la cicatrización de los tejidos blandos con injertos de tejido conectivo subepitelial solos en el tratamiento de defectos gingivales Miller clase I y II sugieren que el injerto concentrado de plaquetas puede ser una alternativa de material de injerto para tratar recesiones gingivales con mejor estética y (25%) en recesiones Miller clase I y II que recibieron tetraciclina (50mg/ml) como tratamiento radicular por 5 minutos y ácido cítrico por 3 minutos con un injerto de tejido conectivo subepitelial, indicó que la tetraciclina y el ácido cítrico tienen efectos clínicos comparables en la terapia quirúrgica para el cubrimiento radicular y no hay beneficios adicionales en la desmineralización con tetraciclina y el ácido cítrico. (anexo 5.3.3)

3.3 Tratamiento de la Enfermedad periodontal con factores de crecimiento y fibrina autóloga.

5 artículos se encontraron (4.09%), donde los resultados de 2 (40%) presentan ambigüedad en sus resultados, el (20%) expresó que los efectos del factor de crecimiento derivado de plaquetas difieren en la proliferación celular del ligamento periodontal y fibrina en modelos in Vitro y que estos resultados pueden tener diferencias celulares específicas críticas en la cicatrización de la herida periodontal y que pueden ser desarrolladas en nuevas terapias y (20%) provee la primera evidencia de regeneración de células del ligamento periodontal estimulada por fibrina autóloga y la interacción positiva con factor de crecimiento derivado de plaquetas, sugiriendo que la regeneración de células del ligamento periodontal necesita ser más investigada en el sistema oral como un factor que puede ser incorporado cuando se diseñan nuevas terapias para la cicatrización de la herida periodontal usando factor de crecimiento derivado de plaquetas. (20%), con resultados favorables manifestando que el factor de crecimiento de fibroblastos en gel de colágeno es una terapia adecuada para el manejo de injurias del ligamento periodontal aplicándolo en concentraciones de 0.1, 1, o 5

µg a cemento y dentina desnuda, revelando en estudios histológicos la aparición de fibras densas de ligamento periodontal paralelas al hueso alveolar y sintetización de cemento en dientes tratados con 1 µg de factor de crecimiento de fibroblastos; (20%), no define resultados pero menciona que existen varios materiales como injertos óseos, membranas de barrera, y modificadores biológicos han sido usados en la regeneración de defectos periodontales infraóseos y defectos de furca; (20%), donde el efecto de la cicatrización luego del acondicionamiento radicular con tetraciclina y la aplicación de fibrina-fibronectina con debridamiento quirúrgico en pacientes con periodontitis de moderada a severa, no tiene ningún beneficio adicional a la desmineralización con tetraciclina y la aplicación tópica de fibrina-fibronectina adjunta al debridamiento quirúrgico. (anexo5.3.2)

3.4 Tratamiento de colapsos del reborde alveolar con factores de crecimiento y fibrina autóloga.

12 artículos se hallaron (9.83%), donde 9 (75%) obtuvieron resultados favorables, 2 (16.6%) resultados no favorables y 1 (8.3%) no define los resultados. 7 de los cuales fueron realizados en humanos, 3 en perros y 2 no identifican la muestra. Del 75% favorable, 2 artículos (16.6%) evaluaron si el uso de fibrina adhesiva reduce la reabsorción ósea cuando es aplicada localmente, encontrando que la fibrina disminuyó significativamente la reabsorción ósea, permitiendo una integración y calidad del injerto con propiedades osteoinductivas; 3 (25%) se desarrollaron con factor de crecimiento derivado de plaquetas, uno de ellos evaluó defectos infraóseos rellenos con (DFDBA) y saturados con una de tres concentraciones de (rhPDGF-ββ) (0.5mg/ml, 1.0 mg/ml, o 5.0mg/ml) encontrando que el uso de (rhPDGF-ββ) mezclado con aloinjertos óseos resulta en regeneración periodontal en defectos infraóseos interproximales y lesiones de furca grado II, siendo este el primer reporte de regeneración periodontal demostrado histológicamente a lesiones de furca grado

II; 2 estudios(16.6%) se realizaron sobre regeneración ósea guiada con factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de insulina combinados; 1de ellos (8.3%) estableció la cicatrización de implantes post-exodoncia mostrando que estos toman parte en la fase inicial de la reparación ósea, y el otro estudio(8.3%) realizó regeneración ósea guiada alrededor de implantes con contacto parcial óseo, indicando una alternativa en la cicatrización alrededor de implantes; 2(25%) combinó el plasma rico en plaquetas con proteínas morfogenéticas, 1 de ellos (50%) reveló que el plasma rico en plaquetas/proteína morfogenética/regeneración tisular guiada y plasma rico en plaquetas/proteína morfogenética son efectivas en el tratamiento de defectos infraóseos en pacientes con periodontitis crónica avanzada y el otro (50%) mostró rata de maduración radiográfica mayor en tiempo entre injertos con plasma rico en plaquetas que sin el y reveló la combinación de plasma rico en plaquetas y xenoinjerto derivado de bovino a injertos óseos solos, proveyendo una gran respuesta periodontal, (25%) no presentaron efectos benéficos del plasma rico en plaquetas en la cicatrización de la herida y remodelado óseo con injertos óseos de cresta ilíaca. (anexo 5.3.1)

4. CONCLUSIONES

Los tratamientos mas reportados en la evidencia son la Regeneración Periodontal Guiada, la Regeneración ósea Guiada, la Terapia no quirúrgica, el Debridamiento Quirúrgico y el Colgajo Posicionado Coronal; resultando en reducción de bolsa, ganancia de nivel clínico de inserción y aumento de reborde alveolar.

La mayoría de los estudios están dirigidos a terapia adjunta con doxiciclina para el tratamiento de la enfermedad periodontal, concluyendo que esta provee una mejoría en los resultados clínicos en términos de reducción de bolsa y ganancia de nivel clínico de inserción.

Gran parte de los estudios presentan errores metodológicos, ya que presentan inconsistencias en su diseño y manejan muestras poco significativas

Estudios longitudinales son necesarios para determinar si la aplicación de factores de crecimiento y fibrina autóloga, proveen la eficacia y seguridad necesaria para la posterior colocación de implantes y procedimientos regenerativos.

Existen muy pocas investigaciones realizadas en el tratamiento de recesiones gingivales con factores de crecimiento y fibrina autóloga y aplicación de la terapia adjunta con doxiciclina, por tal motivo se hace necesario realizar mas estudios clínicos para determinar la eficacia de estas terapias.

Varios reportes fueron encontrados en la literatura sobre el tratamiento de colapsos de reborde alveolar, recesiones gingivales y enfermedad periodontal con el uso adjunto de factores de crecimiento y fibrina autóloga y doxiciclina pero, pocos artículos fueron seleccionados, debido a que no cumplieron los criterios de inclusión presentados en el estudio

La aplicación de los factores de crecimiento y fibrina autóloga para el tratamiento de colapsos de reborde alveolar, recesiones gingivales y enfermedad periodontal, es reciente por lo tanto, se requieren más estudios a largo plazo y resultados para su segura y confiable utilización.

Al comparar la efectividad del raspaje y alisado radicular contra el raspaje y alisado radicular y doxiciclina no reportan diferencias significativas entre ambas modalidades de tratamiento.

Los factores de crecimiento optimizan la reparación y cicatrización de heridas, beneficiando la respuesta tisular.

5. Anexos

5.1 Matriz bibliográfica N° 1

5.2 Matriz bibliográfica N° 2

5.3 Tablas de resultados

5.3.1 Tratamiento de colapsos del reborde alveolar con factores de crecimiento y fibrina autóloga.

5.3.2 Tratamiento de la enfermedad periodontal con factores de crecimiento y fibrina autóloga

5.3.3 Tratamiento de recesiones gingivales con factores de crecimiento y fibrina autóloga.

5.3.4 Tratamiento de la enfermedad periodontal con doxiciclina

Anexo 5.3.1. Tratamiento de colapsos del reborde alveolar con factores de crecimiento y fibrina autóloga. N=12 (9.83%)			
	Nº	%	Resultado
Favorables n=9 (75%)	2	16.6	fibrina disminuyó significativamente la reabsorción ósea con propiedades osteoconductoras
	3	25	Factor de crecimiento derivado de plaquetas ayudan en regeneración periodontal de defectos infraóseos interproximales y lesiones de furca grado II
	2	16.6	Fase inicial en la cicatrización de implantes postexodoncia
	2	25	La regeneración ósea guiada es una alternativa en la cicatrización alrededor de implantes con contacto parcial óseo
No favorables n=2 (16.6%)	2	16.6	No presentaron efectos benéficos del plasma rico en plaquetas en la cicatrización de la herida y remodelado óseo con injertos óseos de cresta ilíaca.
No define resultados n=1 (8.3%)	1	8.3	

Anexo 5.3.2. Tratamiento de la enfermedad periodontal con factores de crecimiento y fibrina autóloga. n=5 (4.09%)			
	Nº	%	Resultado
Favorables n=1 (20%)		20	el factor de crecimiento de fibroblastos en gel de colágeno es una terapia adecuada para el manejo de injurias del ligamento periodontal aplicándolo en concentraciones de 0.1, 1, o 5 µg a cemento y dentina desnuda, revelando en estudios histológicos la aparición de fibras densas de ligamento periodontal paralelas al hueso alveolar y sintezación de cemento en dientes tratados con 1 µg de factor de crecimiento de fibroblastos;
Resultados ambiguos n=2(40%)	1	20	La regeneración de células del ligamento periodontal necesita ser más investigada en el sistema oral como un factor que puede ser incorporado cuando se diseñan nuevas terapias para la cicatrización de la herida periodontal usando factor de crecimiento derivado de plaquetas.
	1	20	expresó que los efectos del factor de crecimiento derivado de plaquetas difieren en la proliferación celular del ligamento periodontal y fibrina en modelos in Vitro y que estos resultados pueden tener diferencias celulares específicas críticas en la cicatrización de la herida periodontal y que pueden ser desarrolladas en nuevas terapias
No favorables n=1 (20%)	1	20	El efecto de la cicatrización luego del acondicionamiento radicular con tetraciclina y la aplicación de fibrina-fibronectina con debridamiento quirúrgico en pacientes con periodontitis de severa, no tiene ningún beneficio adicional a la desmineralización con tetraciclina y la aplicación tópica de fibrina-fibronectina adjunta al debridamiento quirúrgico.
No define resultados n=1 (20%)		20	no define resultados pero menciona que existen varios materiales como injertos óseos, membranas de barrera, y modificadores biológicos han sido usados en la regeneración de defectos periodontales infraóseos y defectos de furca;
Anexo 5.3.3. Tratamiento de recesiones gingivales con factores de crecimiento y fibrina autóloga. N=4 (3.27%)			

	Nº	%	Resultado
Favorables n=1 (25%)	1	25	La regeneración periodontal guiada con barreras de membrana es un procedimiento predecible en el tratamiento de las recesiones gingivales con mejor estética.
No favorables n=3 (75%)	1	25	estableció que el efecto de la fibrina adhesiva adicionándole tetraciclina HCL como acondicionador radicular y colgajo posicionado coronal en el tratamiento de recesiones bucales, no aumenta el resultado del colgajo posicionado coronal con tetraciclina como acondicionador radicular
	1	25	el injerto posicionado coronal con concentrado de plaquetas y la cicatrización de los tejidos blandos con injertos de tejido conectivo subepitelial solos en el tratamiento de defectos gingivales Miller clase I y II sugiere que el injerto concentrado de plaquetas puede ser una alternativa de material de injerto para tratar recesiones gingivales con mejor estética
	1	25	en recesiones Miller clase I y II que recibieron tetraciclina (50mg/ml) como tratamiento radicular por 5 minutos y ácido cítrico por 3 minutos con un injerto de tejido conectivo subepitelial, indicó que la tetraciclina y el ácido cítrico tienen efectos clínicos comparables en la terapia quirúrgica para el cubrimiento radicular y no hay beneficios adicionales en la desmineralización con tetraciclina y el ácido cítrico.

Anexo 5.3.4. Tratamiento de la Enfermedad periodontal con doxiciclina n= 22(18.23%)

	Nº	%	Resultado
Favorables n=1 (20%)		20	el factor de crecimiento de fibroblastos en gel de colágeno es una terapia adecuada para el manejo de injurias del ligamento periodontal aplicándolo en concentraciones de 0.1, 1, o 5 µg a cemento y dentina denudada, revelando en estudios histológicos la aparición de fibras densas de ligamento periodontal paralelas al hueso alveolar y sintetización de cemento en dientes tratados con 1 µg de factor de crecimiento de fibroblastos;
Resultados ambiguos n=2(40%)	1	20	la regeneración de células del ligamento periodontal necesita ser más investigada en el sistema oral como un factor que puede ser incorporado cuando se diseñan nuevas terapias para la cicatrización de la herida periodontal usando factor de crecimiento derivado de plaquetas.
	1	20	expresó que los efectos del factor de crecimiento derivado de plaquetas difieren en la proliferación celular del ligamento periodontal y fibrina en modelos in Vitro y que estos resultados pueden tener diferencias celulares específicas críticas en la cicatrización de la herida periodontal y que pueden ser desarrolladas en nuevas terapias
No favorables n=1 (20%)	1	20	El efecto de la cicatrización luego del acondicionamiento radicular con tetraciclina y la aplicación de fibrina-fibronectina con debridamiento quirúrgico en pacientes con periodontitis de severa, no tiene ningún beneficio adicional a la desmineralización con tetraciclina y la aplicación tópica de fibrina-fibronectina adjunta al debridamiento quirúrgico.
No define resultados n=1 (20%)		20	no define resultados pero menciona que existen varios materiales como injertos óseos, membranas de barrera, y modificadores biológicos han sido usados en la regeneración de defectos periodontales infraóseos y defectos de furca;

Anexo 1. Matriz Bibliográfica.

Autor/año	Tipo de Estudio	Muestra del Estudio	Tipo de Tratamiento	Resultados	Conclusiones
Machion L/ 2004 J.P	Randomizado	60	Efecto de D liberación local mas SRP o SRP solo en PC fumadores	No se encontró diferencia E S en la reducción de (Aa) en ninguno de los dos grupos SRP mas o SRP solo (P > 0.05). La reducción en (Tf),(Pg), y Tf + Pg fue estadísticamente significativa para SRP-D solamente (P = 0.016, 0.027, y 0.027). La proporción de sitios libres de T a los 3 meses fue de 53% para SRP-D y 9% para SRP (P = 0.02), y para Pg, esta proporción fue 82% SRP-D y 40% SRP (P = 0.05).	El uso de Doxyciclina liberada localmente puede promover la eliminación de Tannerella forsythensis (Tf) y Porphyromonas gingivalis (Pg) en una proporción de sitios comparada con la terapia convencional de raspaje y alisado radicular sola en pacientes fumadores con periodontitis.
Salvi GE/ 2002 JCP	Control experimental	47(28 M, 19 H)	Efecto microbiológico y clínico de 3 polímeros post a terapia periodontal	Entre línea base y 18 semanas de examen, los pacientes fueron tratados con ATRIDOX mostrando aumento significativo en la ganancia (CAL) de 0.33mm +/- 0.09 SD que los sujetos tratados con ELYZOL, sin embargo la ganancia en CAL de 0.16 mm +/- 0.10 SD se encontró después de la aplicación de PERIOCHIP y no hubo diferencia significativa de la obtenida seguida de la aplicación del atridox (p=0.27). De los sitios tratados con Atridox se obtuvo ganancia de 42% >= 1 mm CAL y 9% >= 2 mm CAL como en los sitios tratados con Elyzol en los cuales la ganancia fue de 34% >= 1 mm PAL y 8% de ganancia >= 2 mm CAL, de los sitios tratados con Periochip se obtuvo el 36% de ganancia >= 1 mm y el 6% de ganancia >= 2 mm PAL seguido de una terapia periodontal inicial completa.	La aplicación de 3 polímeros biodegradables por medio de un dispositivo seguido de la terapia periodontal inicial resulto en una ganancia estadísticamente significativa en medidas de niveles de inserción CAL para el Atridox y una significativa reducción en profundidad al sondaje PPD para todos los 3 dispositivos durante el periodo de estudio, además, cuando los sitios tratados con Atridox fueron comparados con los sitios tratados con Elyzol se observo una diferencia significativa en medida de ganancia en los niveles de inserción de 0.3 mm.
Wolinsky LE/ 2001 JCP	Experimental Randomizado	41 7	Efecto de SRP mas D en PC	A los 9 meses de evaluación, todos los subgrupos de tratamiento SD y SRP presentaron mejoría en las medidas de los parámetros clínicos, en comparación con la línea base. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medidas de los índices periodontales entre los sitios de estudio y los 3 subgrupos para ambos tratamientos.	Este estudio concluyo que el intervalo de tiempo en el ultimo episodio de SRP no se observo ningún efecto en el resultado en los sitios tratados con periodontitis con liberación local de hclato de Doxyciclina sola o en SRP solo, el tratamiento de sitios con periodontitis con liberación local de Doxyciclina resulto en una mejoría clínica mas el SRP.
WennstromJL/ 2001 JCP	Control experimental	105	Uso de D de liberación local mas terapia NO QX en PC	A los 3 meses, la proporción de sitios mostraron PPD < or =4 mm fue significativamente mayor en el grupo de Debridamiento que en el grupo de SRP 58% versus 50% (p<0.05), la ganancia en CAL a los 3 meses fue de 0.8 mm en el grupo de Debridamiento y 0.5 mm en el grupo de SRP (p=0.064). La proporción de sitios que demostraron una ganancia clínica significativa en CAL (> or =2 mm) fue mayor en el grupo de Debridamiento que en el grupo de SRP (38% versus 30%, p<0.05). A los 6 meses de	Los resultados indican que la instrumentación subgingival combinada con la aplicación local de Doxyciclina en sitios periodontales profundos puede ser considerada como una opción justificada para el tratamiento no quirúrgico en la periodontitis crónica.

				<p>examinación, no se encontraron diferencias E.S en PPD o CAL en los 2 grupos de tratamiento. El BOP fue significativamente mas bajo para el grupo de Debridamiento que para el grupo de SRP ($p < 0.001$) en ambos a los 3 y 6 meses. La medida total del tiempo del tratamiento (línea base y 3 meses) para el grupo de pacientes con SRP fue 3: 11 horas comparado a 2:00 horas para el grupo de pacientes de Debridamiento ($p < 0.001$).</p>	
Garrett S/ 1999 JP	Doble ciego	411	<p>Liberación de D comparada con placebo, y SRP</p>	<p>DH y SRP resultaron por poco idénticos en los cambios clínicos sobre el tiempo en ambos estudios. La medida a los 9 meses en la ganancia CAL fue de 0.8 mm para el grupo DH y 0.7 mm para el grupo de SRP en el estudio 1, y 0.8 mm DH y 0.9 mm en SRP en el estudio 2. La reducción de PD fue de 1.1 mm para el grupo de DH y 0.9 mm para el grupo de SRP en el estudio 1 y 1.3 para ambos grupos en el estudio 2, la frecuencia de distribución mostró en CAL ≥ 2 mm en 29% sitios con DH y 27% sitios con SRP en el estudio 1, y 31% de sitios con DH versus 34% en sitios con SRP en el estudio 2.</p> <p>La reducción en PD ≥ 2 mm fue vista en 32% de sitios con DH versus 31% en sitios con SRP en el estudio 1 y 41% en sitios con DH versus 43% en sitios con SRP en el estudio 2, las comparaciones entre los grupos de tratamiento con DH, VC, Y OH mostraron que el tratamiento con DH fue estadísticamente superior a VC y OH.</p>	<p>Los resultados de este estudio demostraron que el tratamiento de la periodontitis crónica con liberación local de Doxiciclina es igualmente efectiva que el Raspaje y alisado radicular y superior en efecto al placebo control y a la higiene oral, en reducción de los signos clínicos de la periodontitis crónica en un periodo de 9 meses. Este represento cambios positivos como resultado de la aplicación de Doxiciclina y como el raspaje y alisado radicular.</p>
Garrett S/2000 JP	Experimental	141	<p>Uso de D o SRP en pacientes que recibieron TPS</p>	<p>Los resultados clínicos fueron determinados a los 9 meses. La medida de PD en la línea base fue anotada similar entre los 2 grupos (DH= 5.9mm, SRP= 5.9mm). La medida a los 9 meses mostró similares resultados en ganancia CAL (DH=0.7 mm, SRP= 0.8 mm), y reducción en la profundidad de bolsa (DH= 1.3 mm, SRP= 1.1 mm). El porcentaje de los sitios mostró ≥ 2 mm en la ganancia CAL a los 9 meses fue de 24.7% en el grupo de DH y 21.2% en el grupo de SRP. 39% de sitios con DH y 38% de sitios con SRP mostraron ≥ 2 mm en reducción en la PD, cuando los sitios tratados fueron comparados con los sitios no tratados, el grupo de DH mostró una diferencia en la actividad de la enfermedad (≥ 2 mm de pérdida de CAL) de 19.3% no tratados a 7.2% tratados, y SRP de 14.3 no tratados a 8.1% tratados.</p>	<p>Los resultados mostraron que ambos tratamientos DH con instrumentación mecánica y SRP fueron igualmente efectivos como terapia periodontal de soporte en el grupo de estos pacientes sobre un periodo de estudio de 9 meses.</p>

JohnsonLR/ 2002 JCP	Experimental	393	Liberación local de D o SRP en PC	El tratamiento con DH o SRP resulto en una mejoría estadística y clínica en CAL, PD, y BOP. Estos Resultados clínicos fueron indiferentes a la extensión de la presencia de cálculos subgingivales en la línea base.	Los resultados indican que el primer efecto clinico de estas terapias son el resultado de un rompimiento y reducción de la placa subgingival y no del efecto de la remoción de cálculos subgingivales y el cemento contaminado.
Caton JG/2000 JP	Experimental Randomizado	190	Eficacia Y Seguridad con el uso de SDD y SRP en PC.	En enfermedad leve a moderada y severa, la mejoría en CAL y PD aumentaron significativamente mas con la terapia adjunta de SDD que con el placebo a los 3, 6 y 9 meses todos (P <0.05), en dientes con enfermedad severa, el porcentaje de sitios con AL > or = 2 mm de la línea base a los 9 meses disminuyo significativamente con terapia adjunta de SDD que con placebo (P<0.05). La mejoría en los resultados clínicos ocurrió sin cambios en la flora periodontal normal o la adquisición de resistencia a la Doxiciclina o multiantibiotica.	El uso adjunto de Doxiciclina subantimicrobial SDD con raspaje y alisado radicular SRP es mas efectivo que el solo SRP y puede representar un nuevo acercamiento en el manejo a largo plazo de periodontitis crónica.
Emingil G/2004 JP	Experimental Randomizado	30	Efectividad de dosis bajas de Doxiciclina LDD con terapia periodontal no quirúrgica en fluido gingival crevicular GCF, niveles de fragmentos de la cadena Ln-5 Gamma2 y parámetros clínicos en pacientes con periodontitis crónica.	Los 2 grupos revelaron significante mejoría en todos los parámetros clínicos(P < 0.0125). El grupo de LDD mostró un significativo aumento en la reducción de PD a los 9 y 12 meses y en la medida de GI en todos los puntos del grupo placebo (P < 0.05). En el grupo LDD, GCF y niveles de fragmento de la cadena Ln-5 gamma2 se redujeron significativamente a los 3 meses (P < 0.0125) y se incrementó durante el resto del período de estudio. En el grupo del placebo, GCF 45 y 70kDa y los fragmentos de la cadena Ln-5 gamma2 tienden a decrecer a los 3 meses comparados a la línea base, pero no alcanza a SRP inhiba la enfermedad periodontal más significancia, estos niveles continúan decreciendo durante el resto del periodo de estudio. GCF y los niveles de fragmentos de la cadena Ln-5 gamma2 en el grupo LDD fueron significativamente mas bajos que los del grupo placebo durante el periodo de estudio (P < 0.05).	Los presentes datos indican que la terapia de LDD en combinación con terapia SRP pueden reducir GCF y los niveles de fragmentos de la cadena Ln-5 gamma2 y mejorar los parámetros clínicos periodontales en pacientes con periodontitis crónica. La matriz metaloproteinasas MMP que sirve como mediadora para la fragmentación de laminina-5 puede contribuir a la formación de la bolsa por estimular la migración celular epitelial, la reducción de Ln-5 puede proveer un nuevo mecanismo por el cual LDD adjunto a SRP inhiba la enfermedad periodontal más efectivamente que el SRP solo. Estos resultados proveen información extensa y adicional acerca de la efectividad de la terapia con LDD como una terapia adjunta a la terapia periodontal no quirúrgica a largo plazo en el manejo de enfermedad periodontal.
Gurkan A/2005 JCP	Experimental Randomizado	46		La terapia SRP mas SDD y SRP mas terapia de placebo resulto en mejoría de los parámetros periodontales clínicos de ambos grupos(p<0.025). En el grupo de SDD un significativo aumento de (%73.4) de resolución del (PD> or =3 mm de línea base) cuando la compararon con el grupo placebo (%49.7) a los 6 meses (p<0.05). En la línea base no se observaron diferencias significativas en niveles de GCF y TGF-beta1 entre 3 grupos. El total de cantidad y concentración de los niveles de GCF y de TGF-beta1 en los grupos de SDD y placebo incrementaron cuando se compararon con la línea base a los 3 meses. Sin embargo, solo los niveles de GCF y de TGF-beta1 del grupo SDD fueron mayores que la línea base (p<0.025) y el grupo placebo (p<0.017) a los 3 meses. A los 6 meses los niveles	Estos datos indican que la combinación de dosis subantimicrobianas de Doxiciclina SDD con terapia periodontal no quirúrgica mejora los parámetros clínicos de la enfermedad periodontal e incrementa los niveles de GCF y TGF-beta1 juntos con un decremento en la prevalencia de la bolsa residual en pacientes con periodontitis crónica generalizada.

				de GCF y TGF-beta1 fueron similares a los niveles de la línea base ($p < 0.025$).	
Golub LM/2001 JCP	Experimental	75	Dosis subantimicrobianas de Doxiciclina SDD como una terapia adjunta en pacientes con periodontitis crónica.	66 pacientes completaron las 12 semanas de 36 semanas del estudio, 51 pacientes completaron las 36 semanas enteras del estudio. De la línea base a las 12 semanas (parte I), el tratamiento con SDD 20 mg mostró una significativa reducción en la actividad colagenasa del fluido gingival crevicular y mejoría en los niveles de inserción periodontal ALv. En pacientes a los que se les administró el régimen de SDD durante 36 semanas (partes I y III), esencialmente no ocurrió pérdida de inserción en pacientes que recibieron altas dosis de Doxiciclina, mientras que a los pacientes que se les administró placebo experimentaron una pérdida de inserción de 0.8 mm a las 24 y 36 semanas del periodo de estudio.	La administración de dosis subantimicrobiales de Doxiciclina puede mejorar los parámetros de la enfermedad periodontal, sin aparentes efectos colaterales y aparece con un significativo potencial como terapia adjunta en el manejo a largo plazo de periodontitis crónica.
Novak MJ/2002 JP	Experimental	30	SDD en el manejo de periodontitis crónica, severa generalizada.	10 pacientes en cada grupo completaron las fases del estudio. El debridamiento subgingival más el uso SDD redujo la profundidad de la bolsa ($> \text{or} = 7$ mm en la línea base) por un promedio de 3.02 mm después de 9 meses versus 1.42 mm para el grupo placebo. Una significativa reducción de profundidad del sondaje en pacientes con respuesta clínica y estadística fue mayor en el grupo de SDD. En el grupo de SDD, casi el 40% de 237 bolsas periodontales $> \text{or} = 7$ fueron reducidas a $> \text{or} = 4$ mm, y 55% fueron reducidas a $> \text{or} = 3$ mm, solo 2 bolsas periodontales se profundizaron $> \text{or} = 4$ mm en el grupo de Doxiciclina versus 10 en el grupo placebo.	La suplementación del debridamiento supra y subgingival en toda la boca con un agente de modulación del huésped (terapia con dosis subantimicrobiana de Doxiciclina), provee clínica y estadísticamente beneficios significativos en la reducción de profundidad del sondaje en pacientes con periodontitis severa generalizada. En adición, la terapia adjunta con SDD es más efectiva que el placebo en prevenir el incremento en la profundidad al sondaje.
Lee JY/2004 JP	Experimental	41	evaluar la eficacia y la seguridad de dosis subantimicrobianas de Doxiciclina SDD con raspaje y alisado radicular SRP.	Se observó reducción en PD y CAL en ambos grupos, con un aumento mayor en la reducción para el grupo SDD. El análisis microbial mostró una tendencia general por los organismos no móviles, y aerobios a incrementarse, con el incremento de la duración del tratamiento se observó un decrecimiento para espiroquetas, organismos móviles, anaerobios, y bacterias pigmentadas negras en ambos grupos de tratamiento, pero no se encontró diferencia significativa entre los grupos. Los niveles de metaloproteínasa 8 y 13 MMP-8Y 13 del grupo de SDD gradualmente redujeron con el tiempo, y el promedio por paciente fue significativamente más alto que en el grupo placebo. Los eventos adversos en el grupo de SDD fueron similares que en el grupo placebo.	Este estudio sugiere que la dosis subantimicrobial de Doxiciclina, como terapia adjunta con raspaje y alisado radicular puede ser segura y efectiva en el manejo a largo plazo de la periodontitis crónica.
Preshaw MP 2004 JP	Experimental	210	Dosis de D adjunta al SRP en PC	En los sitios con PD de 4 a 6 mm y ≥ 7 mm, las medidas de mejoría en CAL y PD fueron mayores para SRP con el SDD adjunta que para SRP con placebo, se ganaron resultados estadística en toda la línea base de las	La dosis de Doxiciclina subantimicrobial adjunta mejora el procedimiento de raspaje y alisado radicular, estos resultados muestran que la ganancia de inserción clínica estadísticamente es significativa y la reducción

				<p>categorías de la enfermedad a los 9 meses, ($p < 0.05$). Al mes 9 42.3% de sitios en el grupo SDD demostraron ganancia en CAL de ≥ 2 mm comparado con 32.0% de sitios en el grupo placebo ($P < 0.01$), la ganancia de CAL ≥ 3 mm fue observada en 15.4% de sitios en el grupo SDD comparado a 10.6% de sitios en el grupo placebo ($P < 0.05$), cuando se consideraron los mismos cambios en PD 42.9% de sitios en el grupo SDD comparado a 31.1% de sitios en el grupo placebo demostraron reducción ≥ 2 mm ($P < 0.01$), y 15.4% de sitios en el grupo SDD comparado a 9.1% de los sitios en el grupo placebo demostraron reducción en la profundidad al sondaje ≥ 3 mm ($P < 0.01$).</p>	<p>En profundidades de sondaje son superiores que el resultado con raspaje y alisado radicular con placebo.</p>
Thomas J /2000 JP	Randomizado		<p>Evaluar a largo plazo con SDD los cambios de la susceptibilidad antibiótica de la microflora oral en adultos con periodontitis.</p>	<p>Los niveles de concentración inhibitoria mínima permanecieron constantes entre todos los grupos del tratamiento a 18 y 24 meses comparado con la línea base estudio 1, se observaron cambios en la susceptibilidad a 12 y 18 meses para el grupo de 20 mg fue atribuido a el numero muestras aisladas estudio 1, estas no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de doxiciclina resistente aislada entre los grupos estudios 3 y 4, y no hubo evidencia de resistencia multiantibiotica estudios 3 y 4 o contraresistencia estudios 2 y 3.</p>	<p>La administración a largo tiempo de Doxiciclina no contribuye a los cambios en la susceptibilidad antibiótica.</p>
Walker C/ 2000 JP	Experimental		<p>Determinar si el tratamiento con dosis subantimicrobial de Doxiciclina SDD 20 mg, potencializa el efecto antimicrobiano en la microflora asociada con periodontitis del adulto.</p>	<p>Los tratamientos resultaron en una disminución significativa en la proporción de espiroquetas y bacilos móviles ($P < 0.05$) e incremento en la proporción de cocos ($P < 0.0001$), no se detectaron diferencias entre SDD y placebo, con excepción de grupos espiroquetales pequeños. Las proporciones espiroquetales presentes en el grupo de SDD fueron significativamente mas bajas ($P < 0.0001$) que el grupo de placebo durante los 9 meses del tratamiento y fue precedida por un significativo decrecimiento en la proporción de muestras microbiológicas que sangraron al sondaje.</p>	<p>Las diferencias microbiológicas observadas fueron atribuidas a la anticolagenasa y a las propiedades anti-inflamatorias de SDD y no a los efectos antimicrobiales.</p>
Gapski R/ 2004 JP	Experimental	24	<p>Respuesta biológica de la MMP (LDD) combinada con cirugía con colgajo (AFS) en la modulación de la reparación de la herida periodontal en pacientes con periodontitis crónica severa.</p>	<p>Los pacientes tratados con LDD + AFS mostraron mayor reducción en profundidad de sondaje en sitios tratados quirúrgicamente de > 6 mm ($P < 0.05$, 12 meses), además, los niveles de ICPT comparado a placebo + AFS.</p>	<p>El estudio piloto sugiere que LDD en combinación con AFS puede mejorar la respuesta de la terapia quirúrgica en reducción de PD en enfermedad periodontal severa. La administración de LDD también tiende a reducir la reabsorción ósea local durante la administración de la droga, el uso de LDD parece no contribuir a los cambios en la microbiota más allá que la cirugía sola.</p>

Machion L/ 2004 JP	Randomizado	43	Asociación de liberación local de Doxiciclina con SRP en el tratamiento periodontal de fumadores.	No se encontraron diferencias entre los grupos con respecto a placa, reducción del sangrado, resección gingival, o profundidad al sondaje ($P > 0.05$), sin embargo la ganancia relativa nivel de inserción fue mayor para SRP-D (1.63 ± 0.93 mm) que para SRP (1.04 ± 0.71 mm) ($P = 0.025$, en adición la profundidad de la bolsa (≥ 7 mm) mostró una reducción significativa (3.78 ± 1.41 versus 2.60 ± 1.28 mm, $P = 0.039$) y la ganancia del relativo nivel inserción clínica (2.54 ± 1.27 mm versus 1.29 ± 0.95 mm, $P = 0.01$) cuando la doxiciclina fue aplicada. La proporción de los sitios mostró ganancia de RAL de 1 a 2 mm fue 36.8% versus 21.7% para SRP-D y SRP respectivamente ($P = 0.01$)	El uso de liberación local de Doxiciclina puede constituirse como una importante terapia adjunta para el tratamiento de enfermedad periodontal severa en fumadores.
Eickholz P/2002 JCP	Doble ciego	111	Pacientes con PC moderada a severa no tratada, se les dio 3 diferentes modalidades de tratamiento (SRP) solo, SRP con VEH vehiculo de control subgingival, y SRP con gel de DOXICICLINA	110 pacientes terminaron los 3 meses y 108 los 6 meses de examinación. Este estudio no mostró efectos adversos de VEH o DOXI excepto por una ligera inflamación que ocurrió a los 2 meses después de la aplicación de Doxiciclina. DOXI provee estadísticamente significancia mas favorable en reducción de PPD (SRP: -2.4 ± 1.4 mm, VEH: -2.7 ± 1.6 mm, DOXI: -3.1 ± 1.2 mm; SRP versus DOXI $p = 0.0001$, VEH versus DOXI $p = 0.0066$) and ganancia de RAL-V (SRP: 1.6 ± 1.9 mm, VEH: 1.6 ± 2.2 mm, DOXI: 2.0 ± 1.7 mm; SRP versus DOXI $p = 0.027$, VEH versus DOXI $p = 0.038$) que SRP y VEH después de 6 meses.	La aplicación adjunta de doxiciclina es segura y provee más ganancia en RAL-V y reducción en PPD que SRP solo y VEH. Este puede ser usado para mejorar la terapia periodontal quirúrgica.
Williams R/ 2001 JP	Experimental	748	Tratamiento de Periodontitis con Administración local de microesferas de minociclina en pacientes con PC de moderada a avanzada	La Minociclina mas el SRP provee más reducción en PD que SRP o SRP más vehiculo. La diferencia estadísticamente significativa se observa después del primer mes y se mantuvo a través del estudio. La mejoría en resultados se observo independiente de si eran fumadores, edad, género, o nivel de enfermedad en línea base. No se observaron efectos adversos en ningún grupo del tratamiento.	El SRP mas minociclina es mas efectiva que el SRP solo en reducción de profundidad de sondaje en pacientes con PC.
Page RC /2004 J Int Acad P	Randomizado		Terapia adjunta de liberación local doxiciclina, minociclina, clorhexidina para el tratamiento de periodontitis	Los ensayos clínicos muestran que el uso como terapia adjunta al SRP resulta en una reducción significativa de la bolsa periodontal e incremento del nivel de inserción clínica de un 0.8 mm.	La ganancia de inserción clínica es mayor en bolsas profundas que en bolsas poco profundas, la liberación local adjunta como terapia antimicrobial es una medida efectiva para mejorar los resultados terapéuticos.
Buduneli/ JP 2004	Experimental	44	Administración sistémica de dosis bajas de Doxiciclina combinada con Alendronato en periodontitis inducida por	Las medidas de perdida ósea revelaron un aumento significativo en los valores de LPS, Doxiciclina+LPS, alendronato+LPS, y doxiciclina + alendronato +LPS en comparación al grupo de control ($P < 0.05$), la administración de doxiciclina y alendronato exhibieron	El alendronato y la Doxiciclina pueden proveer una inhibición significativa en los mediadores de la inflamación en la destrucción del tejido periodontal, y combinado con la administración de estos agentes pueden proveer efectos benéficos en el tratamiento

			endotoxinas.	la mayor inhibición prominente en los niveles de tejido gingival de PGE2 y PGF2α(P<0.05), doxiciclina+alendronato + LPS también mostraron reducción en LTB4 y niveles de PFA, aunque la doxiciclina provee la mayor reducción en los niveles de estos mediadores (p <0.05).	periodontal, sin embargo esta hipótesis debe ser verificada por estudios clínicos en humanos antes de introducir su uso en la practica odontológica.
Wang HL/ Dent Clin North Am. 2005			Regeneración periodontal	Procedimientos quirúrgicos para la regeneración predecible de tejidos han sido desarrollados, analizados, y empleados en la práctica clínica.	Varios materiales como injertos óseos, membranas de barrera, y modificadores biológicos han sido usados en la regeneración de defectos periodontales infraóseos y defectos de furca.
Tozum TF/ J Can Dent Assoc. 2003			Plasma rico en plaquetas para la regeneración periodontal	Estos estudios clínicos muestran los efectos específicos de los factores de crecimiento in vivo e in vitro, en la cicatrización de la herida periodontal, además ensayos en humanos y animales demuestran que el uso de PRP promueve la regeneración tisular y la reparación osea.	El PRP demostró tener beneficios clínicos como reparación, cicatrización y regeneración periodontal.
Okuda K, Kawase/ J Periodontol. 2003		20	PRP Y PDGF	En preparaciones de PRP las plaquetas se concentraron a 70.9 x 10(4) cells/microl (283.4% de plasma no concentrado). Los niveles de PDGF-AB y TGF-beta1 se concentraron a 182.0 ng/ml (440.6%) y 140.9 ng/ml (346.6%), respectivamente. Scatter revelo correlación significativa entre el conteo de plaquetas y niveles de estos factores de crecimiento. PRP estimulan la síntesis osteoblástica de DNA y división celular(138%), con simultaneas regulaciones bajas de ALP, pero suprimiendo la división celular epitelial en (80%). PRP también estimula la síntesis de DNA en células B del ligamento periodontal y fibroblastos gingivales.	Estos datos demuestran que PDGF-AB y TGF-beta1 tuvieron una mayor concentración en las preparaciones de PRP, los PRP modulan la proliferación celular en un tipo celular específico. Se sugiere que estos tipos celulares específicos pueden ser beneficios para la terapia periodontal regenerativa.
Sato Y/ JP 2001			Factores de crecimiento de fibroblastos básico recombinante en gel de colágeno	A las 8 semanas postcirugía, la formación de cemento en dentina desnuda fue mejorada por la aplicación de 0.1, 1, o 5 µg de bFGF en un gel de colágeno comparado al vehiculo que contiene gel de colágeno. Resultados histológicos revelaron que a las 4 semanas postcirugía, fibras del ligamento periodontal al azar tuvieron selle de la dentina, pero se adhirieron solamente a la dentina desnuda con 0.1, 1, o 5 µg de bFGF en gel de colágeno, a las 8 semanas postcirugía, se observo la formación de fibras densas paralelas al hueso alveolar y nuevamente sintetización de cemento en dientes tratados con 1 µg of bFGF.	Los resultados sugieren que el factor de crecimiento fibroblastos básico en gel de colágeno es una terapia adecuada para daños en el ligamento periodontal.
Mumford J, / JP 2001			Factor de crecimiento derivado de plaquetas BB	PDL exhibited a significantly greater proliferative response to PDGF-BB in both AOI when compared to GF (P <0.0001). The PDL exhibited increased levels of proliferation at concentrations of PDGF-BB greater	The findings from this study demonstrate differing effects of PDGF-BB on the proliferation of PDL and GF in this in vitro model. These results suggest that there may be cell-specific differences critical to

				<p>than or equal to 10 ng /ml. By contrast, GF displayed no increase in proliferation in response to stimulation with PDGF-BB at any of the concentrations tested when compared to negative controls. The wound fill (WF) responses to PDGF-BB were similar between PDL and GF, with both cell types responding in an all or none fashion when measured at day 2, and in a concentration-dependent manner at later time points. The only significant difference in WF between PDL and GF occurred in AOI 2 in negative control medium (0 ng/ml of PDGF-BB), with GFs having greater (P <0.01) levels of WF over the 9 days.</p>	<p>periodontal wound healing that may be exploited in the development of new therapies.</p>
Cerutis R/ JP 2004			Factores de crecimiento derivados de plaquetas	<p>GF exhibited proliferative and chemotactic responses to LPA. These responses were synergistic when LPA and PDGF-BB were present together. LPA on its own did not stimulate statistically significant wound fill, but when combined with PDGF-BB, wound fill was equivalent to the 10% serum positive control group by day 6 (5.5-fold of negative control, [P <0.001]) and again on day 9 (6-fold of negative control, [P <0.001]).</p>	<p>These studies provide the first evidence that LPA stimulates human GF regenerative responses and that it interacts positively with PDGF-BB to regulate these actions. The results suggest that LPA needs to be further investigated in the oral system as a factor that should be considered for incorporation when designing new periodontal wound-healing therapies using PDGF.</p>

Cheung/Griffin/2004/ JP	Exp randomizado	15/humanos	(PCG) en el tratamiento de defectos gingivales Miller clase I y II, vs. la cicatrización de los tejidos blandos con injertos de tejido conectivo subepitelial solos (SCTG).	<p>El promedio de VRD decreció de 2.43mm a 0.48mm con PCG (80% de cubrimiento radicular) y de 2.48mm a 0.17mm con SCTG (95% de cubrimiento radicular). No hubo diferencias significativas en el tratamiento entre VRD, CAL y KTW, mientras la media de PD fue significativamente baja en el grupo con PCG (1.05mm) comparándola con el grupo SCTG (1.79mm). Cubrimiento radicular fue alcanzado en el 60% del grupo PCG y de 65.5% en el grupo de SCTG. PSDL fue significativamente bajo en el posquirúrgico del grupo PCG. El conteo de plaquetas demostró un incremento de 5 en el PC.</p>	<p>El injerto concentrado de plaquetas puede ser una alternativa de material de injerto para tratar recesiones gingivales con mejor estética.</p>
Trombelli L / J Clin Periodontol/1996.	Exp randomizado	11/humanos	Determinar el efecto de la fibrina adhesiva (FG) adicionándole tetraciclina HCL como acondicionador radicular y colgajo posicionado coronal (CPF) en el tratamiento de recesiones bucales	<p>A los 6 meses de cicatrización posquirúrgica, significante reducción de las recesiones en ambos tratamientos. El promedio de la cantidad de cubrimiento radicular en los defectos tratados con FG fue de 65% y en los defectos tratados con TTC de 55%. No se presentó alguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamientos.</p>	<p>Este estudio sugiere que FG no aumenta el resultado del CPF con TTC como acondicionador radicular.</p>
Trombelli L/J P/1995.	Exp Randomizado Doble	8/humanos	Evaluar el efecto del tratamiento de recesiones gingivales bucales con regeneración tisular guiada	<p>A los 6 meses después de la cirugía la cicatrización fue evaluada. El grupo experimental y el grupo control resultaron el una significante reducción de la recesión (3.0mm +/- 1.1 y 2.6mm +/- 1.2 respectivamente) y</p>	<p>Estos hallazgos sugieren que la regeneración tisular guiada con barreras de membranas es un procedimiento predecible para tratar recesiones gingivales. Los resultados clínicos parecen aumentar por la aplicación</p>

	ciego		usando membranas de politetrafluoretileno expandido combinado con tetraciclina HCL (TTC) como acondicionador radicular y aplicación del sistema fibrina/fibronectina (FFSS). Teniendo en cuenta PD, CAL, KT	ganancia de inserción (3.6mm +/- 1.7 y 2.6mm +/- 1.1, respectivamente). El cubrimiento radicular fue de 67% en sitios tratados con TTC+FFSS y 60% en sitios tratados con membranas solas. Sin embargo los tratamientos solos con TTC+FFSS redujeron significativamente la profundidad al sondaje e incrementó KT (P < 0.05). Cuando los tratamientos fueron comparados, cambios en PD y CAL fueron significativamente mayores en los sitios tratados con TTC + FFSS (P < 0.05).	adicional de fibrina-fibronectina a raíces tratadas con tetraciclina.
Bouchard P/JP/1997	Exp Randomizado Doble ciego	30/humanos	15 recesiones en el grupo experimental recibieron TTC (50mg/ml) como tratamiento radicular por 5 minutos (grupo TTC-HCL), las otras 15 recesiones Recibieron ácido cítrico como tratamiento radicular por 3 minutos (grupo CA)	Las diferencias entre tratamientos no fueron significativas. En el área central de la recesión, el porcentaje promedio del cubrimiento radicular fue de 81.7%, correspondiendo al 79.3% y 84.0% para el TCC-HCL y CA respectivamente. En el grupo experimental, 6 de las 15 recesiones exhibieron cubrimiento radicular, el aumento gingival fue de 57.8%. En el grupo control, 8 de 15 recesiones exhibieron cubrimiento radicular completo, el aumento gingival fue de 43.6%. El promedio de la superficie del área de raíz expuesta redujo de 11.53mm ² y 0.29mm ² para el grupo TCC-HCL y grupo CA respectivamente. Esta reducción corresponde al porcentaje promedio de 97.4% de cubrimiento radicular en ambos grupos.	La medida del área de la superficie de la recesión es mayor el porcentaje de cubrimiento radicular en la medida vertical central
Segura-Castillo JL/J Craniofac Surg/2005.	Estudios clínicos randomizados	27/humanos	Evaluar si el uso de fibrina adhesiva reduce la reabsorción ósea cuando es aplicada localmente. Los pacientes fueron divididos en: grupo 1: fibrina adhesiva (13) y grupo 2: control (14). Pre y postoperatorio se tomaron las medidas del volumen del injerto, densidad ósea, calidad ósea y las complicaciones postoperatorias	Luego de 3 meses; el grupo 1 presentó un incremento en el volumen del injerto en comparación con el grupo 2 (64.32cm vs. 21.70cm; P < 0.0001). La densidad ósea fue mas alta en el grupo 1 que en el grupo 2 (396.57 vs. 245.68; P > 0.076). La calidad ósea fue tipo 1, 2, 3 y 4 en el grupo. La reabsorción en el grupo 2 fue de 62.26% y en el grupo 1 de 29.72% (P > 0.081). Las complicaciones observadas fueron infección y dehiscencias de suturas (P > 0.537).	La fibrina disminuyó significativamente la reabsorción ósea, permitiendo una integración y calidad del injerto.
Stefani /2000/ Impl dent	experimental	32/perros	ROG en Cicatrización de implantes post -exodoncia	Gran contacto hueso/ implante (Test, P < .05) se observó (22.4% +/- 13.7%) mas en grupo control (17.2% +/- 13.6%) en implantes a las tres semanas. Un alto selle (P < .05) alas 3semanas. Y a las 12 semanas (127.8 +/- 42.59 y 56.7 +/- 26.34, valor de escala de grises)	PDGF/IGF combinados toman parte en la fase inicial de la reparación ósea
Nociti/2000/ Impl Dent	experimental	12impl/perros	ROG alrededor de implantes con contacto parcial óseo	Mostraron una gran extensión de contacto hueso/implante, y una gran densidad ósea en el grupo experimental Vs. control (P < 0.01).	ROG/PDGF/IGF combinados son una alternativa en la cicatrización alrededor de implantes en contacto parcial con hueso

Sanchez/2005 Int J Oral Max Imp			ROG factores de crecimiento y fibrina		Propiedades osteoinductivas
Marx/1998/ Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radl End	experimental	humanos	ROG con PRP	Rata de maduración radiográfica de 1.62 a 2.16 en tiempo entre injertos con y sin PRP	Radiográficamente se observó una rata de maduración ósea de 1.62 con PRP y 2.16 con injertos sin PRP, histomorfométricamente un 74% con PRP y 55.1% sin PRP
Nevins/2003/JP	experimental	9/humanos	Los defectos infraoseos fueron rellenados con (DFDBA) y saturados con una de tres concentraciones de (rhPDGF-ββ) (0.5mg/ml, 1.0 mg/ml, o 5.0mg/ml). Al mismo tiempo, 4 defectos infraoseos fueron tratados con un injerto comercialmente disponible (hueso	En aloinjertos/rhPDGF, la profundidad al sondaje vertical (vPD) mostró reducción de defectos proximales 6.42 +/- 1.69mm (mean +/- SD) y nivel de inserción clínica (CAL) mostró ganancia de 6.17 +/- 1.94mm (ambas P < 0.01). Rx el relleno fue de 2.14 +/- 0.85 mm. Sitios con relleno de ABB-C tuvo reducción de PD y ganancia de CAL 5.75 +/- 0.5 y 5.25 +/- 1.71, respectivamente defectos de furca exhibieron reducción en la media de PD horizontal y vertical of 3.40 +/- 0.55mm (P < 0.001) y 4.00 +/- 1.58mm (P < 0.005).	el uso de (rhPDGF-ββ) mezclado con aloinjertos óseos resulta en regeneración periodontal en defectos infraoseos interproximales y lesiones de furca grado II, siendo este el primer reporte de regeneración periodontal demostrado histológicamente lesiones de furca grado II en humanos
Lekovic/2002/JP		humanos	2 técnicas regenerativas en defectos infraoseos: PRP/BPBM/GTR Vs PRP/BPBM.	Resultados primarios del estudio incluyeron cambios en PD, CAL y relleno del defecto. A los 6 meses, la PD fue 3.98mm ± 1.02mm en bucal y 3.94 ± 10.9mm en lingual para el grupo PRP/BPBM y 4.19 ± 10.8mm en bucal y 4.21 ± 10.9mm en lingual para el grupo PRP/BPBM/GTR. El CAL fue de 3.78 ± 10.7mm en bucal y 3.84 ± 10.7mm en lingual para el grupo PRP/BPBM y 4.12 ± 10.7mm en bucal y 4.16 ± 10.8mm en lingual para el grupo PRP/BPBM/GTR. El relleno del defecto fue similar para ambos grupos (grupo con PRP/BPBM: 4.82 ± 11.3mm en bucal y 4.74 ± 11.3mm en lingual; en el grupo con PRP/BPBM/GTR: 4.96 ± 11.2mm en bucal y 4.78 ± 11.3mm en lingual).	La combinación de PRP/BPBM/GTR y PRP/BPBM son efectivas en el tratamiento de defectos infraoseos en pacientes con periodontitis crónica avanzada. También la adición de GTR no trae beneficios clínicos con PRP/BPBM, en comparación con los resultados clínicos alcanzados con su combinación.
Hanna R/2004/JP	Clínico randomizado	13/humanos	combinación de PRP y xenoinjerto derivado de bovino (BDX) al injerto óseo sólo	Reducción de PD: 3.54 y 2.53mm; ganancia de CAL: 3.15 y 2.31mm; y REC: -0.38 y -0.23mm, respectivamente.	La adición de altas concentraciones de plaquetas autólogas a un xenoinjerto derivado de bovino en defectos infraoseos provee una gran respuesta periodontal.
Philippart/2003/ Int J Oral Maxillofac Impls	Experimental	18/humanos	PRP (1.8 x 10(6) platelets/mm3 plasma), en 1 microg rhTF, chips de hueso de cadaver (2 a 5 mm), y tetraciclina (10 a 30 microg/mL).	Histológicamente el conectivo vascularizado rico en espículas óseas laminares conteniendo osteocitos y osteoblastos. La rata de éxito del injerto fue de 90.3%. A los 6 meses las muestras sanguíneas, no mostraron residuos de coagulación.	El uso generalizado en odontología implantar, cirugía oral y ortopedia como protocolo, puede facilitar el proceso de cicatrización, comodidad del paciente y confort del cirujano.
Maiorana C/ Int J Periodontics Restorative Dent./2003	Clínico randomizado	10/humanos	Evidencia histológica y clínica de la combinación de PRP hueso bovino inorgánico en procedimientos de elevación de seno maxilar		Material osteoconductor.

Sanchez AR/2005/ Int J Oral Maxillofac Impls	Expérim ental randomiz ado	90 implantes/ 9 Perros	La adición de PRP a xenoinjertos óseos puede incrementar la rata de formación ósea. Defectos dístales y mesiales de 3 paredes fueron creados y divididos en 3 grupos: (DFDBG + PRP), (DFDBG) y sin tratamiento	En total, el promedio de BFR/TV difiere por tratamiento, aunque esta diferencias son mínimas ($p =$.057). la gran diferencia ocurrió entre los defectos periimplantares tratados con DFDBG solo y defectos que fueron no tratados (% promedio BFR/TV, 0.0720% vs 0.0994%). La rata de aposición ósea total fue de (p $= 0.27$)	
Raghoobar GM/Clin Oral Implants Res/2005	Expérim ental randomiz ado	5/humanos	Evaluar el efecto del PRP de injertos óseos autólogos de cresta ilíaca, para aumento de seno maxilar	Tres meses después, se tomaron biopsias (N=30) y colocados implantes en áreas posteriores del maxilar. La herida cicatrizó si inconvenientes y no se observaron diferencias entre los sitios tratados con PRP o sin él. Sobredentaduras fueron fabricadas 6 meses después y todos los pacientes presentaron buen funcionamiento 20.2+/-4.3 meses después	No se presentaron efectos benéficos del PRP en la cicatrización de la herida y remodelado óseo. El PRP no provee algún efecto adicional en la promoción de la cicatrización de injertos en defectos no críticos.

Anexo N° 2: Tratamiento de la enfermedad periodontal con doxiciclina

Año	Autor	Tratamiento	Tipo Estudio	Muestra	Prueba Estadística	PD	Tamaño o Bolsa	Tiempo	NIC	Resolución Enfermedad por sitios %
2005	Gurkan A/ JCP	SRP no Qx/ SDD SRP no Q/ Placebo	Experimental Aleatorizado	46	P(<0.025)	73.4% 49.7%				
2004	Machion L JP	SRP/ D SRP SRP/ D SRP	Aleatorizado	60	P: 0.02 P: 0.05			3 meses		Tf 53% Tf 9% Pg 82% Pg 40%
2004	Emingil G JP	TP no Qx/ SDD TP no Qx/placebo	Experimental aleatorizado	30	P: (<0.0125) P: (<0.05)					
2004	Page RC Int Acad P	Doxiciclina Minociclina Clorhexidina	Aleatorizado						0.8mm	
2004	Buduneli E JP	LDD Alendronato	Experimental	44	P: (<0.05)					
2004	Lee JY JP	SDD SRP	Experimental	41						
2004	Preshaw MP JP	SDD / SRP SRP / Placebo	Experimental	210	P< 0.01 P < 0.05 P< 0.01 P< 0.01	> 2 mm > 3 mm		9 meses	> 2 mm > 3 mm	42.3% 32.0% 15.4% 10.6% 42.9% 31.1% 15.4% 9.1%
2004	Gapski R JP	LDD/ Colgajo AFS	Experimental	24	P < 0.05	> 6 mm		12 meses		
2004	Machion L JP	SDD/ SRP SRP/ Placebo SDD/ SRP SRP/ Placebo	Aleatorizado	43	P: 0.025 P: 0.039	3.78 mm 2.60 mm			1.63mm 1.04 mm	
2002	Salvi GE JCP	Atridox Elyzol	Experimental	47				18 sem	>/: 1 mm	42% 34%

		Periochip Atridox Elyzol Periochip							>/: 2 mm	36% 9% 8% 6%
2002	Johnson LR JCP	SDD SRP	Experimental	393						
2002	Novak MJ JP	SDD/ Deb Qx Placebo	Experimental	30		3.02 mm 1.42 mm	> 7 mm	9 meses		
2002	Eickholz P JCP	SRP SRP/ VEH SRP/ SDD SRP VS SDD VEH VS SDD	Doble ciego	111		-2.4 mm -2.7 mm -3.1 mm		6 meses		
					P: 0.0001 P: 0.0066					
2001	Wolinsky LE JCP	SRP/ SDD	Experimental Aleatorizado	417				9 meses		
2001	Wennstrom JL JCP	SDD/T P no Qx SDD SRP	Caso control	105	P: 0.064 P: 0.064 P: < 0.05 P: < 0.05 P: < 0.05		< :4 mm > : 2 mm	3 meses	0.8 mm 0.5 mm	58% 50% 38% 30%
2001	Golub LM JCP	SDD/ TP Placebo	Experimental	75				36 semanas	-0.8 mm	
2001	Williams R JP	Minociclina	Experimental	748						
2000	Garrett S JP	SDD SRP	Experimental	141		1.3 mm 1.1 mm		9 meses	0.7 mm 0.8 mm	
2000	Caton JG JP	SDD/SRP Placebo	Experimental Aleatorizado	190	P: < 0.05			3,6,9 meses		
2000	Thomas J JP	SDD cambios susceptibilidad microflora	Aleatorizado					18 y 24 meses		
2000	Walker C JP	SDD efecto antimicrobiano en			P: < 0.05			9 meses		Espiroquet Bacilos

Anexo N° 2: Tratamiento de colapsos de reborde alveolar con factores de crecimiento y tetraciclina.

Año	Autor	T/to	Tipo de estudio	Mues Ira	Prueba estadística	Profundidad de bolsa*	Ganancia NIC**	Relleno del defecto	Recesión mm	Volumen óseo***		Densidad ósea	Reabso rción	Apo sición
										V	H			
2005	Segura-Castillo JL/J	Fibrina adhesiva Control	Aleatorio clínico	27	<0.0001 >0.076 >0.081					64.32cm 21.70cm		396.57 245.68	29.72 62.26	
2005	Sanchez/2005 Int J Oral Max Imp	PRP + XO DFDBG + PRP DFDBG sin tratamiento	Experimental aleatorizado	90				0.0720% 0.0994%						P=0. 27 total
2005	Raghoobar GM/Clin Oral Implants Res	PRP + IOCI control	Experimental aleatorizado	5										
2004	Hanna R/JP	PRP + (BDX) injerto óseo	Clínico aleatorizado	13		3.45 2.53	3.15 2.31		0.38 0.23					
2003	Nevins/JP	DFDBA + 0.5mg/ml DFDBA + 1.0 mg/ml DFDBA + 5.0mg/ml BDX	Experimental	9	<0.01 <0.001 <0.005	6.42±1.69 5.75±0.5	6.17±1.94 5.25±1.71	2.14±0.85mm		4.0±1.58	3.40±0.55			
2003	Philippart/ Int J Oral Maxill Impls	PRP + rhTF + chips de hueso de cadáver		18					90.3%					
2003	Maiorana C/ Int J Periodontics Restorative Dent.	PRP + hueso bovino inorgánico	Clínico aleatorizado	10										
2003	Lekovic/JP	PRP/BPBM PRP/BPBM/GTR	Experimental Boca dividida			3.98±1.02 4.19±10.8	3.78 ± 10.72 4.12 ± 10.78	4.82 ± 11.34 mm 4.96 ± 11.28mm						
2000	Stefrani/Impl Dent	ROG control	Experimental	32	<0.05 <0.05			22.4±13.17% 17.2V13.16%				127.8±42.59 56.7±26.34		
2000	Nociti/Impl Dent	ROG	Experimental	12	<0.01									
1998	Marx /Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radl End	ROG ROG + PRP	Experimental									162 216		

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Lindhe J.** *Structure of the Inflammatory Periodontal Lesion.* 1978. 15-22
2. **Mosesson MW.** *Fibrinogen and fibrin structure and functions.* J Thromb Haemost. 2005 Aug;3(8):1894-904.
3. **Kawase T, Momose M.** *Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro.* J Periodontol. 2003 Jun;74(6):849-57.
4. **Mombelli A, Gmür R.** *Actinobacillus actinomycetemcomitans in Adult Periodontitis. II. Characterization of Isolated Strains and Effect of Mechanical Periodontal Treatment.* J Periodontol 1994; 65:827-834.
5. **Mombelli A, Salvi GE, Mayfield L, Rutar A, Suvan J, Garrett S, Lang NP.**
6. *Local antimicrobial therapy after initial periodontal treatment.* J Clin Periodontol. 2002 Jun;29(6):540-50.
7. **Vanegas N.** "Inventario breve de índices e indicadores de ciencia y tecnología". Simposio nacional hacia un nuevo contrato social en ciencia y tecnología. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia. 2003
8. **Socransky S, Haffajee A.** *Effect of Therapy on Periodontal Infections.* Journal of Periodontology 1993 Aug Supp. (754 - 759).
9. **Löe H, Theilade, Else, Börjglum J.** *Experimental gingivitis in man.* J. Periodont. 36:177-187, 1965.
10. **Lindhe J, Parodi R, Liljenberg S.** *Clinical and structural alterations characterizing healing gingival.* J Periodontology Res., 13:410, 1975.
11. **Armitage GC.** *Periodontal Diagnoses and Classification of Periodontal Diseases.* Periodontology 2000. Vol 34, 2004, 9-21
12. **Seibert JS.** *Reconstruction of deformed partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts I. Technique and wound healing.* Compendium of continuing education in general dentistry. 4, 549-562
13. **Miller PD.** *A classification of marginal tissue recession.* International Journal of periodontics and Restorative Dentistry. 5 (2), 9-13. 1985.
14. **Slots J, Rams TE.** *Antibiotics in Periodontal Therapy: Advantages and Disadvantages.* J Clin Periodontol. 1990 Aug;17(7 (Pt 2):479-93.
15. **Armitage G, Caton J, Cochran D.** *Tratamiento de la periodontitis por administración local de microesferas de minociclina: un ensayo controlado.* J Periodontol 2001;72:1535-1544.
16. **Preshaw P., Hefti A, Novak J.** *Subantimicrobial Dose Doxycycline Enhances the Efficacy of Scaling and Root Planing in Chronic Periodontitis: A Multicenter Trial.* J Periodontol 2004;75:1068-1076.
17. **Gapski R, Socransky S, Giannobile W.** *Effect of systemic matrix metalloproteinase inhibition on periodontal Wound repair: a proof of concept trial.* J periodont. 2004, 75: 441-452
18. **Wang HL, Cooke J.** *Periodontal regeneration techniques for treatment of periodontal diseases.* Dent Clin North Am. 2005 Jul;49(3):637-59
19. **Mosesson MW.** *Fibrinogen and fibrin structure and functions.* J Thromb Haemost. 2005 Aug;3(8):1894-904
20. **Senderoff RI, Sheu MT, Sokoloski TD.** *Fibrin based drug delivery systems.* J

Parenter Sci Technol. 1991 Jan-Feb;45(1):2-6.

21. **Chu AJ.** Tissue factor mediates inflammation. Arch Biochem Biophys. 2005 Aug 15;440(2):122-31.

22. **Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR.** Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998 Jun;85(6):638-46.

23. **Sanchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI.** Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. Int J Oral Maxillofac Implants. 2003 Jan-Feb;18(1):93-103.

24. **Nevins M, Camelo M, Nevins ML, Schenk RK, Lynch SE.** Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. J Periodontol. 2003 Sep;74(9):1282-92.

25. **Cheung W, Griffin T.** A Comparative Study of Root Coverage With Connective Tissue and Platelet Concentrate Grafts: 8-Month Results. J Periodontol 2004;75:1678-1687

26. **Lekovic V, Camargo P, Weinlaender M.** Comparison of Platelet-Rich Plasma, Bovine Porous Bone Mineral, and Guided Tissue Regeneration Versus Platelet-Rich Plasma and Bovine Porous Bone Mineral in the Treatment of Infrabony Defects: A Reentry Study. J Periodontol 2002;73:198-205.

LECTURAS RECOMENDADAS.

27. **Page R & Schroeder H.** Pathogenesis of Inflammatory Periodontal Disease. Journal of Periodontology 1976. (34) N° 3.

28. **Goldman H, Cohen W.** The Infrabony Pocket: Classification and Treatment Journal of Periodontology 1958 Oct (272 – 291).

29. **Thomas J, Walker C, y Bradshaw M.** Long-Term Use of Subantimicrobial Dose Doxycycline Does Not Lead to Changes in Antimicrobial Susceptibility.

30. J Periodontol 2000;71:1472-1483.

31. **Gorskii VA, Gertsog AA.** Fibrin-collagen substance as a vehicle for local application of antibacterial agents. Antibiot Khimioter. 2002;47(6):38-41.

32. **Greco F, de Palma L, Spagnolo N.** Fibrin-antibiotic mixtures: an in vitro study assessing the possibility of using a biologic carrier for local drug delivery. J Biomed Mater Res. 1991 Jan;25(1):39-51.

33. **Stefani CM, Machado MA, Sallum EA, Sallum AW, Toledo S, Nociti FH Jr.** Platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-1 combination and bone regeneration around implants placed into extraction sockets: a histometric study in dogs. Implant Dent. 2000;9(2):126-31.

34. **Eppley BL, Woodell JE, Higgins J.** Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. Plast Reconstr Surg. 2004 Nov; 114(6):1502-8.

35. **Lacoste E, Martineau I, Gagnon G.** Platelet Concentrates: Effects of Calcium and Thrombin on Endothelial Cell Proliferation and Growth Factor Release. J Periodontol 2003;74:1498-1507.

36. **Rossa C, Marcantonio E, Cirelli J.** Regeneration of Class III Furcation Defects With Basic Fibroblast Growth Factor (b-FGF) Associated With GTR. A Descriptive and Histometric Study in Dogs. J Periodontol 2000; 71:775-784.

37. **Cerutis R, Dreyer A, Cordini F.** Lysophosphatidic Acid Modulates the Regenerative Responses of Human Gingival Fibroblasts and Enhances the Actions of Platelet-Derived Growth Factor. J Periodontol 2004;75:297-305.

38. **Demirel K, Baer PN, McNamara TF.** Topical application of doxycycline on periodontally involved root surfaces in vitro:

Comparative analysis of substantivity on cementum and dentin. J Periodontol 1991;62:312-316.

39. **Gorskii VA, Gertsog AA.** *Fibrin-collagen substance as a vehicle for local application of antibacterial agents.* Antibiot Khimioter. 2002;47(6):38-41.

40. **Kinane D.** *Causation and Patogénesis of Peridental Disease.* Periodontology 2000. 2001. (25), 8-20.

41. **Listgarten MA.** *Nature of Periodontal Diseases: Pathogenic Mechanisms.* Journal Of Periodontology Research 1987, (22), 172-178.

42. **Melcher A.H. Bowen H.** *Healing of wounds in the periodontium.* Journal of Periodontology 1976 May (256 - 260)

43. **Melcher A.H.** *On the Repair Potencial of Periodontal Tissues*

44. **Morris P, Cooper S.** *Tissue Factors Modifying the Spread of Periodontal Inflammation: A Perspective.* The Compendium of continuing education 1981 (2), 387.

45. **Nunn M.** *Understanding the Etiology of Periodontitis: An Overview of Periodontal Risk Factors.* Periodontology 2000. 2003, (32), 11-23.

46. **Page R & Schroeder H.** *Current Status of the Host Response in Chronic Marginal Periodontitis.* Journal of Periodontology 1981 Sep (477 - 491)

47. **Takayama S, Et al.** *Effects of basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cellular.* Journal Periodontal Res 1997.

48. **Woolverton CJ, Huebert K, Burkhart B, MacPhee M.** *Subverting bacterial resistance using high dose, low solubility antibiotics in fibrin.* Infection. 1999 Jan-Feb; 27(1):28-33.

49. **Zisch AH, Schenk U, Schense JC.** *Covalently conjugated VEGF-fibrin matrices*

for endothelialization. J Control Release. 2001 May 14;72(1-3):101-13.

50. **Boyce ST, Holder IA, Supp AP, Warden GD, Greenhalgh DG.** *Delivery and activity of antimicrobial drugs released from human fibrin sealant.* J Burn Care Rehabil. 1994 May-Jun;15(3):251-5

51. **Shireman PK, Greisler HP.** *Fibrin sealant in vascular surgery: a review.* J Long Term Eff Med Implants. 1998;8(2):117-32.

52. **Hanson AJ, Quinn MT.** *Effect of fibrin sealant composition on human neutrophil chemotaxis.* J Biomed Mater Res. 2002 Sep 5;61(3):474-81.

53. **Spotnitz WD, Falstrom JK, Rodeheaver GT.** *The role of sutures and fibrin sealant in wound healing.* Surg Clin North Am. 1997 Jun;77(3):651-69.

54. **Kjaergard HK.** *Patient-derived fibrin sealant: clinical, preclinical, and biophysical aspects.* Dan Med Bull. 2003 Nov;50(4):293-309.

55. **Lasa C Jr, Hollinger J, Drohan W, MacPhee M.** *Delivery of demineralized bone powder by fibrin sealant.* Plast Reconstr Surg. 1995 Nov;96(6):1409-17; discussion 1418.

56. **Refik C, Hifzissihha S .** *Topical antibiotics and clinical use.* Mikrobiyol Bul. 2002 Jul-Oct;36(3-4):353-61.

57. **Kram HB, Bansal M, Timberlake O, Shoemaker WC.** *Antibacterial effects of fibrin glue-antibiotic mixtures.* J Surg Res. 1991 Feb;50(2):175-8.

58. **Park MS, Kim YB.** *Sustained release of antibiotic from a fibrin-gelatin-antibiotic mixture.* Laryngoscope. 1997 Oct;107(10):1378-81.

59. **Spotnitz WD.** *New developments in the use of fibrin sealant: a surgeon's perspective.* J Long Term Eff Med Implants. 1997;7(3-4):243-53.

60. **Schwarz N.** *The role of fibrin sealant in osteoinduction.* Ann Chir Gynaecol Suppl. 1993;207:63-8.
61. **Sierra DH.** *Fibrin sealant adhesive systems: a review of their chemistry, material properties and clinical applications.* J Biomater Appl. 1993 Apr;7(4):309-52.
62. **Thompson DF, Davis TW.** *The addition of antibiotics to fibrin glue.* South Med J. 1997 Jul;90(7):681-4.
63. **Baker DL, Stanley Pavlow SA, Wikesjö UME.** *Fibrin clot adhesion to dentin conditioned with protein constructs: an in vitro proof-of-principle study.* J Clin Periodontol 2005; 32: 561566.
64. **Becker W.** *Fibrin sealants in implant and periodontal treatment: case presentations.* Compend Contin Educ Dent. 2005 Aug;26(8):539-44; quiz 545.
65. **Spotnitz WD, Prabhu R.** *Fibrin sealant tissue adhesive-review and update.* J Long Term Eff Med Implants. 2005;15(3):245-70.
66. **Segura-Castillo JL, Aguirre-Camacho H, Gonzalez-Ojeda A, Michel-Perez J.** *Reduction of bone resorption by the application of fibrin glue in the reconstruction of the alveolar cleft.* J Craniofac Surg. 2005 Jan;16(1):105-12.
67. **Thorn JJ, Sorensen H, Weis-Fogh U, Andersen M.** *Autologous fibrin glue with growth factors in reconstructive maxillofacial surgery.* Int J Oral Maxillofac Surg. 2004 Jan;33(1):95-100. **Wong C, Inman E, Spaethe R, Helgerson S.** *Fibrin-based biomaterials to deliver human growth factors.* Thromb Haemost. 2003 Mar;89(3):573-82.
68. **de Obarrio JJ, Arauz-Dutari JI, Chamberlain TM, Croston A.** *The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: platelet gel biotechnology - case reports-.* Int J Periodontics Restorative Dent. 2000 Oct;20(5):486-97.
69. **Maiorana C, Sommariva L, Brivio P, Sigurta D, Santoro F.** *Maxillary sinus augmentation with anorganic bovine bone (Bio-Oss) and autologous platelet-rich plasma: preliminary clinical and histologic evaluations.* Int J Periodontics Restorative Dent. 2003 Jun;23(3):227-35.
70. **Demiral B, Keceli HG, Muhtarogullar M, Serper A, Demiralp B, Eratalay K.** *Treatment of periapical inflammatory lesion with the combination of platelet-rich plasma and tricalcium phosphate: a case report.* J Endod. 2004 Nov;30(11):796-800.
71. **Tischler M.** *Platelet rich plasma. The use of autologous growth factors to enhance bone and soft tissue grafts.* N Y State Dent J. 2002 Mar;68(3):22-4.
72. **Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Kluter H.** *Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration.* Int J Oral Maxillofac Surg. 2002 Dec;31(6):615-9.
73. **Sanchez AR, Sheridan PJ, Eckert SE, Weaver AL.** *Influence of platelet-rich plasma added to xenogeneic bone grafts in periimplant defects: a vital fluorescence study in dogs.* Clin Implant Dent Relat Res. 2005;7(2):61-9.
74. **Shanaman R, Filstein MR, Danesh-Meyer MJ.** *Localized ridge augmentation using GBR and platelet-rich plasma: case reports.* Int J Periodontics Restorative Dent. 2001 Aug;21(4):345-55.
75. **Tozum TF, Demiralp B.** *Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry.* J Can Dent Assoc. 2003 Nov;69(10):664.
76. **Philippart P, Brasseur M, Hoyaux D, Pochet R.** *Human recombinant tissue factor, platelet-rich plasma, and tetracycline induce a high-quality human bone graft: a 5-year survey.* Int J Oral Maxillofac Implants. 2003 May-Jun;18(3):411-6.
77. **Carlson NE, Roach RB Jr.** *Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry.* J Am Dent Assoc. 2002 Oct;133(10):1383-6.
78. **Kao RT, Conte G, Nishimine D, Dault S.** *Tissue engineering for periodontal*

- regeneration. *J Calif Dent Assoc.* 2005 Mar;33(3):205-15.
79. **Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RS, Ruben JL, van der Wal JE, Vissink A.** *Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor?* *Clin Oral Implants Res.* 2005 Jun;16(3):349-56
80. **De Ranieri A, Viridi AS, Kuroda S, Shott S, Leven RM, Hallab NJ, Sumner DR.** *Local application of rhTGF-beta2 enhances peri-implant bone volume and bone-implant contact in a rat model.* *Bone.* 2005 Jul;37(1):55-62.
81. **Babbush CA, Keyv SV, Jacobson MS.** *An in vitro and in vivo evaluation of autologous platelet concentrate in oral reconstruction.* *Implant Dent.* 2003;12(1):24-34.
82. **Dos Santos MC, Campos MI, Souza AP, Scarel-Caminaga RM, Mazzone R, Line SR.** *Analysis of the transforming growth factor-beta 1 gene promoter polymorphisms in early osseointegrated implant failure.* *Implant Dent.* 2004 Sep;13(3):262-9.
83. **Anusaksathien O, Jin Q, Zhao M, Somerman MJ, Giannobile WV.** *Effect of sustained gene delivery of platelet-derived growth factor or its antagonist (PDGF-1308) on tissue-engineered cementum.* *J Periodontol.* 2004 Mar;75(3):429-40.
84. **Fontana S, Olmedo DG, Linares JA, Guglielmotti MB, Crosa ME.** *Effect of platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study.* *Implant Dent.* 2004 Mar;13(1):73-8.
85. **Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT.** *Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration.* *Thromb Haemost.* 2004 Jan;91(1):4-15.
86. **Gossweiler J.** *Implant treatment and the role of platelet rich plasma.* *J Indiana Dent Assoc.* 2003 Summer;82(2):8-13.
87. **Petrungaro PS.** *Treatment of the infected implant site using platelet-rich plasma.* *Compend Contin Educ Dent.* 2002 Apr;23(4):363-6, 368, 370 passim; quiz 378.
88. **Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC.** *Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants.* *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002 Jan-Feb;17(1):86-94.
89. **Pietruski JK, Pietruska MD, Stokowska W, Pattarelli GM.** *Evaluation of polypeptide growth factors in the process of dental implant osseointegration.* *Rocz Akad Med Bialymst.* 2001;46:19-27.
90. **Wojciech J, Grzesik.** *Cementum And Periodontal Wound Healing And Regeneration.* *Crit Rev Oral Biol Med* 13(6):474-484 (2002)
91. **Trombelli L, Scabbia A, Wikesjö UM, Calura G.** *Fibrin glue application in conjunction with tetracycline root conditioning and coronally positioned flap procedure in the treatment of human gingival recession defects.* *J Clin Periodontol.* 1996 Sep;23(9):861-7.
92. **Trombelli L, Scabbia A, Scapoli C, Calura G.** *Clinical effect of tetracycline demineralization and fibrin-fibronectin sealing system application on healing response following flap debridement surgery.* *J Periodontol* 1996 Dec;67(12):1368.
93. **Sato Y, Kikuchi M, Ohata N, Tamura M, y Kuboki Y.** *Enhanced Cementum Formation in Experimentally Induced Cementum Defects of the Root Surface with the Application of Recombinant Basic Fibroblast Growth Factor in Collagen Gel In Vivo.* *J Periodontol* 2004;75:243-248.
94. **Wikesjö.** *Laboratory for Applied Periodontal and Craniofacial Regeneration, Department of Periodontology Background.* *J Periodontol* 2005;76: 1287-1292.

95. **Eickholz P, Kim TS, Burklin T, Schacher B.** *Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized controlled multicenter study.* J Clin Periodontol. 2002 Feb;29(2):108-17.
96. **Trombelli L, Schincaglia GP, Scabbia A.** *Effects of tetracycline HCl conditioning and fibrin-fibronectin system application in the treatment of buccal gingival recession with guided tissue regeneration.* J Periodontol 1995; 66:313-320.
97. **Bouchard P, Nilveus R, Etienne D.** *Clinical evaluation of tetracycline HCl conditioning in the treatment of gingival recessions. A comparative study.* J Periodontol. 1997 Mar;68(3):262-9.
98. **Williams R, Paquette D, Offenbacher.** *Treatment of Periodontitis by Local Administration of Minocycline Microspheres: A Controlled Trial.* J Periodontol 2001;72:1535-1544.
99. **Emingil G, Atilla G, Luoto H.** *The Effect of Adjunctive Low-Dose Doxycycline Therapy on Clinical Parameters and Gingival Crevicular Fluid Matrix Metalloproteinase-8 Levels in Chronic Periodontitis.* J Periodontol 2004;75:106-115.
100. **Machion L, Andia D, Benatti B.** *Locally Delivered Doxycycline as an Adjunctive Therapy to Scaling and Root Planing in the Treatment of Smokers: A Clinical Study.* J Periodontol 2004;75:464-469.
101. **Buduneli E, Vardar S, Buduneli S.** *Effects of Combined Systemic Administration of Low-Dose Doxycycline and Alendronate on Endotoxin-Induced Periodontitis in Rats.* J Periodontol 2004;75:1516-1523.
102. **Eick S, Pfister W.** *Efficacy of Antibiotics Against Periodontopathogenic Bacteria Within Epithelial Cells: An In Vitro Study.* J Periodontol 2004;75:1327-1334.
103. **Fattahi T.** *Clinical Applications of Fibrin Sealant.* Journal Maxillofac Surg. 62: 218-224. 2004.
104. **Oyama T.** *Efficacy of Platelet-Rich Plasma in Alveolar Bone Grafting.* Journal Maxillofac Surg 62: 555-558, 2004
105. **Stephan E.** *Platelet Derived growth factor enhancement of a mineral-collagen bone substitute.* J Periodontology 2000; 71, 1887-1892.
106. **Kassolis J.** *Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: Case series.* J periodontol 2000; 71: 1654-1661.
107. **Withman D.** *Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery.* J Oral Maxillofacial Surg. 55: 1294. 1997.
108. **Page RC.** *The microbiological case for adjunctive therapy for periodontitis.* J Int Acad Periodontol. 2004 Oct;6(4 Suppl):143-9
109. **Wolinsky LE, Camargo PM, Polson A, Ryder M, Garrett S.** *The significance of prior mechanical therapy for changes of periodontal status achieved by local delivery of a doxycycline hydrochloride containing gel.* J Clin Periodontol. 2001 Dec;28(12):1115-20.
110. **Wennstrom JL, Newman HN, Garrett S.** *Utilisation of locally delivered doxycycline in non-surgical treatment of chronic periodontitis. A comparative multi-centre trial of 2 treatment approaches.* J Clin Periodontol. 2001 Aug;28(8):753-61.
111. **Garrett S, Johnson L, Drisko CH, Adams DF.** *Two multi-center studies evaluating locally delivered doxycycline hydrochloride, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis.* J Periodontol. 1999 May;70(5):490-503
112. **Garrett S, Adams DF, Bogle G.** *The effect of locally delivered controlled-release doxycycline on scaling and root*

planing on periodontal maintenance patients over 9 months. J Periodontol. 2000 Jan;71(1):22-30.

113. Johnson LR, Stoller NH, Polson A, Garrett S. The effects of subgingival calculus on the clinical outcomes of locally-delivered controlled-release doxycycline compared to scaling and root planing. J Clin Periodontol. 2002 Feb;29(2):87-91.

114. Gurkan A, Cinarcik S, Huseyinov A. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline: effect on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor-beta levels in severe, generalized chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2005 Mar;32(3):244-53.

115. Golub LM, McNamara TF, Ryan ME, Blieden T. Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. J Clin Periodontol. 2001 Feb;28(2):146-56.

116. Novak MJ, Johns LP, Miller RC, Bradshaw MH. Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis. J Periodontol. 2002 Jul;73(7):762-9.

117. Lee JY, Lee YM, Shin SY, Ku Y, Chung CP. Effect of subantimicrobial dose doxycycline as an effective adjunct to scaling and root planing. J Periodontol. 2004 Nov;75(11):1500-8.

118. Trombelli L, Schincaglia G, Calura G. Combined Guided Tissue Regeneration, Root Conditioning, and Fibrin-Fibronectin System Application in the Treatment of Gingival Recession. A 15-Case Report. Journal of Periodontology 1994 Aug (796 - 803)

119. Trombelli L, Schincaglia G, Scapoli C. Healing Response of Human Buccal Gingival Recessions Treated With Expanded Polytetrafluoroethylene Membranes. A Retrospective Report. J Periodontol 1995; 66: 14-22.

120. Trombelli L, Scabbia A, Zangari F, Wikesjö U. Effect of Tetracycline HCl on Periodontally-Affected Human Root Surfaces. J Periodontol 1995;66:68

Karinaporrasmendoza@yahoo.com
Sofivanegas@yahoo.com
Rosacristina@yahoo.com