

# Sistemas de liberación controlada de antimicrobianos en periodoncia: Revisión de literatura

Paola Andrea Palacio,<sup>1</sup> Lina Marcela Herrera,<sup>2</sup> Andrés Duque<sup>3</sup>

## Resumen

El uso de los antibióticos ha sido uno de los pilares en el tratamiento de muchas enfermedades entre ellas la enfermedad periodontal, en algunas ocasiones la efectividad del antibiótico se pierde por la baja liberación de éste en el área en donde se necesita. Los sistemas de liberación local (SDL- drug delivery systems) controlada de medicamentos pretenden mantener una concentración adecuada del medicamento en el área a tratar. Estos SDL son sistemas compuestos por un agente bioactivo incorporado en un vehículo, el cual es usualmente un polímero o una biocerámica; estos han tenido, entre muchas otras aplicaciones, mayor utilidad en terapias oculares, control natal y periodoncia. Este artículo tiene como propósito revisar las características de los sistemas de liberación controlada de medicamentos, sus vehículos y sus posibles aplicaciones en pacientes con periodontitis. **Palabras clave:** Enfermedad periodontal, preparaciones de acción retardada, agente antibacteriano. *Rev. CES Odont. 21(2) 69-77. 2008.*

## Drug Delivery Systems in Periodontics: Review of the literature

### Abstract

The use of antibiotics has been widely reported as one of main approaches for treatment of many diseases including periodontal disease. In some instances however, its effectiveness is lost due to the lack of a slow release in the area where it is needed. Local drug delivery systems (SDL) seek to maintain an appropriate concentration of the medication in the treated area. SDL systems consist of a bioactive agent incorporated into a vehicle, which is usually a polymer or a bioceramic which have among many other applications, use for ocular therapies, birth control and periodontics. The purpose of this paper is to review the characteristics of SDL systems, their characteristics, vehicles and their possible use in patients with periodontitis **Key words:** Periodontal disease, delayed action preparations, antibacterial agents. *Rev. CES Odont. 21(2) 69-77. 2008.*

## Introducción

La enfermedad periodontal es la segunda patología oral más común y una de las principales causantes de la pérdida dental a nivel mundial.<sup>1</sup> Ésta es el resultado de interacciones complejas entre agentes infecciosos y el huésped.<sup>2-5</sup> Se inicia por la presencia de numerosos microorganismos de la placa bacteriana subgingival (biopelícula), los cuales desencadenan la respuesta del huésped que ocasiona destrucción tisular. La extensión y severidad de la destrucción periodontal depende no sólo de la respuesta del huésped y la virulencia bacteriana sino también de los factores de riesgo individuales.<sup>1,6-10</sup>

Existe mucha controversia con respecto a la mejor alternativa de tratamiento en pacientes con

periodontitis. En la década de los noventa se propuso la utilización de antibióticos de liberación local controlada para el manejo de sitios que no responden adecuadamente al detartraje y alisado radicular convencional.<sup>11-15</sup>

Entre las diferentes opciones de antimicrobianos de liberación controlada en periodoncia, se encuentran los enjuagues bucales, ungüentos, geles, sistemas de irrigación oral, irrigación subgingival, utilizando jeringas y aparatos de irrigación mecánica. Más recientemente la liberación de drogas ha incorporado agentes en vehículos de liberación sostenida que permiten la administración subgingival de la droga lentamente, manteniendo niveles apropiados para

---

1. Odontóloga, Residente de Periodoncia Universidad CES.

2. Odontóloga, Periodoncista, Docente Periodoncia Universidad CES.

---

3. Odontólogo, Periodoncista Profesor asistente Universidad CES.

evitar ser barrida por la acción del fluido crevicular; siendo la clorhexidina de liberación controlada (Periochip) uno de los antimicrobianos más utilizados.<sup>16,17</sup>

La utilización de sistemas de liberación ha demostrado un beneficio pequeño pero significativo en la disminución de la profundidad clínica de sondaje y en la ganancia de los niveles clínicos de inserción en pacientes adultos con periodontitis, debido a la mayor concentración del antibiótico en la bolsa periodontal, mayor duración del efecto en el sitio, menos efectos adversos y mejores efectos sobre bacterias periodontopatógenas.<sup>18,19</sup>

Este artículo tiene como propósito revisar las características de los sistemas de liberación controlada de medicamentos, sus vehículos y sus posibles aplicaciones en pacientes con periodontitis.

### Uso de antibióticos en el tratamiento de periodontitis

Tradicionalmente se ha utilizado la terapia antibiótica sistémica para tratar la enfermedad periodontal por su efecto en múltiples sitios, por la variedad de drogas que se consiguen y por su relativo bajo costo. Sin embargo, algunas complicaciones como la interacción medicamentosa y la resistencia bacteriana han estimulado el desarrollo de nuevas alternativas. Los antibióticos más investigados para el tratamiento adjunto al raspaje y alisado radicular quirúrgico y no quirúrgico han sido: tetraciclinas (minociclina y doxiciclina), eritromicina, clindamicina, ampicilina, amoxicilina y los compuestos del Nitroimidazol: Metronidazol y Ornidazole.<sup>20,21</sup>

Los resultados de estas terapias han demostrado resultados controversiales y la evidencia científica actual sugiere utilizar pruebas diagnósticas microbiológicas (cultivo, PCR., antibiograma) antes de usar estos productos. Las indicaciones para el uso de terapia sistémica en el tratamiento de periodontitis son: casos de periodontitis crónicas severas, periodontitis agresivas, periodontitis en pacientes fumadores y sitios donde la terapia periodontal convencional no ha funcionado (antes llamadas periodontitis refractaria).<sup>22</sup>

Tratando de evitar posibles complicaciones y para obtener mejores resultados en sitios periodontales específicos se han propuesto otras alternativas de tratamiento, entre las cuales figuran los SDL; los cuales deben ser usados según el juicio clínico individual,

la fase del tratamiento, el estatus del paciente y la preferencia.<sup>23</sup>

### 1. Sistemas de liberación local de antimicrobianos en periodontitis

Es un sistema compuesto por un agente bioactivo incorporado en un vehículo. Por lo general el vehículo es un polímero o una biocerámica y su finalidad es mantener la concentración de una droga dentro de los límites terapéuticos requeridos (vida media concentración plasmática). Las propiedades de estos agentes dependen de las características fisicoquímicas del vehículo y de los factores ambientales como: ph, enlaces iónicos y/o temperatura del sitio de liberación. La terapia local presenta algunas ventajas sobre la terapia sistémica, entre ellas: mantiene la concentración de la droga entre los límites terapéuticos, disminuye la dosis del medicamento, reduce el potencial de resistencia bacteriana en otras partes del cuerpo, minimiza los efectos secundarios, permite controlar la adherencia al tratamiento por parte del paciente.<sup>24</sup>

Una vez la droga es liberada, su absorción dependerá de factores como: solubilidad, concentración, circulación local, área de la superficie que está absorbiendo y ruta de administración. La droga se distribuye en los tejidos intersticiales y celulares por parámetros fisiológicos y fisicoquímicos.

### 2. Vehículos más utilizados

Los vehículos más comunes son: los polímeros poli-2-hidroxi etil-metacrilato (p-HEMA), poli-vinil-alcohol (PVA), polidimetilsiloxanos (PDMs), etilen-vinil-acetato (EVAc); colágeno, derivados de celulosa y biocerámicas-hidroxiapatita (HAP), fosfato tricálcico (TCP) y fosfato cálcico de aluminio. A los vehículos se les realizan pruebas in-vitro, ex-vivo e in-vivo antes de poder ser utilizados en el cuerpo.<sup>25</sup> (Tabla 1)

**Tabla 1.** Pruebas exvivo e in vitro para la aprobación de un vehículo de liberación local

Tipo de prueba	Prueba utilizada
In-vitro	Laboratorio
Ex-vivo	Aparatos o dispositivos que permiten evaluar el comportamiento de un material específico cuando sale del organismo.
In-vivo	Pruebas experimentales, inmunohistoquímicas, biológicas de seguimiento sistematizado.

### 3. Características deseables de los vehículos de liberación controlada para aplicación en bolsas periodontales

Algunas reacciones adversas pueden presentarse en los pacientes luego de la administración de productos locales: irritación, inflamación, sensibilidad y reacciones de cuerpo extraño. Con el fin de controlarlas es necesario que los vehículos cumplan con ciertas características biológicas, físicas y químicas (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características deseables de un vehículo para la administración controlada de antibióticos

Características	
	No tóxico
Biológicos	No carcinogénico
	No inmunogénico
	Sin contaminantes
	Biocompatibilidad
Físicos	Fácil fabricación
	Inertes
	Amplias propiedades mecánicas
Químicos	Biodegradable

### 4. Evaluación de la biodisponibilidad de los vehículos

Se realizan bioensayos para medir la respuesta biológica a un compuesto particular, la pureza y estabilidad de los componentes de alto peso molecular (proteínas y péptidos); se utilizan frecuentemente pruebas con radiorreceptores (RRAs), cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC), técnicas de electroforesis y ensayos radioinmunes, inmunoquímicos e inmunoradiométricos.

### 5. Evaluación de la biocompatibilidad de los vehículos

La biocompatibilidad es la habilidad de un material para generar una respuesta apropiada del huésped en una situación específica. Los biomateriales son de cuatro tipos: materiales inertes (causan poca o ninguna respuesta), interactivos (producen una respuesta específica tal como adhesión o involución), viables (incorporan células vivas tratadas como matrices de tejido normal) e implantables o reimplantables (hechos de tejidos in-vitro para obtener células del paciente)<sup>26</sup>

### 6. Velocidad de degradación de los SDL

Grayson y col en 1998 observaron que ésta depende del tamaño y la temperatura del medio ambiente que rodea al polímero. Además, en un estudio de comparación de liberación in-vitro de los estudios de degradación sugirieron que la ruptura de membranas reservorios y la liberación de drogas ocurren cuando se alcanza un peso molecular de 5000-15000.<sup>27,28</sup>

### 7. Mecanismo de acción de los vehículos

Según la forma como liberen la droga se presentan diferentes mecanismos:<sup>25,29,30</sup>

- a. Difusión controlada del medicamento de la superficie del polímero a los fluidos alrededor y se controla por un mecanismo de transporte, la droga se distribuye uniformemente en el polímero.
- b. Controlados químicamente: el medicamento se carga uniformemente en el polímero, cuando entra en contacto con los fluidos corporales el polímero aumenta su tamaño, aumentando la presión osmótica que permite la formación de poros en la superficie por los cuales se libera posteriormente la droga; la degradación del vehículo puede ocurrir por biodegradación o por clivaje químico de la cadena polimérica. Una ventaja de estos sistemas es la liberación directa a la circulación sistémica por largos períodos de tiempo y que no necesitan ser removidos quirúrgicamente.
- c. De Tumefacción controlada: son usualmente basados en poliedros vidriosos hidrofílicos que sufren hinchazón en presencia de fluidos o estímulos medioambientales como ph o cambio de temperatura. Los hidrogeles son los más comúnmente utilizados en este sistema, porque son principalmente copolímeros de metacrilato y esterés de acrílicos con o sin iones amonio.
- d. Transdérmicos: son preparaciones farmacéuticas aplicadas sobre la piel intacta para liberar el ingrediente activo a la circulación sistémica después de pasar a través de la barrera de la piel; la forma más representativa son los parches transdérmicos constituidos de una línea de liberación y una capa adhesiva.

e. Mucoadhesivos: son aquellos que proveen un contacto íntimo de la droga con la mucosa por un período de tiempo determinado, un ejemplo son las microesferas mucoadhesivas que exhiben un tiempo de residencia prolongada en el sitio de aplicación o absorción, contribuyendo a la función terapéutica de la droga. En años recientes tales micro-esferas han sido desarrolladas para efectos sistémicos o locales por vía oral, bucal, nasal, ocular, rectal y vaginal.

### Antimicrobianos de liberación controlada más utilizados en periodoncia

Los sistemas de liberación de antibióticos son una buena opción para el tratamiento de la enfermedad periodontal. Se ha demostrado que mantienen una concentración efectiva de la droga en la bolsa periodontal.<sup>8</sup>

El éxito de la liberación local de medicamentos depende de su habilidad para liberar el agente antimicrobiano en la profundidad de la bolsa en una concentración bactericida y bacteriostática, que garantice la retención del medicamento por el tiempo requerido.

Numerosas investigaciones se han enfocado en el papel que desempeñan los antimicrobianos tópicos en el tratamiento de la periodontitis, al colocarlos dentro de la bolsa periodontal alcanzando altos niveles intrasurculares del medicamento con mínima exposición sistémica, ofreciendo mayor bienestar al paciente. El principal objetivo de los antibióticos de liberación local es descargar los antimicrobianos en los sitios infectados y sostener su concentración eficaz por un tiempo suficiente para combatir los microorganismos selectivamente.

En la actualidad se encuentran disponibles varios ingredientes activos como Tetraciclinas (minociclinas, doxicilinas, clorhidrato de tetraciclina), Metronidazol y clorhexidina. Las presentaciones de estos productos son en forma de fibras, geles, ungüentos, cintas y películas.

Las fibras de tetraciclina (Actisite), desarrolladas por Goodson y col son fibras de polímero y acetato etil/vinil impregnado con 25% de Tetraciclina hidroclicorada<sup>12</sup> (Figura 1a y b). Este sistema de liberación es fabricado

como un cordón o fibra de 0,25mm de diámetro y 23cm de largo, que contiene 12,7mg de Tetraciclina hidroclicorada; cuando esta fibra es colocada dentro de la bolsa periodontal, se mantiene una concentración constante de Tetraciclina en el fluido crevicular gingival de 1,590ug/ml en un período de 10 días.<sup>31,32</sup>

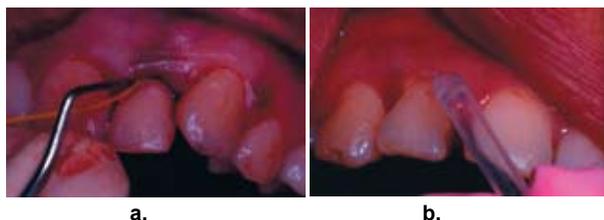
La Doxiciclina (Atridox) es un sistema en gel con antibiótico al 10% y es aplicado subgingivalmente por medio de una jeringa, son inyectados en la bolsa periodontal y se solidifican al contacto con saliva o fluido crevicular.<sup>10,33</sup>

Similar a este sistema está la Minociclina (Arestin) también en gel al 2%. Ambos geles han demostrado gran efectividad en varias investigaciones realizadas en cuanto a la disminución de los patógenos microbianos y a la reducción de bolsa.<sup>34,35</sup>

Otro antibiótico de liberación local en gel es el Metronidazol al 25%, denominado comercialmente como Elyzol. Este es de base oleosa y una vez se aplica subgingivalmente se licua por la acción del calor corporal y se vuelve a endurecer formando cristales en contacto con el agua. No se solidifica.<sup>36,37</sup>

Otro sistema de liberación lenta, reportado como el de mayor uso en terapia antimicrobiana en periodoncia, es el chip de clorhexidina, (Figura 2a y b) la razón es que la biodegradación de este antiséptico-antimicrobiano dentro de la bolsa periodontal es de 7 a 10 días, manteniendo un promedio de la concentración del medicamento dentro del fluido crevicular de 125µg/ml por 7 días. Esta concentración ha sido reportada como la concentración inhibitoria mínima para más del 99% de los microorganismos subgingivales aislados de la bolsa periodontal.<sup>38</sup>

Recientes estudios clínicos han demostrado que el uso adjunto de chip de clorhexidina (Perio-chip® Astra Zeneca, Sao Paulo, SP, Brazil) es efectivo en la reducción de la profundidad al sondaje y el mantenimiento de los niveles de inserción en un periodo de 6 a 9 meses, comparado con el alisado radicular solo. No obstante, los resultados reportados por otros estudios muestran similares resultado con el alisado radicular solo y este adjunto al chip de clorhexidina; la razón la biodegradación del sistema después de la inserción en la bolsa periodontal.<sup>38-40</sup> (Figura 3a y b)



**Figura 1.** (a. Aplicación de una fibra de tetraciclina actisite en una bolsa periodontal de 7 mm, de un lateral superior izquierdo, b. Aplicación de cianocrilato para evitar salida de la fibra de tetraciclina, ubicada en un lateral superior derecho.



**Figura 2.** Perio-chip® Presentación comercial.



**Figura 3.** Aplicación de Periochip® en una bolsa periodontal de 7 mm de un central superior izquierdo.

### Respuesta clínica de la terapia antimicrobiana local en periodontitis crónica

El objetivo más importante de la terapia periodontal es reducir o eliminar los microorganismos subgingivales asociados con la periodontitis y el mantenimiento de la salud periodontal. El tratamiento mecánico disminuye significativamente la prevalencia y los niveles de esos microorganismos pero no es suficiente para eliminar todos los patógenos.<sup>41-43</sup> Por eso y debido a la naturaleza infectiva de la periodontitis, varios agentes antimicrobianos, liberados por irrigación o enjuagues, aparatos de administración local o sistémica, han sido usados para mejorar la limitada eficacia de los tratamientos convencionales de la periodontitis.<sup>38,44</sup>

Algunos estudios clínicos han demostrado la eficacia del Metronidazol. Este tiene un espectro relativamente específico para anaerobios estrictos, aunque un hidroximetabolito puede afectar microorganismos facultativos, es un medicamento que no se retiene, es potente, tiene baja toxicidad, y aplicado tópicamente no se absorbe dentro de los tejidos.

Greenstein y col reportaron que las Tetraciclinas de liberación local tienen un amplio espectro antibiótico que afecta anaerobios y facultativos; además son bacteriostáticos para muchos patógenos en concentraciones encontradas en el fluido crevicular. Su aplicación local tiene mínimos efectos adversos y se retiene en la superficie radicular. El 12% de la flora normal es resistente a este medicamento y destruye microorganismos benignos asociados con salud.<sup>11</sup>

Un estudio realizado en pacientes con bolsas periodontales profundas evaluó la reducción de patógenos al aplicar un gel que contenía Tetraciclina hidrocloreto directamente en las bolsas periodontales. Se encontró una disminución de microorganismos sólo durante las etapas iniciales (los primeros 7 días); después de 30 días no hubo una disminución significativa entre los niveles de patógenos en bolsas tratadas y sitios de control.<sup>9</sup>

Friesen en el 2002 reportó una disminución en el sangrado de la encía durante el sondaje y una reducción en la profundidad de la bolsa, al realizar una terapia combinada de alisado radicular y el uso de fibras de tetraciclina en el tratamiento de la enfermedad periodontal.<sup>45</sup>

En un metanálisis de 29 artículos que evaluaron la efectividad de las fibras de tetraciclina se observó una reducción significativa en la profundidad clínica de sondaje y ganancia en los niveles de inserción. Estos resultados fueron continuos e independientes al tiempo de evaluación.<sup>46</sup>

Bonito y col en el 2005 reportaron en una revisión sistemática mejores resultados en la reducción en la profundidad de bolsa con el uso de minociclinas, Tetraciclinas y Metronidazol entre los productos antibióticos y con el uso de Clorhexidina (chip). Las diferencias entre una terapia y otra, aunque modestas (0,1 a 0,5mm), son significativas. Los efectos en los niveles de inserción no son tan evidentes y no siempre significativos.<sup>47</sup>

En una revisión sistemática publicada en el 2003 se seleccionaron 32 estudios sobre terapia antiinfecciosa local. Se evaluaron 3 705 pacientes. Todos los estudios demostraron una reducción significativa de inflamación y sangrado con terapias periodontales no quirúrgicas con y sin terapia antibiótica adjunta. El metanálisis realizado demostró una reducción significativa de la bolsa y ganancia de inserción cuando se utilizaron terapias antibióticas locales con Minociclina en gel, Minociclina microencapsulada, Doxiciclina en gel y chip de Clorhexidina; no se encontraron eventos adversos con esta terapia.<sup>48</sup>

### Respuesta clínica de la terapia antibiótica local en fumadores

Kinane y Radvar en 1997, al evaluar la respuesta clínica con antibióticos locales, encontraron que la reducción de bolsa y la ganancia de inserción era menor en pacientes fumadores, y compararon el raspaje y el alisado radicular solo con tres tratamientos de antibioterapia local: fibras de tetraciclina al 25% (Actisite), Metronidazol en gel al 25% (Elizol) y minociclina al 2% en gel (Dentomycin). Al comparar la respuesta a la terapia después de 6 semanas se encontró una diferencia significativa en la disminución en la profundidad de bolsa entre fumadores (0,76) y no fumadores (1,14), independiente del tipo de tratamiento realizado. En los cambios en el nivel de inserción no hubo diferencias significativas (0,845) entre fumadores (0,50) y no fumadores (0,52). Un hallazgo importante fue que hubo una interrelación directa entre la profundidad de la bolsa y la respuesta inadecuada en pacientes fumadores, a mayor profundidad de bolsa la respuesta es más afectada por el hábito de fumar.<sup>49</sup>

Ryder y col en 1999 en un estudio de fase tres aleatorizado multicéntrico compararon la respuesta clínica periodontal en tres grupos: fumadores (>10 c/d); exfumadores y no fumadores. No se encontró diferencia en la disminución de la profundidad de bolsa, ganancia de inserción clínica y sangrado en el grupo que usó la Doxiciclina; por el contrario el grupo tratado sin antibiótico demostró una respuesta significativamente mejor en no fumadores que en exfumadores y fumadores a los 6 y 9 meses.<sup>50</sup>

Palmer y col evaluaron por medio de un ensayo clínico controlado aleatorizado, en 1999, si el uso de Metronidazol en gel compensa la respuesta inadecuada de la terapia de raspaje y alisado radicular en fumadores. En todos los períodos de la evaluación se encontró que la respuesta en fumadores fue negativa comparada con los no fumadores: El uso de Metronidazol no favoreció una mejor respuesta al tratamiento en los fumadores.<sup>51</sup>

Paquette y col en el 2003 realizaron un estudio de fase tres ensayo clínico controlado aleatorizado en el que se evaluaron 271 pacientes fumadores divididos en tres grupos, solo raspaje y alisado radicular, raspaje y alisado más un vehículo placebo, y raspaje y alisado más microesferas de Minociclina (Arestin). A los 9 meses el grupo que utilizó el Arestin presentó una reducción significativa (0,05) de 1,19 mm en la profundidad de bolsa comparado con 0,90 mm en el grupo control.<sup>52</sup>

Tomasi y col en el 2004 compararon el efecto de la utilización de Doxiciclina en gel (Atridox) en pacientes fumadores y en pacientes no fumadores. El promedio de disminución en la profundidad de bolsa en el grupo de fumadores fue de 1,1 y en los no fumadores de 1,5 para el grupo control en el que se realizó desbridamiento sin antibiótico, mientras que en el grupo experimental (Atridox) la disminución en la profundidad de bolsa fue de 1,4 y 1,6 en los fumadores y en los no fumadores respectivamente. La ganancia de inserción en el grupo control fue de 0,5 y 0,8 en el grupo control y de 0,8 y 0,9 en el grupo experimental para fumadores y no fumadores respectivamente. Al realizar análisis de regresión logística se encontró que el fumar influencia negativamente la respuesta a la terapia, pero que el antibiótico de liberación local tiene un efecto positivo para evitar dicho efecto.<sup>53</sup>

En el 2004 Machion y col realizan un ensayo clínico aleatorizado en el que compararon el uso de doxiciclina al 10% (Atridox) en conjunto con alisado radicular (grupo

experimental) con una terapia convencional de raspaje y alisado radicular (grupo control). Se encontró una mayor ganancia de inserción en el grupo experimental (1,63) que en el grupo control (1,04). En bolsas profundas de más de 7 mm se encontró un beneficio mayor en los resultados, con una reducción en la profundidad de bolsa de 3,79 en el grupo que utilizó Doxiciclina y 2,60 en el grupo control. La ganancia de inserción fue de 2,54 vs. 1,29 cuando se comparó el grupo experimental con el control.<sup>50</sup>

## Conclusión

Los antibióticos de liberación local son una alternativa para el tratamiento de ciertas condiciones periodontales. Pueden estar indicados como terapia adjunta al desbridamiento mecánico de los sitios no respondedores a la terapia especialmente en aquellos pacientes fumadores, en infecciones localizadas y recurrentes y en terapia de soporte periodontal.

La aplicación de agentes antimicrobianos directamente en los sitios afectados y el mantenimiento del medicamento por un largo periodo de tiempo, han permitido el incremento en el uso de los sistemas de liberación lenta; sin embargo, el uso de estos sistemas (SDL) debe ser validado en ensayos clínicos controlados y aleatorizados y no solo en la preferencia y juicio clínico individual, la fase del tratamiento y el estatus del paciente.

## Agradecimientos

Esta revisión de literatura no hubiera sido posible sin el apoyo y la colaboración de la Doctora Catalina Saldarriaga

## Referencias

- Galvis V, Paredes C, Valencia A, Ronderos M, Sarmiento CA, Suárez E, et al. Estudio Nacional de Salud Bucal Colombia 1998; p 104-113.
- Scransky SS, Haffaje AD, Cuginin MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25:134 – 144.
- Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000; 2001; 25:8 -20.
- Carranza N. *Clinical Periodontology*. W.B. Saunders Company. 8th edition. 1996; Cap. 9.
- Nishida E, Hara Y, Kaneko T, Ikeda Y, Ukai T, Kato I. Bone resorption and local interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  synthesis induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *J Periodont Res* 2001; 36: 1-8.
- Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65 (3):260-267.
- Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995; 66(1):23-29.
- Haber J, Wattles J, Crowley M, et al. Evidence of cigarette smoking as a mayor risk factor for periodontitis. *J Periodontol* 1993; 64 (1):16-23.
- Kinane DF, et al. Periodontitis modified by systemic factors. *Annals of Periodontology* 1999; 4 (1):54-60.
- Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol*. 2004; 75(2):196-209.
- Kinane DF, Mark BP. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol* 2000;2007; 43:278-293.
- Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planning in periodontal disease therapy: A systematic review. *J Periodontol*. 2005 Aug; 76(8):1227-1236.
- Brian L, Mealey P. *Medicina Periodontal*, cap 13 pag 243-260.
- Lindhe. *Periodontologia Clinica e implantologia odontologica*. Antibioticos para el tratamiento periodontal, 3 ed, p. 493-509.
- Duque A, Manrique RD, Saldarriaga C. Eficacia del tratamiento mecánico no quirúrgico con aplicación antiinfecciosa local controlada en pacientes fumadores con periodontitis crónica. *Revisión sistemática*.
- Hanes PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003; 8 (1):79-98.

17. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I, Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65 (3):260-267.
18. Mombelli A, Samaranayake LP. Topical and systemic antibiotics in the management of periodontal diseases. *Int Dent J*. 2004 Feb; 54(1):3-14.
19. Lamont RJ, Yilmaz Ö. In or out: the invasiveness of oral bacteria. *Periodontology* 2000 2002, 30:61-69.
20. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J Periodontol* 2001;72 (11):1535-1544.
21. Machion L, Andia DC, Lecio G, Nociti FH Jr, Casati MZ, et al. Locally delivered doxycycline as an adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of smokers: a 2-year follow-up. *J Periodontol* 2006;77 (4):606-613.
22. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC: Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003 Dec; 8(1):115-181.
23. Hanes PJ, Purvis JP. Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003 Dec;8(1):79-98.
24. Greenstein G, Polson A. The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: a comprehensive review. *J Periodontol*. 1998 May; 69(5):507-520.
25. Surya K, Mallapraga Balaji Narasimhan. *Drug Delivery Systems* 27: 425-437.
26. Bruck SD. Evaluation of blood compatibility of polymeric materials. In Bruck SD (Ed). *Controlled Drug Delivery, vol II. Clinical Applications*. 1983, 45-64.
27. Grayson AC, Cyma MJ, Langer R. Size and temperature effects on poly (lactic-co-glycolic acid) degradation and microreservoir device performance. *Biomaterials* 2005 May; 26. 2137-2145.
28. Jain SK, Chourasia MK, Sabitha M, Jain R, Jain AK. Development and characterization of transdermal drug delivery systems for diltiazem hydrochloride. *Drug Deliver* 2003 Jul-Sep; 10(3):169-177.
29. Chowdary KP, Rao YS. Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery. *Biol Pharm Bull*. 2004 Nov; 27(11):1717-1724.
30. Needleman IG. Retention, antimicrobial activity, and clinical outcomes following use of a biodegradable Tetracycline gel in moderate-to-deep periodontal pockets: *J Periodontol* 1998; 69:578-583.
31. Tonetti M. Zero-order delivery with periodontal placement of Tetracycline-loaded ethylene vinyl acetate fibers. *J Periodont Res* 1990; 25:243-249.
32. Greenstein G. Role of drug system delivery. *Anesth Prog*. 2002 summer; 49(3):82-87.
33. Van Steenberghe D, Bercy P, Kohl J. Subgingival Minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study. *J Periodontol* 1993; 64:637.
34. Larsen T. Occurrence of Doxycycline-resistant bacteria in the oral cavity alters local administration of Doxycycline in patients with periodontal disease. *Scand. J Infect Dis* 1991; 23:89.
35. Klinge B, Attström R, Karting T, et al. 3 regimes of topical Metronidazole compared with subgingival scaling on periodontal pathology in adults. *J Clin Periodontol* 1992; 19-708.
36. Ainamo J, Lie T, Ellingden BH. Clinical responses to subgingival application of Metronidazole 25% gel compared to the effect of subgingival scaling in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1992;19:723.
37. Friesen LR. Controlled local delivery of Tetracycline with polymer trips in the treatment of Periodontitis: *J Periodontol* 2002; 73: 13-19.
38. Grisi DS, et al. Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters of periodontal syndrome. *J of Clin Periodontol* 2002; 29: 875-881.
39. Paolo antonio M, D'Angelo M, Grissi RF, Perinetti G, et al. Clinical and microbiologic effects of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip in the treatment of periodontitis: a multicenter study. *J Periodontol* 2008 Feb; 79(2):271-282.
40. Kaner D, Bernimoulin JP, Hopfenmüller W, Kleber BM, Friedmann A. Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin/ metronidazole as adjunctive antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2007 Oct;34(10):880-891.

41. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS. Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 1997 Oct;24(10):767-776.
42. Takamatsu N, Yano K, He T, Umeda M, Ishikawa I. Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* *J Periodontol.* 1999 Jun;70(6):574-580.
43. Cugini MA, Haffajee AD, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of scaling and root planing, on the clinical and microbiologic parameters of periodontal diseases: 12 months results. *J Clin Periodontol.* 2000 Jan; 27(1):30-36.
44. Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SG. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *J Periodontol.* 1998 Sep;69(9):989-997.
45. Pavia M, Nobile GA, Angelillo IF. Meta-analysis of local Tetracycline in treating chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003; 74:916-932.
46. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol* 2005 Aug; 76(8):1227-36. Review. Erratum in. *J Periodontol* 2006 Feb; 77(2):326.
47. Hanes PJ, Purvis J. Local anti-infective therapy: Pharmacological agents. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003 Dec; 8(1):79-98.
48. Kinane DF, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol* 1997; 68(5):467-472.
49. Ryder MI, Pons B, Adams D, Beiswanger B, Blanco V, et al. Effects of smoking on local delivery of controlled-release Doxycycline as compared to scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 1999; 26(10):683-691.
50. Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF. Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive Metronidazole in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 1999; 26(3):158-163.
51. Paquette D, Oringer R, Lessem J, Offenbacher S, Genco R. Locally delivered Minocycline microspheres for the treatment of periodontitis in smokers. *J Clin Periodontol* 2003; 30(9):787-794.
52. Tomasi C, Wennstrom JL. Locally delivered. Doxycycline improves the healing following non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Clin Periodontol.* 2004; 31(8):589-595.
53. Machion L, Andia DC, Benatti BB, Carvalho MD, Nogueira-Filho GR, Casati MZ, Nociti FH Jr, Sallum EA. Locally delivered Doxycycline as an adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of smokers: a clinical study. *J Periodontol* 2004; 75 (3):464-469.

**Correspondencia:**  
aduqued@ces.edu.co

Recibido para publicación: Abril de 2008  
Aprobado para publicación: Octubre de 2008



**UNIVERSIDAD CES**

*Un Compromiso con la Excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007