

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Odontología

POTENCIAL DE LOS INHIBIDORES DE METALOPROTEINASAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Madrid, curso 2022/2023

Número identificativo: 2

RESUMEN

Introducción: La periodontitis es una patología de origen multifactorial que conlleva la afectación del periodonto, es decir, del tejido de soporte dental, y, se manifiesta a través del cúmulo de placa subgingival, sangrado gingival, pérdida de inserción, presencia de bolsas periodontales y, pérdida y destrucción del hueso alveolar. La destrucción del periodonto se ve afectada por un aumento en la actividad de las metaloproteinasas debido a una pérdida del equilibrio entre las metaloproteinasas y sus inhibidores. Esta revisión bibliográfica plantea el uso de inhibidores sintéticos de metaloproteinasas como tratamiento coadyuvante de la enfermedad periodontal. **Objetivos:** el objetivo principal de la revisión bibliográfica consiste en el estudio de la aplicación actual y posible potencial del uso de inhibidores de metaloproteinasas como tratamiento de la periodontitis; los objetivos secundarios fueron la búsqueda de información sobre la actividad de las metaloproteinasas y sus inhibidores en condiciones fisiológicas y patológicas, el estudio de los biomarcadores como método diagnóstico y establecer la secuencia del tratamiento actual de la enfermedad periodontal. **Material y método:** se estableció una pregunta de investigación adaptada y se llevó a cabo una revisión detallada de la literatura a través de diferentes bases de datos como PubMed, Web of Science y Google Scholar, biblioteca CRAI de la Universidad Europea de Madrid combinando descriptores y términos libres. **Resultados:** se realiza un diagrama de flujo y una tabla de resultados para la extracción de la información de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica. **Conclusiones:** los inhibidores sintéticos de las metaloproteinasas son un potencial como tratamiento coadyuvante de la enfermedad periodontal para reducir y eliminar la progresión de la destrucción del periodonto. **Palabras clave:** Odontología; Metaloproteinasas; MMPs; Inhibidores de metaloproteinasas; TIMPs, matriz extracelular, enfermedad periodontal, biomarcadores, antisépticos, antibióticos,...

ABSTRACT

Introduction: periodontitis is a pathology of multifactorial origin that involves the involvement of the periodontium, that is, the dental support tissue, and is manifested through the accumulation of subgingival plaque, gingival bleeding, loss of attachment, presence of periodontal pockets and, loss of and destruction of alveolar bone. The destruction of the periodontium is affected by an increase in metalloproteinase activity due to a loss of balance between metalloproteinases and their inhibitors. This bibliographical review proposes the use of synthetic inhibitors of metalloproteinases as coadjuvant treatment of periodontal disease.

Objectives: the main objective of the bibliographic review consists in the study of the current application and possible potential of the use of metalloproteinase inhibitors as a treatment for periodontitis; The secondary objectives were the search for information on the activity of metalloproteinases and their inhibitors under physiological and pathological conditions, the study of biomarkers as a diagnostic method, and establishing the current treatment sequence for periodontal disease.

Material and method: an adapted research question was established and a detailed review of the literature was carried out through different databases such as PubMed, Web of Science and Google Scholar, CRAI library of the European University of Madrid, combining descriptors and free terms.

Results: a flowchart and a table of results are made for the extraction of information from the articles included in the bibliographic review.

Conclusions: Synthetic inhibitors of metalloproteinases are a potential adjunctive treatment of periodontal disease to reduce and eliminate the progression of periodontal destruction.

Key words: dentistry, Matrix metalloproteinases, MMPs, metalloproteinase inhibitors, TIMPs, extracellular matrix ,periodontal disease, biomarkers,

INDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	La enfermedad periodontal.	1
1.1.1	Introducción a la enfermedad periodontal.	1
1.1.2	Clasificación en grados y estadios de la enfermedad periodontal.	2
1.1.3	Diagnóstico de la enfermedad periodontal.	4
1.1.4	Secuencia clínica y protocolo actual del manejo y tratamiento de la enfermedad periodontal.	7
1.2	Las metaloproteinasas.	12
1.2.1	Introducción y definición de las metaloproteinasas.	12
1.2.2	Metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs).	16
1.2.3	Relevancia de la actividad de las metaloproteinasas en el campo odontológico.	17
1.3	Inhibidores fisiológicos de las metaloproteinasas (TIMPs).	20
1.3.1	Definición y estructura de los inhibidores de las metaloproteinasas.	20
1.3.2	Mecanismo de acción de los inhibidores de las metaloproteinasas (TIMPs).	22
1.3.3	Inhibidores sintéticos de metaloproteinasas y aplicación clínica en la enfermedad periodontal.	22
2	OBJETIVOS	25
3	MATERIAL Y MÉTODOS – METODOLOGÍA	26
4	RESULTADOS	28
4.1	Diagrama de flujo.	28
4.2	Tabla de resultados.	29
5	DISCUSIÓN	31
5.1	Actual uso de los Inhibidores sintéticos de las metaloproteinasas (TIMPs) para el tratamiento de la enfermedad periodontal.	31
5.2	Potencial y línea de investigación de los inhibidores sintéticos de las metaloproteinasas en el tratamiento de la enfermedad periodontal	34
5.3	Secuencia de protocolo clínico y actual abordaje del tratamiento de la enfermedad periodontal.	36
5.4	Uso e indicación actual de antibióticos en el tratamiento de la enfermedad periodontal.	37
6	CONCLUSIONES	38
7	BIBLIOGRAFIA:	39
8	ANEXOS	<i>Error! Bookmark not defined.</i>

1 INTRODUCCIÓN

1.1 La enfermedad periodontal.

1.1.1 Introducción a la enfermedad periodontal.

La enfermedad periodontal es una condición inflamatoria crónica de origen infeccioso que afecta a las estructuras de soporte y protección del diente. (1)

El origen del desarrollo de la enfermedad periodontal es de carácter multifactorial, es decir, se ve afectada por diversos factores como factores genéticos (pacientes inmunodeprimidos), factores ambientales-adquiridos como son las enfermedades sistémicas como por ejemplo la diabetes, el consumo de sustancias tóxicas (alcohol, tabaco,..), el estrés o tratamiento farmacológico con determinados medicamentos, además, también intervienen factores locales como son la presencia de placa dental, anomalías de forma, el apiñamiento y falta de espacio,... (1-2-3)

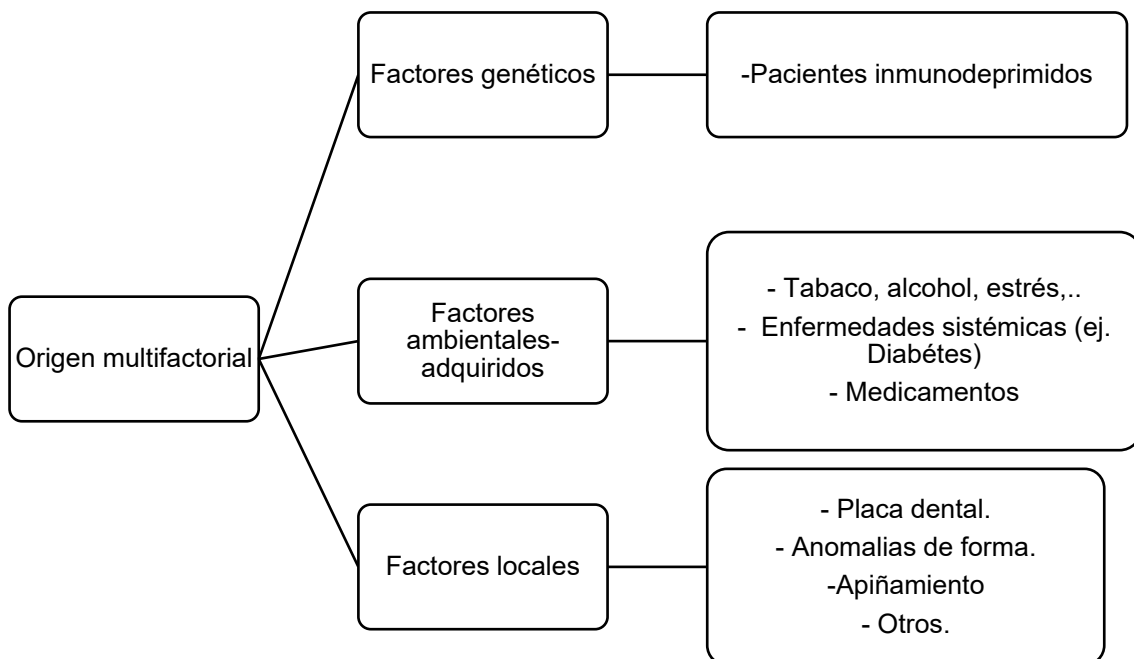


Figura 1 Factores que intervienen en el desarrollo de la enfermedad periodontal. Figura elaborada por el autor. (1-2-3)

Aunque su etiología es multifactorial, afectando la interacción de factores genéticos, ambientales-adquiridos y locales dentarios pero su principal causa es el cúmulo de microorganismos patógenos de la biopelícula subgingival. (2-3-4)

Se puede distinguir una fase inicial previa, llamada gingivitis, producida a causa del cúmulo de placa bacteriana adherida a los dientes que provoca inflamación, enrojecimiento y sangrado de las encías. Es un proceso reversible con tratamiento clínico y mejora de las técnicas de higiene bucodental, de no ser tratada podría evolucionar a una periodontitis de afectación crónica. (2-3-4-5)

La periodontitis es un proceso inflamatorio más avanzado y de carácter irreversible extendido a los tejidos de soporte del diente. Se caracteriza por la migración apical de la inserción epitelial y la destrucción progresiva del ligamento periodontal y del hueso alveolar. (2-3-4-5)

1.1.2 Clasificación en grados y estadios de la enfermedad periodontal.

La clasificación de la enfermedad periodontal ha ido evolucionando a lo largo del tiempo y es por ello que existen diferentes sistemas de clasificación: agrupación por etiología, patogenia, progresión, gravedad,.. Pero estas clasificaciones parecen ser insuficientes para el diagnóstico individualizado de los pacientes. (1-2-3-4-5)

En 2017, se establece una nueva clasificación de la enfermedad y las condiciones periodontales con el objetivo de realizar un diagnóstico de mayor calidad individualizado y además clasificar la enfermedad periodontal con un enfoque preventivo y plan terapéutico. Los principales cambios de esta nueva clasificación son la eliminación del concepto de periodontitis «agresiva» y «crónica»; la diferenciación de la enfermedad periodontal y sus fases en estadios (Estadio I, Estadio II, Estadio III y Estadio IV) y grados (Grado A, Grado B, Grado C), y la suma de un apartado dedicado a la salud periodontal así como para las enfermedades y condiciones periimplantarias. (1-2-3-4-5)

En esta nueva clasificación, las diferentes fases de la periodontitis se diferencian y se agrupan en grados y estadios. El grado aporta información sobre el progreso de la enfermedad periodontal y el riesgo de volver a padecerla, recidiva, mientras

que el estadio hace referencia a la severidad y gravedad de la enfermedad periodontal así como el tratamiento que puede conllevar. (1-2-3-4-5)

Tabla 1 Clasificación de la enfermedad periodontal en grados y sus características. Tabla elaborada por el autor. (1-2-3-4-5)

	GRADO A	CARACTERÍSTICAS
Evidencias directas	Pérdida de hueso/inserción	No hay evidencia de pérdida de inserción
Evidencia indirecta	Pérdida ósea	< 0,25
	Fenotipo	Gran depósito de biofilm y baja destrucción.
Factores modificadores	Tabaquismo	Paciente no fumador
	Diabetes	Normal con/sin diabetes

Tabla 2 Clasificación de la enfermedad periodontal en grados y sus características. Tabla elaborada por el autor. (1-2-3-4-5)

	GRADO B	CARACTERÍSTICAS
Evidencias directas	Pérdida de hueso/inserción	< 2mm
Evidencia indirecta	Pérdida ósea	0,25 – 1 mm
	Fenotipo	A > depósitos de biofilm > destrucción
Factores modificadores	Tabaquismo	Paciente fumador
	Diabetes	HbA1c < 7 con diabetes

Tabla 3 Clasificación de la enfermedad periodontal en grados y sus características. Tabla elaborada por el autor. (1-2-3-4-5)

	GRADO C	CARACTERÍSTICAS
Evidencias directas	Pérdida de hueso/inserción	Pérdida > o = a 2 mm.
Evidencia indirecta	Pérdida ósea	> 1
	Fenotipo	Destrucción > depósito de biofilm. Progresión rápida y/o aparición temprana.
Factores modificadores	Tabaquismo	> o igual a 10 cigarrillos/ día
	Diabetes	HbA1c > 7 con diabetes

Tabla 4 Clasificación de la enfermedad periodontal según el estadio. Tabla elaborada por el autor. (1-2-3-4-5)

		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Gravedad	Zona con mayor pérdida	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5mm	≥ 5mm
	Pérdida ósea en rx	1/3 coronal (<15%)	1/3 coronal (<15%)	Extensión 1/3 medio o apical de la raíz	Extensión 1/3 medio o apical de la raíz
	Pérdida dentaria periodontal	NO	NO	≤ 4 pérdidas dentarias	≥ 5 pérdidas dentarias
Complejidad	Profundidad de sondaje	≤ 4mm	≤ 5mm	≤ 6mm	> 6mm
	Pérdida ósea	Horizonta- l	Horizonta- l	Vertical (≥ 3mm) Daño en furca Efecto de cresta ósea moderado.	Re- habilitación compleja

1.1.3 Diagnóstico de la enfermedad periodontal.

Para el diagnóstico de enfermedad periodontal es necesario la elaboración de una correcta historia clínica y anamnesis en la cuál se pueda valorar el estado de salud y la condición sistémica del paciente, teniendo en cuenta si existe algún factor predisponente como pueden ser algunas enfermedades sistémicas como la diabetes, la presencia de factores de riesgo como el tabaquismo,... etc. Para realizar una historia clínica completa también es necesario registrar los antecedentes familiares que tengan importancia y puedan ser útiles para el diagnóstico.(1-8-9)

Es decir, es necesario registrar los datos sobre el estado de salud del paciente, la presencia de enfermedades sistémicas así como la medicación actual y el control médico que tenga el paciente sobre su estado de salud, los factores de riesgo así como los antecedentes familiares. (1-8-9)

Una vez realizada la historia clínica, se procede a realizar la exploración clínica (de forma extraoral e intraoral) así como las pruebas complementarias para poder confirmar el diagnóstico. (1-8-9)

Para el examen clínico periodontal es necesario la evaluación de la condición actual del tejido periodontal: presencia de placa o tártaro, nivel de inserción de la encía, la presencia de bolsas periodontales así como la profundidad de estas, sangrado al sondaje, exposición de furcas en las piezas multiradiculares, movilidad dentaria, posible supuración, fístula, acceso,... (1-8-9)

Es necesario que estos datos se evalúen y se registren de forma precisa para el correcto diagnóstico pero también requieren gran importancia para valorar la evolución después de aplicar o realizar un tratamiento. Este registro permite realizar una reevaluación y comparativa entre los resultados iniciales y los resultados post- tratamiento. (1-8-9)

El examen clínico se completa con el examen radiográfico y para ello se recomienda realizar una serie radiográfica periapical con la técnica del paralelismo y con la ayuda de posicionadores dentales. Esta serie radiográfica consta de un total de 16 radiografías: 2 radiografías de cada sector posterior (en total 8), 3 radiografías del sector anterior (en total 6) y 2 aletas de mordida de los sectores posteriores. El objetivo y fin de realizar radiografías periapicales y de aleta de mordida en el diagnóstico periodontal es valorar la presencia de placa en zonas interproximales, el estado del ligamento periodontal, pérdida osea vertical y horizontal,... (1-8-9)

La limitación de realizar un estudio periodontal, serie radiográfica, como único método diagnóstico es que la información que se obtiene es únicamente la evaluación de la destrucción del tejido periodontal en el momento en el que se realiza la valoración pero no aporta información sobre la evolución, riesgo o progresión de la enfermedad periodontal. (8-9)

El estudio periodontal, serie radiográfica, tiene limitaciones diagnósticas ya que la información que aporta es la destrucción del tejido periodontal en el momento

en el que se realiza dicho estudio pero no aporta información sobre la evolución, riesgo o progresión de la enfermedad periodontal. (8.9)

Por ello, se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos actualizados llamados biomarcadores. Estos, mediante métodos inmunológicos y bioquímicos, estudian los mediadores liberados como respuesta inflamatoria al huésped, es decir, los biomarcadores realizan un análisis bioquímico de la presencia y/o actividad de MMPs y sus inhibidores para determinar si hay destrucción tisular. (6)

El estudio de los componentes presentes en el fluido gingivo cervical (FGC) o en la saliva valora la actividad de las MMPs y TIMPs permitiendo el análisis e identificación de la enfermedad periodontal de forma activa y obteniendo información sobre zonas de mayor susceptibilidad y posibilitando anticipar el riesgo de padecerla así como determinar su progresión. (6)

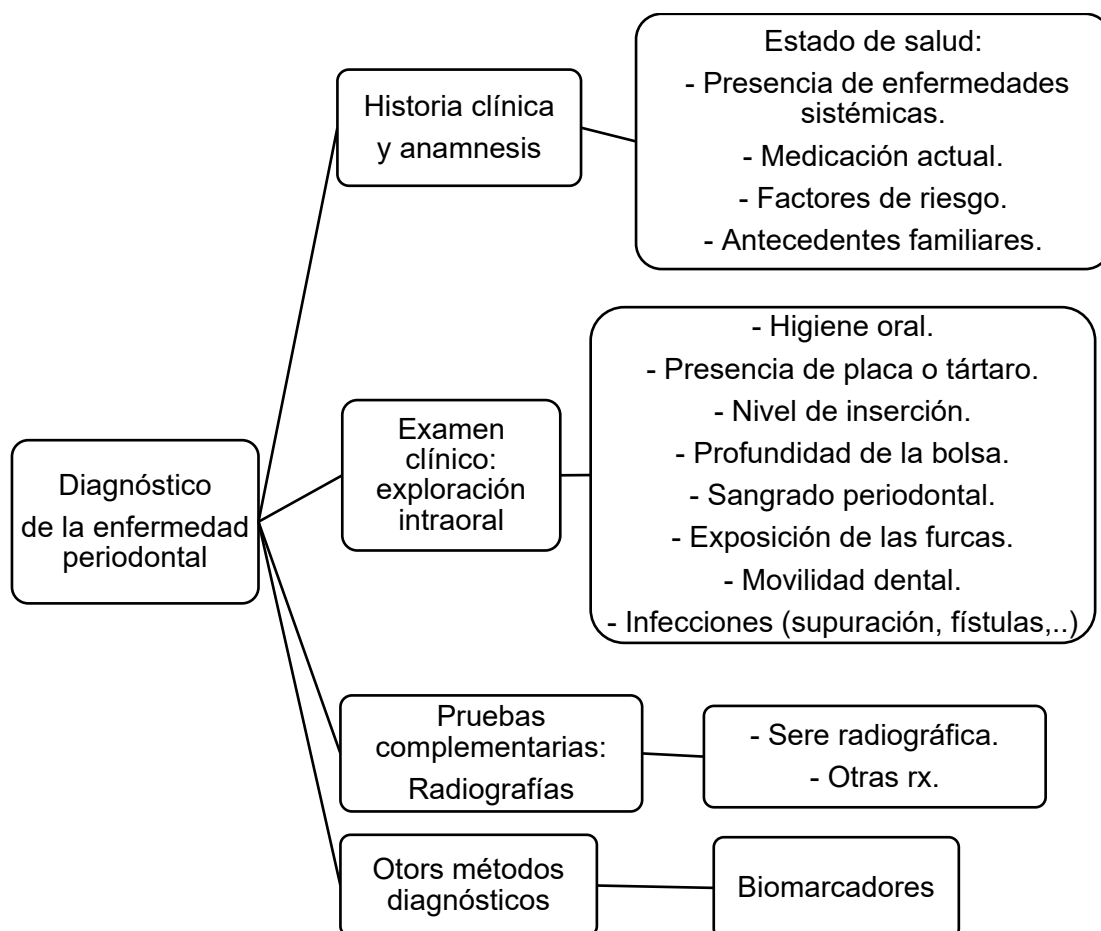


Figura 2 Pasos a seguir para la elaboración del diagnóstico de la enfermedad periodontal. Figura elaborada por el autor. (6-8-9)

1.1.4 Secuencia clínica y protocolo actual del manejo y tratamiento de la enfermedad periodontal.

Para llevar a cabo un correcto manejo y tratamiento de la enfermedad periodontal es imprescindible haber realizado previamente un adecuado diagnóstico y, además, conocer las características y particularidades de cada paciente para realizar un plan tratamiento individualizado. (1-8-12-19)

En pacientes sanos, con ausencia de enfermedad periodontal, se recomiendan revisiones periódicas cada seis meses aproximadamente y la valoración de realizar una profilaxis para remover de forma mecánica la placa supragingival presente. Además, existen diferentes tipos de promoción y prevención de la salud bucodental, en la prevención primaria, el objetivo principal serán las visitas de profesionales del sector a diferentes centros (como colegios, centros de salud, hospitales,.. etc) donde se promoverán técnicas de higiene bucodental generales y, la prevención secundaria consistirá en motivar al paciente en la consulta odontológica a realizarse las técnicas de higiene apropiadas, explicar y enseñar de forma gráfica y visual técnicas de cepillado y de higiene bucodental de forma individualizada. (1-8-12-19)

Cuando existe una gingivitis, inflamación periodontal o inflamación de las encías, se deberá realizar un tratamiento de remoción de la placa supragingival mediante profilaxis así como medidas de prevención con el objetivo de evitar el desarrollo de la enfermedad periodontal. (1-8-12-19)

Cuando existe la enfermedad periodontal, la secuencia o plan de tratamiento consta de varias fases en las que se describen enfoques graduales e incrementales según el grado de afectación (grado y estadio), existiendo así, fases comunes de tratamiento para todos los casos y fases específicas en casos de mayor complejidad. (1-2-3-4)

Antes de comenzar el tratamiento se debe haber elaborado una historia clínica completa, realizado las pruebas complementarias para el correcto diagnóstico periodontal y establecer grado y estadio de la enfermedad periodontal. Además, como se ha dicho anteriormente, estos datos además de corroborar el diagnóstico, permitirán comparar los resultados iniciales con los resultados

obtenidos después de aplicar el tratamiento correctivo en la fase de reevaluación. (1-2-3-4)

La secuencia del manejo y abordaje clínico de la enfermedad periodontal consta de las siguientes fases:

En la primera fase se realizan técnicas de motivación e instrucción de higiene oral personalizadas y adaptadas a cada paciente. Se debe concienciar al paciente que además del tratamiento clínico, es imprescindible un cuidado e higiene oral exhaustivo y que gran parte del éxito del tratamiento de la enfermedad periodontal, recae en el paciente. (1-2-3-4-8-12-19)

Además, se llevarán a cabo medidas de control de los factores de riesgo modificables que afectan al desarrollo de la enfermedad periodontal y a su tratamiento. (1-2-3-4-8-12-19)

En la segunda fase del tratamiento el objetivo es eliminar el factor causal, es decir, el biofilm y cálculo subgingival, mediante tratamiento no quirúrgico. Este tratamiento, conocido como “instrumentación subgingival”, es un tratamiento correctivo de remoción mecánica de la placa mediante instrumental manual (curetas) o eléctrico (dispositivos sónicos o ultrasónicos). (1-2-3-4-8-12-19)

Esta remoción de la placa consiste en la tartectomía, eliminación de la placa bacteriana y del cálculo supragingival, y, el raspado y alisado radicular (RAR), eliminación de la placa bacteriana y del cálculo subgingival. (1-2-3-4-8-12-19)

Durante esta fase de instrumentación subgingival puede valorarse la administración y el uso complementario de agentes físicos o químicos coadyuvantes, agentes coadyuvantes moduladores de la respuesta del huésped (locales o sistémicos), el uso de antimicrobianos subgingivales coadyuvantes de administración local y el uso de antimicrobianos sistémicos coadyuvantes. (1-2-3-4-8-12-19)

Los antisépticos orales son enjuagues bucales que tienen como objetivo, junto a la remoción mecánica, la inhibición y/o control químico de las bacterias evitando así su acúmulo y el desarrollo de la placa bacteriana. (1-2-3-4-8-12-19)

El mecanismo de acción de los antisépticos consiste en interferir en el ciclo del metabolismo de la placa bacteriana, evitar la agregación y la unión bacterias – superficie dental, inhibición de los productos bacterianos y eliminar el biofilm ya establecido. (1-2-3-4-8-12-19)

Existen numerosas fórmulas químicas con diferentes principios activos siendo la clorhexidina (CHX) la más utilizada. Otros compuestos químicos de uso oral son: el fluoruro de estaño, la hexeditina, aceites esenciales, triclosan,... (1-2-3-4-8-12-19)

Como se ha mencionado anteriormente, la clorhexidina se utiliza como antiséptico en forma de colutorio oral con el objetivo de controlar la inflamación periodontal así como para reducir la carga bacteriana. Además, la clorhexidina tiene una capacidad inhibitoria de las metaloproteinasas, que, son unas enzimas proteolíticas con alta participación en la destrucción tisular durante la periodontitis. (18-20)

La clorhexidina posee propiedades antisépticas, amplio espectro ya que presenta una acción frente bacterias gram + y gram -, aerobios y anaerobios, alta sustentividad y además, existen diversas formulaciones.

Además, presenta un mecanismo de acción directo sobre las bacterias evitando la formación de la película adquirida, impidiendo la absorción de bacterias y desorganizando las masas bacterianas. También actúa de forma indirecta sobre las bacterias, en concentraciones altas tiene capacidad bactericida y en concentraciones bajas tiene capacidad bacteriostática.

Los antibióticos son fármacos con capacidad inhibitoria y proliferación del crecimiento bacteriano y, junto con la remoción mecánica, pueden utilizarse como tratamiento coadyuvante de la enfermedad periodontal en casos concretos. Este tipo de tratamiento requiere la evaluación del balance de riesgo – beneficio además de tener en cuenta el problema con las resistencias antibióticas. La administración de antibiótico no debe ser generalizado ni rutinario y debe ajustarse a las indicaciones. (1-22)

A continuación se muestra una tabla con las diferentes indicaciones del uso de antibiótico sistémico así como la pauta o posología y la duración del tratamiento en las diferentes situaciones clínicas según las bacterias presentes en la cavidad oral. Tabla 5. (22)

Tabla 5 Antibióticos de uso sistémico para el tratamiento coadyuvante de la enfermedad periodontal. Tabla elaborada por el autor. (22)

INDICACIÓN	ANTIBIÓTICO	PAUTA	DURACIÓN
P. GINGIVALIS	METRONIDAZOL	250 – 500 MG 3 tomas/día	7-10 días
G – ANAEROBIOS (EXCEPTO AA)	CLINDAMICINA	300 mg/ 4 tomas /día	7-8 días
INFECCIÓN INESPECÍFICA	DOXICILINA ESPIRAMICINA	100 – 200 mg / 2 tomas /día	7 días
AA //		1 g/ 2 veces/ día	
P.GINGIVALIS BACTERIAS G+	METRONIDAZOL + AMOXICILINA	250- 500 mg /3 tomas/ día	7 días
AA (alérgicos amoxicilina)	METRONIDAZOL+ CEFUROXIMAXETILO	250-500 mg 3 tomas/día	7 días

Actualmente, el uso y administración de antibióticos sistémicos en el tratamiento coadyuvante de la enfermedad periodontal está enfocado al control y disminución del aumento excesivo de la carga bacteriana pero algunos de estos fármacos, en concreto las tetraciclinas químicamente modificadas, además de ser bactericidas y bacteriostáticos, presentan capacidad inhibitoria de la actividad de las metaloproteinasas. Existen numerosas líneas de investigación del uso de este tipo de fármacos con el objetivo de disminuir la destrucción y pérdida del tejido tisular en la enfermedad periodontal mediante los inhibidores de metaloproteinasas. (22-28)

Los antibióticos de administración local se pueden considerar como complemento y coadyuvante a la instrumentación y remoción mecánica. Algunos de estos antibióticos locales son: Atridox, Ligosan y Arestin, (22)

La tercera fase consta del abordaje mediante tratamiento quirúrgico. El tratamiento de la enfermedad periodontal mediante cirugía está indicado en situaciones concretas donde el acceso para la remoción de la placa subgingival esté comprometido y por lo tanto el raspado y alisado radicular no pueda realizarse de forma correcta, en casos donde durante la reevaluación periodontal tras el tratamiento no quirúrgico presente múltiples sondajes residuales ≥ 6 mm y en casos en los que se vea comprometida la correcta remoción de la placa, las medidas de higiene y autocontrol de la placa. También es el tratamiento indicado en pacientes con periodontitis en estadio III tras haber aplicado las fases anteriores. (1-2-3-4-8-12-19)

Por el contrario, existen situaciones en las cuales el tratamiento quirúrgico está contraindicado como son pacientes no cooperantes, paciente fumador, pacientes con trasplantes y/o inmunodeprimidos, pacientes con trastornos hepáticos, pacientes con trastornos endocrinos y pacientes con enfermedad cardiovascular. (1-2-3-4-8-12-19)

El tratamiento de la enfermedad periodontal mediante cirugía tiene como objetivo la remoción de la placa bacteriana y los depósitos subgingivales en aquellas zonas de difícil o imposible acceso para el raspado y alisado radicular. (1-2-3-4-8-12-19)

Además, la técnica quirúrgica permite modificar la morfología gingival permitiendo posteriormente al paciente una mejor técnica de higiene y preservar, a largo plazo, el periodonto. (1-2-3-4-8-12-19)

No existe una técnica quirúrgica estándar para todos los casos, sino que existen diferentes y diversos procedimientos quirúrgicos diseñados para individualizar el plan del tratamiento y cumplir el objetivo específico para cada situación. (1-2-3-4-8-12-19)

Algunas de las técnicas quirúrgicas realizadas hoy en día son la gingivectomía, procedimientos con colgajo (Colgajo de espesor total o mucoperióstico, colgajo de espesor parcial o mucoso, colgajos reposicionados o aposicionados, colgajos

no reposicionados, colgajos periodontales como el Colgajo de Widman modificado (Ramfjord) o colgajo de reposición apical (Friedman). (1-2-3-4-8-12-19)

En conclusión, mediante el tratamiento quirúrgico se facilita el acceso a la superficie dental y radicular para la correcta eliminación de la placa subgingival y además permite establecer una nueva morfología gingival con el objetivo de mejorar el autocontrol de la placa bacteriana y, además, mejora la preservación del periodonto. Esta técnica o fase de tratamiento debe valorarse para casos específicos y en casos donde tras aplicar las fases anteriores y realizar una reevaluación periodontal, no se hayan obtenido los resultados esperados. (1-2-3-4-8-12-19)

En la cuarta fase del tratamiento de la enfermedad periodontal se realiza lo que se conoce como mantenimiento periodontal. Una vez aplicado y finalizado el tratamiento periodontal activo, el paciente sigue teniendo un riesgo algo de recidiva y progresión de la periodontitis y es por ello que se requiere un seguimiento y control. El mantenimiento periodontal consiste en la evaluación de la salud (tanto sistémica como periodontal), medidas de prevención y promoción de la salud y de la higiene bucodental así como el refuerzo de las técnicas de higiene, control de los diversos factores de riesgo modificables, remoción mecánica de la placa subgingival en zonas donde se presenten bolsas periodontales residuales,.. (1-2-3)

El mantenimiento periodontal y la frecuencia con la que se realice dependerán del riesgo y condiciones periodontales de cada paciente pero deberán programarse en intervalos de 3 a 12 meses como máximo. (1)

1.2 Las metaloproteinasas.

1.2.1 Introducción y definición de las metaloproteinasas.

Las proteinasas son enzimas proteolíticas, es decir, su función principal es descomponer las proteínas en péptidos de menor tamaño o aminoácidos. Dentro de estas enzimas, las que rompen los enlaces peptídicos que no están en los extremos de la proteínas reciben el nombre de endopeptidasas. (25-26)

Dentro de las endopeptidasas, se encuentran las metaloproteinasas (MMPs), las cuales necesitan la presencia de metales, como el zinc y el cobalto, como cofactores para su correcto funcionamiento catalítico. (25-26)

La mayoría de las MMPs posee una estructura similar bastante conservada (Figura 3). En dicha estructura se puede encontrar un péptido señal o prodominio, un dominio propeptídico, un dominio catalítico carboxiterminal, un dominio tipo hemopexina y un dominio transmembrana. Cada dominio tiene una función específica, que se detalla en la Tabla 6. (25-26-27)

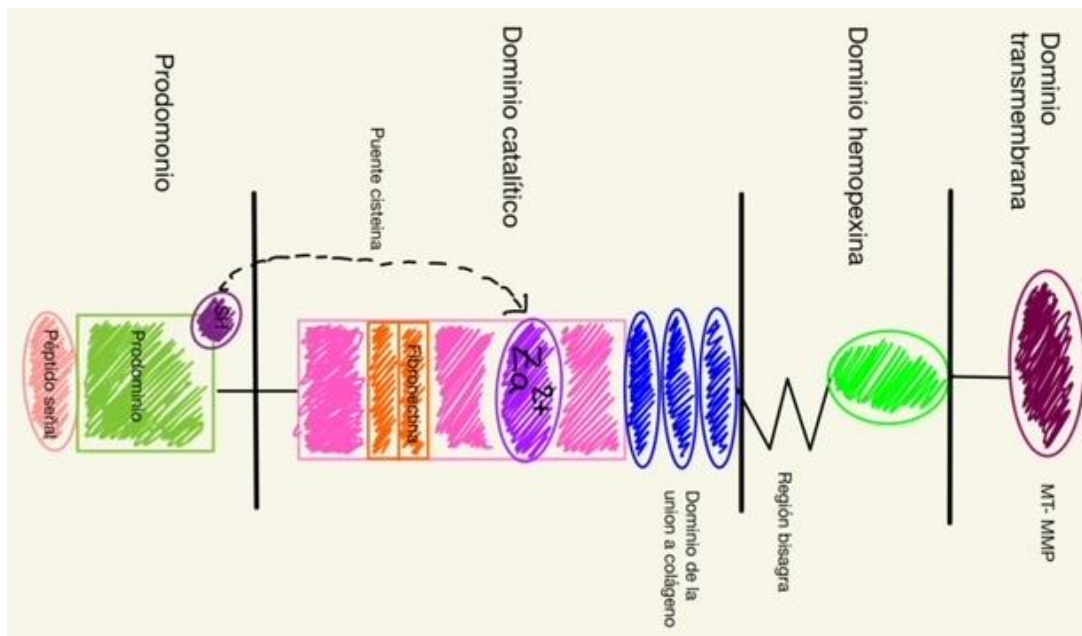


Figura 3 Estructura de las metaloproteinasas. Ilustración realizada por el autor. (31)

Tabla 6 Estructura de las metaloproteinasas. Diferentes dominios y sus funciones. Tabla realizada por el autor. (25-26-27)

DOMINIO	FUNCIÓN	OTROS
Peptido señal o predominio	Imprescindible para el desplazamiento de la enzima hasta la membrana en el interior celular.	Eliminado tras la secreción de proteasa.
Dominio propeptídico	Posee capacidad enzimática latente	Tiene interacción con el dominio catalítico.
Dominio catalítico carboxiterminal	Catalítica	Contiene zinc
Dominio tipo hemopexina	Situado en la porción carboxiloterminial en la cual se produce unión a sustratos y con los inhibidores endógenos.	
Dominio transmembrana.	Se encuentra en las MMPs con relación con la membrana plasmática.	

Entre las funciones de las metaloproteinasas se encuentran: el remodelado de los tejidos, es decir, la regulación del recambio de la matriz extracelular (MEC), la angiogénesis, el desarrollo del tejido conjuntivo, la ovulación o la apoptosis. Las MMPs intervienen en procesos de cicatrización ya que funcionan como mediadores químicos regulando la actividad de las citoquinas y quimioquinas,....(25-26-27)

Se han descrito 25 metaloproteinasas de matriz que se clasifican en cinco grupos diferentes según sus diferencias estructurales y funcionales. También se ha definido un sexto grupo en el que aparecen metaloproteinasas que no

corresponden a la clasificación de los grupos anteriores. Ver Tabla 7. (25-26-27-28)

En el primer grupo, se encuentran las colagenasas, MMP1, MMP8, MMP13 y MMP18, cuya función principal es escindir el colágeno intersicial tipo I, II y III dando lugar a colágeno desnaturalizado o gelatina. También intervienen en digerir otras moléculas de la matriz extracelular. (25-26-27-28)

En el segundo grupo corresponde a las gelatinasas, MMP2 y MMP3, encargadas de la degradación de colágeno desnaturalizado o gelatina. Las MMP2 digieren colágenos tipo I, II y III y están presentes en condiciones normales, no patológicas. Las MMP9 se encuentran en monocitos o macrófagos, y por lo tanto, se expresa en situaciones patológicas y está prácticamente ausente en tejidos sanos. (25-26-27-28)

En el tercer grupo, incluye a las estromalinas, MMP3, MMP10 y MMP11, que se encargan de digerir diferentes componentes de la matriz extracelular. Además, las MMP3 también se encargan de la activación de varias proMMPs. (25-26-27-28)

En el cuarto grupo, las matrilisinas, MMP7 y MMP26, están encargadas de actuar sobre las moléculas que se encuentran en la superficie celular. Estas son expresadas ante la presencia de células tumorales epiteliales. (25-26-27-28)

En el quinto grupo, incluye a las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MEC), que forman parte de las membranas basales y su función principal es la actividad proteolítica de otras MMPs. Este grupo puede dividirse en proteínas solubles y proteínas ancladas a la membrana siendo así: proteínas transmembrana, MMP14, MMP15, MMP16, MMP24 y proteínas que poseen glicofosfatidilinositol (GPI), MMP17 Y MMP25. (25-26-27-28)

En el último grupo, aparecen aquellas MMPs que no pertenecen a grupos anteriores ya que poseen diferencias estructurales como son MMP12, MMP9, MMP20, MMP22, MMP23, MMP28. (25-26-27-28)

Tabla 7 Clasificación por grupos de las metaloproteinasas. Tabla elaborada por el autor. (32)

GRUPO	METALOPROTEINASAS
Colagenasas	MMP1, MMP8, MMP13, MMP18
Gelatinasas	MMP2, MMP9
Estromalisinas	MMP3, MMP10, MMP11
Matrilisinas	MMP7, MMP26
Metaloproteinasas de membrana (mt-mmp)	<ul style="list-style-type: none"> - Transmembrana: MMP14, MMP15, MMP16, MMP24. - Proteínas que poseen un anillo glicofosfatidilinositol: MMP17, MMP25
Otros	MMP12, MMP9, MMP20, MMP23, MMP28

En el campo odontológico, las metaloproteinasas que poseen mayor relevancia son las del quinto grupo, las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs), ya que se expresan en el tejido periodontal en condiciones fisiológicas y/o patológicas. (8)

1.2.2 Metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs).

Estas proteínas tienen la capacidad de activar factores de crecimiento, receptores de superficie y moléculas de adhesión y por ello tienen una gran relevancia en procesos de remodelación de los tejidos en procesos fisiológicos y patológicos. (27-28)

En la cavidad oral, las MMPs, se pueden encontrar frecuentemente en fluidos salivales, el fluido gingival crevicular, enjuagues bucales y tejidos celulares como son la encía, la mucosa intraoral y la dentina. (10-28)

La importancia que cobran dichas enzimas se debe, entre otros factores, a su expresión tanto en procesos fisiológicos como patológicos. En condiciones fisiológicas, las MMPs están presentes en diferentes tejidos y su actividad está regulada por inhibidores de metaloproteinasas (TIMPs) pero en condiciones

patológicas, como por ejemplo en la inflamación o en la destrucción de tejido, se produce una mayor expresión y un aumento de actividad de las MMPs. Se produce una pérdida de equilibrio entre la actividad de las MMPs y los inhibidores TIMPs. (26-27-28)

1.2.3 Relevancia de la actividad de las metaloproteinasas en el campo odontológico.

Las metaloproteinasas están presentes en diferentes procesos y campos odontológicos como son la odontogénesis, en el desarrollo de caries y odontología restauradora, la endodoncia y/o tratamiento de conductos, en la enfermedad periodontal, en el tratamiento con ortodoncia, y, con el desarrollo de tumores y cáncer oral. (27)

Existen evidencias científicas de la actividad y el desarrollo de funciones de las metaloproteinasas de la matriz extracelular y de los inhibidores de las metaloproteinasas durante la gran mayoría de las etapas de formación dentaria, odontogénesis (ver Tabla 8). (27-28)

Tabla 8 Funciones de MMPs 1, MMPs 2. MMPs 3 y MMPs 9 durante la odontogénesis. Tabla elaborada por el autor. (27-28)

MMPS 1-2-3 Y 9	MORFOGÉNESIS TEMPRANA DENTAL
MMPs 2 y MMPs 9	Morfogénesis dental
Equilibrio entre MMPs y TIMPs del espacio pericelular	Remodelado tisular
MMPs 9	Desarrollo dentario (reabsorción ósea y degradación de la membrana basal) y erupción dental.
MMPs 3, MMPs 7 y MMPs 9	Movimiento celular, invasión y proliferación.
MMPs 2, MMPs 3, MMPs9, MMPs 8	Movimiento celular.

Las metaloproteinasas, MMPs 2 y MMPs 20 , pueden favorecer el desarrollo de la caries dental debido a su capacidad de fragmentar la amelogenina, proteína que forma parte de los componentes orgánicos de la matriz del esmalte. (26-27-28)

Las MMPs 2 se encuentran presentes en los túbulos dentinarios en la presencia de una lesión cariosa mientras que están ausentes en tejidos sanos o no afectados por caries. Son los odontoblastos quienes se encargan de la secreción de MMPs 2 en situación patológica. (26-27-28)

Además de participar en el proceso de formación de caries, las MMPs y en concreto: MMPs 8, MMPs 2, MMPs 9, MMPs 3, y MMPs 20 tienen gran importancia en la adhesión de los materiales restauradores. Los adhesivos convencionales forman una capa híbrida inestable en medios acuosos debido a la degradación hidrolítica del adhesivo y de las fibras de colágeno. Se ha demostrado que las metaloproteinasas son responsables de esta degradación. Para evitar que esto ocurra y poder crear una capa híbrida estable se ha propuesto la aplicación de inhibidores sintéticos de metaloproteinasas después del grabado de los túbulos dentinarios con ácido ortofosfórico o incorporarlos al sistema adhesivo así como la aplicación de clorhexidina al 2% y al 0,2%. (26-27-28)

En las lesiones apicales no tratadas y en la necrosis pulpar, los agentes microbianos causan la producción de citoquinas como respuesta inflamatoria, esta respuesta favorece la destrucción tisular por aumento de la actividad de las metaloproteinasas, y, en concreto, MMPs 2, MMPs 3, MMPs 9. (26-27-28)

Este aumento de la actividad de las metaloproteinasas se ve regulado tras la eliminación de los microorganismos patógenos con el tratamiento endodóntico. (26-27)

Durante la periodontitis se puede observar inflamación, pérdida y destrucción de los tejidos del periodonto. Las MMPs 2 están presentes en el ligamento periodontal de forma inactiva pero durante los procesos de enfermedad periodontal y afectación pulpar, las proteasas producidas por algunas bacterias

como la treponema denticola o la porphyromona gingivalis tienen la capacidad de activarlas provocando la destrucción del tejido periodontal. Esta destrucción tisular se debe a una pérdida del equilibrio entre las MMPs y sus inhibidores. (26-27-28)

Tabla 9 MMPs más relevantes en la enfermedad periodontal. Tabla elaborada por el autor. (27)

MMPs	AFECTACIÓN PERIODONTAL
MMPs 8	Gingivitis
MMPs 1, MMPs 3, MMPs 9	Periofondo sano pero con inflamación
MMPs 2 y mayoritariamente MMPs 9	Periodontitis activa

Los liposacáridos bacterianos presentes en el biofilm de la placa dental inician una respuesta inmunitaria que inicia con la inflamación periodontal. El sistema inmune, es decir, los leucocitos, monocitos y macrófagos liberan citoquinas mientras que otras enzimas, entre ellas las MMPs y mediadores son liberados por los fibroblastos, macrófagos y PMN. (27-28-29)

Las MMPs liberadas como respuesta inflamatoria reciben una gran importancia en el remodelado de los tejidos. Por ello, se consideran como mediadores de la destrucción y progresión de la enfermedad periodontal. (26-27-28)

Durante el tratamiento ortodóntico se generan fuerzas que provocan áreas de tensión y de compresión del ligamento periodontal. En estas zonas de tensión y de compresión se ven aumentadas las MMPs 1, MMPs 8, MMPs 2 y MMPs 9. Además, se puede observar que la inhibición de las MMPs 9 disminuye los movimientos ortodónticos. (26-27-28)

También existe una relación de las metaloproteinasas con los tumores y el cáncer oral. (27)

En la siguiente tabla, se puede ver un resumen de la clasificación MMPs sobre el campo odontológico sobre el que actúan y tienen mayor relevancia. (Ver tabla 10), (27)

Tabla 10 Clasificación de MMPs sobre el campo odontológico sobre el que actúan. Tabla elaborada por el autor. (27)

CAMPO ODONTOLÓGICO	MMPs RELACIONADAS
Formación dental: odontogénesis	MMPs 1, MMPs 2, MMPs 3, MMPs 7, MMPs 9, MMPs 11, MMPs 14
Odontología restauradora: formación de caries y adhesión	Caries: MMPs 2 y MMPs 20 Restauradora: MMPs 2, MMPs 3, MMPs 8, MMPs 9, MMPs 20.
Tratamiento de conductos: endodoncia	MMPs 2, MMPs 3, MMPs 9.
Enfermedad periodontal	MMPs 1, MMPs 2, MMPs 8, MMPs 9, MMPs 12, MMPs 13
Ortodoncia	MMPs 1, MMPs 2, MMPs 8, MMPs 9
Tumores y cáncer oral	MMPs 1, MMPs 2, MMPs 3, MMPs 7, MMPs 9, MMPs 10, MMPs 11, MMPs. 14.

1.3 Inhibidores fisiológicos de las metaloproteinasas (TIMPs).

1.3.1 Definición y estructura de los inhibidores de las metaloproteinasas.

Los TIMPs fisiológicos son los encargados de regular la actividad de las MMPs. Estos son producidos en los fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales y osteoblastos. (29-30)

En la actualidad, se conocen cuatro tipos de TIMPs: TIMPs -1, -2, -3 y -4 con diferentes funciones (ver tabla 11) pero la función principal de los inhibidores de las MMPs reside en el mantenimiento del equilibrio metabólico y homeostasis de la matriz extracelular mediante la regulación de la actividad de las MMPs. (26-27-28-29-30)

Tabla 11 Diferentes TIMPs y sus funciones. Tabla elaborada por el autor. (30-26)

TIMPs	FUNCIÓN
TIMP-1, TIMP -2, TIMP -3	- Factor de crecimiento celular.
TIMP -2 y TIMP -3	- Impiden la degradación de la matriz extracelular. - Inhibición de la migración de células endoteliales. - Bloqueo de inhibición de factores angiogénicos unidos a la matriz extracelular.
TIMP -1 y TIMP -2	- Crecimiento e inhibición de las MMPs. - Inhibición de la apoptosis
TIMP -3	- Favorece la apoptosis.

Los estructura de los TIMPs está formada por un dominio N- terminal, compuesto por 150 aminoácidos, y un dominio C- terminal, que cuenta con 65 residuos, con tres enlaces disulfuro cada uno. Los TIMPs contienen un dominio terminal NH₂- y una secuencia de aminoácidos. Ambos son esenciales e imprescindibles para la identificación e inhibición de las MMPs. (29-30-32)

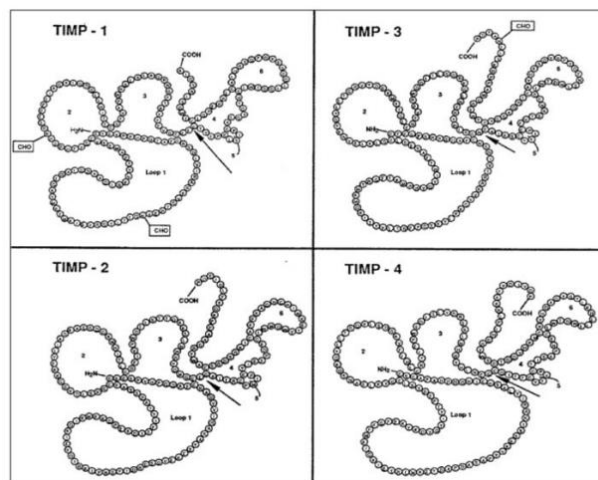


Figura 4 Estructura primaria de las proteínas de los TIMPs. (32)

1.3.2 Mecanismo de acción de los inhibidores de las metaloproteinasas (TIMPs).

El mecanismo de acción de los TIMPs consiste en el bloqueo e inhibición de la actividad de las MMPs a partir de la unión no covalente a la partícula de Zn presente en las MMPs. La unión forma un complejo con gran afinidad y de carácter reversible. (28-29-30)

Los diferentes TIMPs, descritos anteriormente, aunque, en rasgos generales, tienen la capacidad de unirse a las diferentes MMMPs, presentan mayor afinidad y especificidad por determinadas MMPs. (28-29-30)

Los TIMP1 se unen con mayor facilidad a MMP9, TIMP2 presenta mayor afinidad con MMP2, TIMP3 tiene capacidad inhibitoria sobre las adamalinas, proteínas similares y con características de las proteasas localizadas en la membrana y, las TIMP4 actúan junto con las MMP2. (28-29-30)

1.3.3 Inhibidores sintéticos de metaloproteinasas y aplicación clínica en la enfermedad periodontal.

Cuando hay un exceso de actividad de las MMPs se produce un desequilibrio entre MMPs y TIMPs favoreciendo el proceso degenerativo y destructivo de algunas enfermedades que implican la degradación de la matriz extracelular como es el ejemplo de la periodontitis. En el tejido periodontal sano hay presencia de MMPs pero es mayor el número de TIMPs, en cambio, en situaciones patológicas en las que se ha perdido el equilibrio hay una mayor expresión y de actividad de MMPs en el periodonto. Esta destrucción tisular puede disminuirse al reestablecerse el equilibrio mediante la acción de los TIMPs pero esto no es suficiente para la reducción completa de la destrucción de tejidos en altos niveles de actividad de MMPs. Es por ello que surge el estudio de la inhibición selectiva de la actividad de las MMPs con inhibidores sintéticos, fármacos, con el objetivo de controlar la destrucción de tejidos en enfermedades como la gingivitis, periodontitis, caries dental,... (26-27-28-29)

Aunque existe una línea de investigación muy amplia sobre el potencial de los inhibidores de las metaloproteinasas como tratamiento de la enfermedad periodontal, existen diferentes fármacos y compuestos químicos que se han descrito por su capacidad inhibitoria y pueden tenerse en cuenta como tratamiento coadyuvante de la periodontitis. (26-27-28-29)

Los inhibidores sintéticos de MMPs con aplicación local son la clorhexidina y las proantocianidinas:

Como se ha explicado anteriormente, en la actualidad, la clorhexidina, es utilizada como el principal antiséptico con el objetivo de reducir la inflamación periodontal así como el control de la carga bacteriana. Además, la clorhexidina destaca por presentar capacidad de inhibición inespecífica de la actividad de las metaloproteinasas. Esto último requiere gran importancia para el tratamiento coadyuvante de la enfermedad periodontal. (18-20-26-30)

Las proantocianidinas (PAC) forman parte de los polifenoles del arándano y han demostrado la capacidad de reducir e inhibir la formación y cúmulo de la placa dental, la producción de ácido y de las enzimas periodontales y la inflamación del tejido. También se ha demostrado su intervención en los procesos de destrucción tisular actuando como inhibidor de la producción de MMPs así como disminuyendo su actividad y, como consecuencia, frenando el proceso de destrucción. (35)

En la actualidad, el principal inhibidor sintético de MMPs con aplicación sistémica es la doxiciclina. La doxiciclina es un antibiótico que pertenece al grupo de las tetraciclinas, tiene capacidad bactericida y bacteriostática frente a bacterias Gram positivas (+) y Gram negativas (-). (13-14-16-35)

Numerosos estudios demuestran que, además de su efecto antibiótico, presenta una inhibición de la actividad de las metaloproteinasas reduciendo (incluso inhibiendo) la pérdida ósea y destrucción tisular y favoreciendo la regeneración de tejidos óseos. (13-14-16-35)

El uso y administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) no ha demostrado evidencia científica sobre su capacidad de inhibición de las metaloproteinasas y por lo tanto, no debe considerarse como tal. A pesar de no presentar una acción directa sobre las MMPs, los AINES requieren cierta importancia ya que disminuyen el proceso inflamatorio produciendo prostaglandinas que a su vez, interfieren como mediadores de las colagenasas, estas últimas, estrechamente vinculadas a la destrucción del tejido periodontal. Los AINES han demostrado un efecto sinérgico en el tratamiento combinado con doxiciclina. (1-23-28)

Los bifosfonatos comprenden otro grupo de fármacos que se emplean en el tratamiento de enfermedades que cursan con resorción ósea. Las principales funciones de este tipo de fármacos es intervenir en procesos de modulación del recambio óseo inhibiendo la actividad de los osteoclastos y, como consecuencia, la destrucción ósea. Su indicación principal es el tratamiento de la osteoporosis, enfermedad de Paget, metástasis óseas, hipercalcemias y otras patologías que presentan debilidad ósea. (36)

En el campo odontológico, los bifosfonatos presentan interés ya que los osteoclastos producen algunas MMPs, como la MMPs 9, encargada del remodelado tisular y con gran actividad en la destrucción de tejido tisular durante la enfermedad periodontal, es producida por los osteoclastos. Inhibiendo la actividad de estos osteoclastos se reduciría la producción de MMPs 9 disminuyendo el daño periodontal. (36)

También cabe destacar el riesgo que presenta el uso de bifosfonatos como es la osteonecrosis mandibular. (36)

Actualmente no se utilizan como tratamiento de la enfermedad periodontal ya que requieren de más estudios de investigación. (36)

2 OBJETIVOS

- Estudio de la aplicación actual y potencial de los inhibidores de las metaloproteinasas sintéticos como tratamiento farmacológico en el campo odontológico en pacientes con enfermedad periodontal.
- Búsqueda de información sobre la actividad y las funciones de las metaloproteinasas y sus inhibidores tanto el tejido sano y en condiciones fisiológicas como en condiciones patológicas.
- Estudio de la actividad de las metaloproteinasas y sus inhibidores en diferentes fluidos como biomarcadores para la valoración y el diagnóstico de la enfermedad periodontal activa.
- Establecer el abordaje clínico y las diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad periodontal.

3 MATERIAL Y MÉTODOS – METODOLOGÍA

El presente estudio se basa en una búsqueda y revisión bibliográfica de los diferentes artículos científicos acerca de la enfermedad periodontal enfocándose principalmente en el papel fisiológico y patológico de las metaloproteinasas y de sus inhibidores, fisiológicos y sintéticos, y su posible potencial de aplicación en el abordaje y tratamiento de la enfermedad periodontal.

La revisión bibliográfica se lleva a cabo mediante la descripción de la enfermedad periodontal, su clasificación y el diagnóstico y, el protocolo de secuencia del plan de tratamiento.

Además, uno de los objetivos que se presentan en esta revisión es comparar las diferentes opciones e indicaciones del control químico con de inhibidores sintéticos como tratamiento coadyuvante de la periodontitis.

Los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos científicos para la bibliografía fueron los siguientes:

- Fecha de publicación de los artículos: se incluyeron artículos publicados en los últimos 10 años (desde el 2013). Se excluyeron los artículos anteriores excepto uno seleccionado por su interés.
- Se excluyeron los artículos de contenido exclusivo de Bioquímica y sin relación o aplicación odontológica.
- Se excluyeron la mayoría de los artículos basados en la clasificación antigua de la enfermedad periodontal, excepto los que se emplearon al comienzo de la búsqueda para situar el marco contextual.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de artículos son: Odontología; Metaloproteinasas; MMPs; Inhibidores de metaloproteinasas; TIMPs, matriz extracelular, enfermedad periodontal, biomarcadores, antisépticos, antibióticos, ..

Para la estrategia de búsqueda se realizaron búsquedas independientes tanto como conjuntas según la siguiente ecuación de búsqueda: (Metalloproteinases) OR (MMPs) OR ((Metalloproteinases inhibitor OR (TIMPs)) OR (Metronidazole AND amoxicilin) OR (antibiotics AND antiseptics) AND ((Periodontitis) OR (Periodontal disease)) OR ((Periodontitis) AND (clinical) AND (guideline)).

Las bases de datos empleadas para la búsqueda de información fueron: PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scielo y la biblioteca CRAI de la Universidad Europea de Madrid.

Además, se consultaron diferentes protocolos de actuación y manejo del paciente con enfermedad periodontal en la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (SEPA).

La pregunta de investigación realizada para elaborar el estudio de revisión bibliográfica fue: ¿Cuál es grado actual de aplicación de los inhibidores de las metaloproteinasas sintéticos como tratamiento farmacológico en pacientes con periodontitis y cuál serían sus posibles aplicaciones futuras?

4 RESULTADOS

4.1 Diagrama de flujo.

Los resultados obtenidos tras la búsqueda bibliográfica y el proceso de selección de los estudios para realizar este trabajo de revisión bibliográfica se expresan en el siguiente diagrama de flujos.

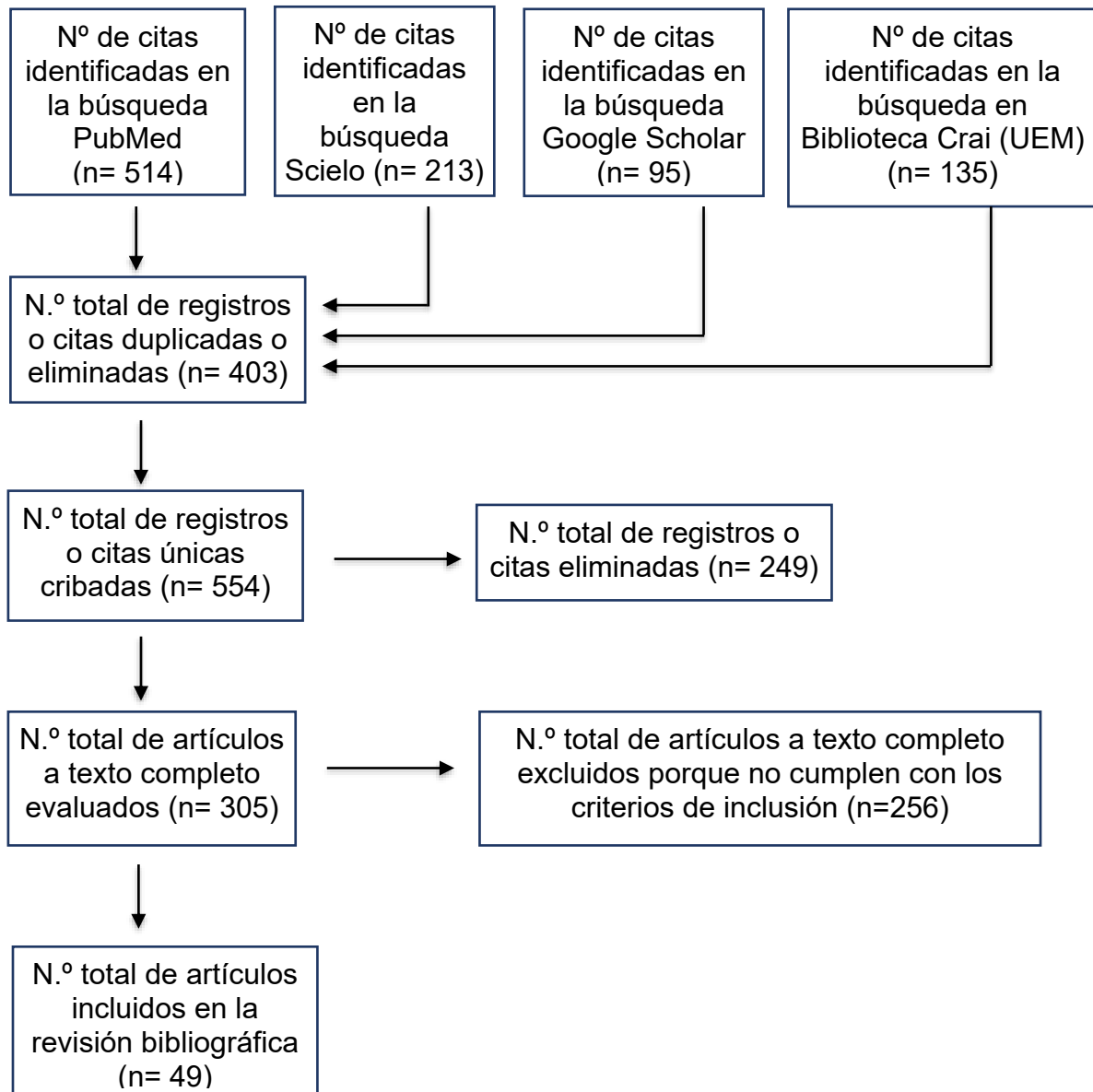


Figura 5 Diagrama de flujo tipo PRISMA con el proceso de selección de artículos. (38)

4.2 Tabla de resultados.

A continuación, se muestra una tabla de resultados elaborada con la selección de artículos utilizados en la discusión de la revisión bibliográfica. Para realizar la tabla se ha tenido el año de publicación de los artículos utilizados, el tipo de estudio, el objetivo de estudio y por último, las conclusiones obtenidas tras la lectura de los diferentes artículos.

	AÑO	ESTUDIO	OBJETIVO DE ESTUDIO	CONCLUSIONES
1 (37)	2004	Estudio in vitro.	Efecto de los enjuagues con clorhexidina y su implicación en la degradación del tejido periodontal.	La clorhexidina presenta inhibición de la colagenasa y gelatinasa (ambas MMPs).
2 (38)	2004	Estudio in vivo.	Efecto de los colutorios con clorhexidina.	La clorhexidina fue capaz de reducir la actividad de las MMPs en el fluido gingival.
3 (18)	2020	Revisión bibliográfica.	Efectos del uso de colutorios con clorhexidina en la microbiota oral.	Ventajas y desventajas del uso de la clorhexidina.
4 (1)	2020	Revisión bibliográfica.	Elaboración de una guía y protocolo del tratamiento de la enfermedad periodontal.	Indicaciones de la clorhexidina, doxicilina y otros antibióticos, proancidinas, AINES, bifosfonatos...
5 (39)	2013	Estudio in vivo.	Efectos de la doxiciclina en pacientes con periodontitis crónica.	Reducción de los niveles y de la actividad de MMPs tras tratamiento
6 (40)	2020	Estudio in vivo	Efectos del tratamiento combinado de doxiciclina y gel de clorhexidina en pacientes con periodontitis crónica.	Reducción de bolsas periodontales y aumento de la inserción tras tratamiento.
7(41)	2019	Estudio in vivo	Efectos de un nuevo enjuague bucal con doxicilina en pacientes con periodontitis	Reducción de MMPs en fluido gingival tras tratamiento.
8 (42)	2018	Estudio in vivo	Efecto de la doxiciclina combinada con ácido hialurónico en modelo animal con periodontitis	Los resultados tras la aplicación fueron la reducción de la pérdida ósea alveolar y menor actividad de MMPs.

9 (33)	2017	Revisión bibliográfica	Estudio de las características de las proancidinas.	Uso, características y aplicación.
10 (22)	2004	Revisión bibliográfica	Antibióticos sistémicos y terapia antiinflamatoria en periodoncia	Efecto antiinflamatorio de AINES y aumento de la actividad pautado junto a la doxiciclina.
11 (43)	2008	Estudio in vivo	Efecto de las simvastatina en paciente con periodontitis crónica.	Tras la aplicación, se disminuyó la actividad de MMPs.
12 (44)	2013	Estudio in vivo	Efecto de las simvastatina con aplicación tópica en paciente con periodontitis crónica.	Se produjo una reducción de la inflamación y disminución de la pérdida ósea.
13 (45)	2014	Estudio in vivo	Efecto de las simvastatina en paciente con periodontitis crónica.	Se produjo la disminución de la actividad de MMPs y mejor regeneración te los tejidos periodontales.
14 (46)	2014	Estudio in vivo	Efecto de la cúrcuma (curcumina) en pacientes con enfermedad periodontal crónica.	Se observó una menor actividad de MMPs.
15 (47)	2016	Estudio in vivo	Efecto de la cúrcuma (curcumina) en células del tejido periodontal humano.	Se observó una menor actividad de las MMPs y de la producción de citoquinas.
16 (48)	2017	Estudio in vivo	Efecto de la oximatrina sobre las MMPs.	Reducción significativa de la actividad de las MMPs.
17 (49)	2019	Estudio in vivo	Efecto del tratamiento periodontal tradicional junto con la oximatrina en pacientes con periodontitis crónica.	Se obtuvieron mejores resultados clínicos con el tratamiento combinado que únicamente con la terapia convencional.

5 DISCUSIÓN

5.1 Actual uso de los Inhibidores sintéticos de las metaloproteinasas (TIMPs) para el tratamiento de la enfermedad periodontal.

Los TIMPs fisiológicos no son suficientes para controlar y poder revertir esa pérdida de equilibrio y el aumento de la actividad de las MMPs en condiciones patológicas es por ello que se plantea la utilización de inhibidores sintéticos de MMPs como tratamiento de la periodontitis.

El objetivo del uso de la inhibición sintética de MMPs consiste en devolver el equilibrio entre MMPs y TIMPs en situaciones patológicas y reducir la actividad de las metaloproteinasas reduciendo la inflamación y disminuyendo la destrucción de tejidos.

La clorhexidina y doxiciclina son los tratamientos con capacidad inhibitoria con mayor evidencia científica.

Un estudio in vitro realiado por Sorsa y colabores (2004) demuestra la inhibición de la colagenasa y la gelatinasa, ambas MMPs implicadas en la degradación del tejido periodontal, con el uso de la clorhexidina en forma de colutorio o enjuague bucal.

Otro estudio in vivo de Preshaw y colaboradores (2004) encontró una reducción significativa de los niveles y actividad de las MMPs en el fluido gingival tras la administración de colutorios con clorhexidina.

En el estudio, “ Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome” publicado en 2020 , se valora el efecto de la clorhexidina en la microbiota oral, afirmando que el uso abusivo de la clorhexidina presenta cambios en la microbiota oral favoreciendo un ambiente ácido con mayor riesgo de desarrollo de caries y, además, la clorhexidina disminuye las bacterias reductoras de nitrito oral pudiendo afectar negativamente a la presión arterial y a la salud cardiovascular. Es por estos factores que se debe valorar el beneficio y los posibles efectos adversos de su administración.

La guía “Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline” actualizada en 2020, afirma que puede considerarse el uso de antisépticos como tratamiento coadyuvante y, en concreto, los enjuagues con colutorios con clorhexidina con el objetivo de mejorar el resultado clínico de la instrumentación subgingival.

Los resultados del uso de la clorhexidina son prometedores debido a sus resultados clínicos pero debe tenerse en cuenta que no es un inhibidor específico de metaloproteinasas y puede presentar efectos secundarios como las tinciones tras su uso prolongado, alteración del sabor, resistencias.

Tras revisar los resultados de los diferentes artículos científicos estudiados se puede concluir que la clorhexidina tiene una capacidad inhibitoria de las MMPs pero su uso no es suficiente como único tratamiento de la enfermedad periodontal pero si debe tenerse en cuenta como tratamiento coadyuvante en determinadas situaciones.

En cuanto a los resultados obtenidos en los diferentes artículos científicos investigación y revisión estudiados del uso de la doxiciclina para el tratamiento de la enfermedad periodontal por su capacidad inhibitoria de la actividad de las MMPs, cabe destacar:

Un estudio clínico realizado por Pradeep y colaboradores (2013) obtuvo una reducción de los niveles y de la actividad de las MMPs en el fluido gingival en pacientes con periodontitis crónica tras la aplicación del tratamiento con doxiciclina.

En el estudio de investigación realizado por Liu y colaboradores (2020) se utilizó el uso combinado de doxiciclina y gel de clorhexidina en pacientes con periodontitis crónica. Los resultados obtenidos fueron la reducción de las bolsas periodontales y aumento de la inserción en comparación al grupo de control.

Un estudio de Sorsa y colaboradores (2019) llevó a cabo una investigación del efecto de un nuevo enjuague bucal con doxiciclina en pacientes con periodontitis. Después de la administración del tratamiento, se observó una reducción significativa de las MMPs en el fluido gingival.

Un estudio de Xu y colaboradores (2018) realizó una investigación sobre un modelo animal de periodontitis con el fin de evaluar el efecto de la doxiciclina en combinación al ácido hialurónico. Los resultados obtenidos tras el tratamiento combinado de doxiciclina y ácido hialurónico, fueron una reducción significativa de la pérdida ósea alveolar y una menor actividad de las MMPs.

En cambio, la guía “Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline”, actualizada en 2020, afirma que no debe utilizarse como complemento de la instrumentación subgingival.

Los diferentes datos obtenidos en los diferentes artículos de investigación y revisión de la proantocianinas (PAC) se puede afirmar que:

Se puede encontrar en alimentos (arándano) y aunque, tiene un efecto probiótico y presenta capacidad de inhibición de las MMPs. Los estudios sugieren que las proantocianidinas tienen efectos positivos para el tratamiento de la EP incluyendo la inhibición de MMPs, acción probiótica y preventiva de la pérdida ósea.

A pesar de sus posibles beneficios, se necesitan más estudios para determinar el mecanismo de acción exacto así como su eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

La guía “Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline”, actualizada en 2020, afirma que no debe utilizarse como complemento de la instrumentación subgingival.

En este apartado, también se valora el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) sistémicos o locales como tratamiento coadyuvante en la periodontitis.

En los artículos empleados en la revisión bibliográfica, se ha concluido que los AINES no tienen un efecto directo sobre las MMPs.

La guía “Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline” actualizada en 2020, no recomienda el uso de AINES como tratamiento complementario a la instrumentación subgingival.

Otros estudios, como el realizado por Morales y colaboradores (2004), demuestran su efectividad para la reducción de la inflamación y su efecto sinérgico combinado con el tratamiento con doxicilina.

También deben ser nombrados los bifosfonatos, como se ha explicado en el apartado de introducción, estos fármacos actúan sobre los osteoclastos inhibiendo la reabsorción ósea. En el campo odontológico y en el tratamiento de la enfermedad periodontal su uso es muy infrecuente y limitado.

La guía "Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline" actualizada en 2020, recomienda no utilizar bifosfonatos ni sistémicos ni locales, como complemento de la instrumentación subgingival. Aunque se reconoce el posible beneficio para el manejo de la reabsorción ósea.

Otros estudios descartan su uso debido a que los bifosfonatos no tienen una acción directa sobre las MMPs.

El riesgo del tratamiento con bifosfonatos de forma prolongada es más alto que el beneficio.

Las diferentes limitaciones actuales son muy diversas, en primer lugar, existe un gran desconocimiento clínico sobre el grado de implicaciones de las MMPs y de los TIMPs en el proceso de destrucción tisular y en la progresión de la enfermedad periodontal; y, en segundo lugar, los diferentes compuestos presentados (clohexidina, doxiciclina) no son utilizados principalmente como inhibidores de la actividad de las metaloproteinasas si no, que esta característica es secundaria a su uso principal.

5.2 Potencial y línea de investigación de los inhibidores sintéticos de las metaloproteinasas en el tratamiento de la enfermedad periodontal

Actualmente existen diversas líneas de investigación, in vitro y en animales, con el objetivo de establecer el uso de la inhibición sintética de la actividad de las MMPs como tratamiento de los diferentes procesos de destrucción tisular y, en concreto, en el bordaje de la enfermedad periodontal.

Las estatinas, en concreto simvastatina, son un fármacos diferentes usos terapéuticos como el tratamiento de colesterol, patología cardíaca y cerebral, ...

Alguno de los efectos destacados de la simvastatina son la respuesta inflamatoria y la formación ósea.

Algunos estudios en animales y en humanos han demostrado que la aplicación local de simvastatina en forma de gel o de enjuague bucal puede ser efectiva en la reducción de la inflamación y la pérdida ósea en la enfermedad periodontal. Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos en humanos para determinar su eficacia y seguridad a largo plazo.

El estudio realizado por Sanchez y colaboradores (2008) evaluó el efecto de la simvastatina sobre la actividad de las MMPs en pacientes con periodontitis. Los resultados obtenidos tras la aplicación local de simvastatina fueron la disminución de la actividad de las MMPs y la mejora clínica de la periodontitis.

En el ensayo clínico realizado por Pradeep y colaboradores (2013) se evaluó el efecto de la simvastatina en aplicación tópica en pacientes con periodontitis. Tras la aplicación en forma de gel de simvastatina redujo la inflamación y la pérdida ósea.

En el estudio realizado por Devanookar y colaboradores (2014) se evaluaron los resultados obtenidos tras la aplicación de simvastatina en forma de gen en pacientes con enfermedad periodontal crónica. Los resultados fueron positivos reduciéndose la actividad de las MMPs y mejorando la regeneración de los tejidos periodontales.

La cúrcuma es una especia derivada de la planta *Cúrcuma longa*. Está compuesta por curcumina.

Requiere importancia ya que se ha demostrado evidencia científica de sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes; además, se ha investigado el uso de esta especia como inhibidor de las MMPs y posible tratamiento de la periodontitis. Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos para confirmar su eficacia y seguridad a largo plazo en el tratamiento de la periodontitis.

En el artículo realizado por Guray y cols. (2014) se evaluó el efecto de la curcumina y su actividad sobre las MMPs y la inflamación en pacientes periodontales. Los resultados obtenidos tras la aplicación de curcumina en gel fueron la reducción de la actividad de las MMPs y la inflamación.

En el artículo realizado por Kaur y cols. (2016) se evaluó el efecto de la curcumina en células tejido periodontal humano. Se observó una reducción de la actividad de las MMPs y la producción de citoquinas inflamatorias.

La oximatrina es un compuesto natural derivado de la planta *Uncaria rhynchophylla*. En la medicina china, es usado para el tratamiento de diferentes enfermedades y actualmente se han desarrollado investigaciones de la oximatrina y su efecto inhibidor de las MMPs.

En el estudio in vitro realizado por Chen y cols. (2017) se evaluó el efecto de la oximatrina y su actividad sobre la actividad de las MMPs. Los resultados obtenidos fueron la reducción significativa de la actividad de las MMPs y de la producción de citoquinas inflamatorias.

En el estudio realizado por Liu y cols.(2019) se realizó un ensayo clínico aleatorizado con el fin de evaluar el efecto de la oximatrina combinado con el tratamiento periodontal tradicional en pacientes con periodontitis. La combinación del tratamiento periodontal tradicional y la oximatrina presentaron mejores resultados clínicos como la reducción de la inflamación y la profundidad de la bolsa periodontal.

5.3 Secuencia de protocolo clínico y actual abordaje del tratamiento de la enfermedad periodontal.

En la guía “Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline” actualizada en 2020, se establece un protocolo de las diferentes fases de tratamiento siendo la primera fase una fase preventiva, de promoción de la salud y de conciencia del estado de salud del paciente así como de reducción de los riesgos modificables; una segunda fase de abordaje clínico denominada

“instrumentación subgingival” con el objetivo de la remoción de la placa subgingival mediante técnicas manuales o eléctricas; una tercera fase, de abordaje quirúrgico, indicada en casos más complejos en los que la segunda fase no haya dado los resultados esperados y en pacientes con enfermedad periodontal más desarrollada, pacientes en estadio III; y, una cuarta fase de mantenimiento, necesaria en todos los casos, con el objetivo de reducir el riesgo de avance de la periodontitis y mantenerse en una fase estable.

En los diferentes estudios se ha demostrado que el principal enfoque del tratamiento de la periodontitis debe ser la remoción mecánica del agente causal, la placa bacteriana, pero el uso del tratamiento farmacológico o de diferentes compuestos químicos (antisépticos, AINES....,) puede plantearse como tratamiento coadyuvante en casos específicos, .

5.4 Uso e indicación actual de antibióticos en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

Según los estudios realizados para la elaboración de la guía “Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline” la administración de antibióticos de forma generalizada y rutinaria está contraindicada y que sólo debe emplearse en casos de periodontitis estadio III en pacientes jóvenes, según la clasificación anterior, pacientes con periodontitis agresivas, GUN, PUN y periodontitis refractarias, abscesos y tratamiento de lesiones agudas, y, profilaxis de endocarditis bacteriana. La pauta recomendada en estos casos es metronidazol + amoxicilina 500mg durante 7 días.

6 CONCLUSIONES

La aplicación actual del uso de inhibidores sintéticos se ve muy reducida debido al gran desconocimiento clínico de la implicación de las MMPs y los TIMPs en los procesos patológicos periodontales. La clorhexidina y doxiciclina son los tratamientos con capacidad inhibitoria con mayor evidencia científica, y por lo tanto los que se utilizan hoy en día. Actualmente existen diferentes líneas de investigación sobre el potencial y futura aplicación de los inhibidores sintéticos como tratamiento en pacientes con enfermedad periodontal. Algunos compuestos que han presentado evidencia científica de su actividad frente a la inhibición de MMPs son la simvastatina, la cúrcuma y la oximatrina.

La enfermedad periodontal es una situación patológica que conlleva la pérdida y destrucción de los tejidos debido a un desequilibrio producido entre la actividad de las MMPs y sus inhibidores. La actividad de los TIMPs fisiológicos parece ser insuficiente para reestablecer el equilibrio MMPs – TIMPs y es por ello que existen numerosas líneas de investigación con el objetivo de desarrollar inhibidores sintéticos con capacidad de inhibición de la actividad de las MMPs controlando y reduciendo la progresión de la periodontitis.

Los biomarcadores son pruebas diagnósticas que mediante métodos inmunológicos y bioquímicos estudian los mediadores liberados y su actividad en diferentes fluidos como el fluido gingivo cervical (FGC) y la saliva permitiendo identificar la enfermedad periodontal de forma activa así como las zonas de mayor susceptibilidad y posibilitando anticipar el riesgo de padecerla así como determinar su progresión.

El tratamiento y manejo clínico de la enfermedad periodontal dependerá del grado y estadio así como los factores individualizadores de cada caso y paciente. Existe una fase inicial de motivación e instrucción de técnicas de higiene oral, una fase clínica de remoción mecánica de la placa mediante tratamiento no quirúrgico y/o tratamiento quirúrgico y una fase de reevaluación y mantenimiento. Para el tratamiento de la enfermedad periodontal, el uso de antibióticos sistémicos está contraindicado pero puede valorarse y tomarse en consideración en casos de periodontitis estadio III generalizada en pacientes jóvenes.

7 BIBLIOGRAFIA:

1. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, Sculean A, Tonetti MS; EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2020 Jul;47 Suppl 22(Suppl 22):4-60. doi: 10.1111/jcpe.13290. Erratum in: *J Clin Periodontol*. 2021 Jan;48(1):163. PMID: 32383274; PMCID: PMC7891343. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32383274/>
2. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S74-S84. doi: 10.1002/JPER.17-0719. PMID: 29926944. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926944/>
3. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721. PMID: 29926951. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926951/>
4. Soto Chávez AA, Del Carmen Ruiz Gutiérrez A, Martínez Rodríguez V, Mexicana De Periodontología R. Clasificación de enfermedades periodontales1 [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 18 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2018/mp181_2f.pdf
5. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S1-S8. doi: 10.1111/jcpe.12935. PMID: 29926489. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926489/>
6. González Quesada J, Rivera S, Dds Á. Biomarcadores en el fluido gingival crevicular: Revisión de literatura Biomarkers in Gingival Crevicular Fluid: Review of Literature [Internet]. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/odovtos/v19n3/2215-3411-odovtos-19-03-00035.pdf>

7. García San Juan Carla María, García Núñez Rubén Darío, San Juan Bosch María Aurelia. Clasificación de las condiciones y enfermedades periodontales y perimplantares desde una perspectiva evolutiva. Medisur [Internet]. 2021 Ago [citado 2023 Abr 18] ; 19(4): 642-655. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2021000400642&lng=es. Epub 30-Ago-2021.
8. Cárdenas-Valenzuela Paola, Guzmán-Gastelum Dalia Abril, Valera-González Eligio, Cuevas-González Juan Carlos, Zambrano-Galván Graciela, García-Calderón Alma Graciela. Principales Criterios de Diagnóstico de la Nueva Clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2021 Mar [citado 2023 Abr 18] ; 15(1): 175-180. https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2021000100175&script=sci_arttext
9. Kumar S. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. Dent Clin North Am. 2019 Jan;63(1):69-81. doi: 10.1016/j.cden.2018.08.005. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30447793. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30447793/>
10. Isola G. Advances in Biomarkers and Diagnostics in Periodontitis and Oral Diseases. Int J Environ Res Public Health. 2021 Feb 15;18(4):1886. doi: 10.3390/ijerph18041886. PMID: 33672084; PMCID: PMC7919635. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33672084/>
11. Meng HX. [2018 world new classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2019 Feb 9;54(2):73-78. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2019.02.001. PMID: 30695907. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30695907/>
12. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. Int Dent J. 2021 Dec;71(6):462-476. doi: 10.1111/idj.12630. Epub 2021 Feb 19. PMID: 34839889; PMCID: PMC9275292. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34839889/>
13. Gómez-Sandoval JR, Robles-Cervantes JA, Hernández-González SO, Espinel-Bermudez MC, Mariaud-Schmidt R, Martínez-Rodríguez V, Morgado-Castillo KC, Mercado-Sesma AR. Efficacy of clindamycin compared with amoxicillin-metronidazole after a 7-day regimen in the treatment of periodontitis in patients with diabetes: a randomized clinical trial. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Jan;8(1):e000665. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000665. PMID: 31958293; PMCID: PMC6954743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958293/>
14. Mombelli A, Walter C. Antibiotikarichtlinien Parodontologie [Antibiotics in Periodontics]. Swiss Dent J. 2019 Oct 14;129(10):835-838. German. PMID: 31607436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31607436/>
15. Huck O, Buduneli N, Bravo D. Inflammatory Mediators in Periodontal Pathogenesis. Mediators Inflamm. 2019 Jun 18;2019:2610184. doi:

- 10.1155/2019/2610184. PMID: 31316297; PMCID: PMC6604288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31316297/>
16. Martínez Julio, Esmeralda Salazar de Plaza. Efecto de la Minociclina como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Acta odontol. venez* [Internet]. 2003 Ene [citado 2023 Abr 18]; 41(1): 77-84. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652003000100013&lng=es.
 17. Sosa L, Dávila Barrios L, Quiñonez B, Infante L. Uso terapéutico de los antibióticos en el tratamiento periodontal: revisión de la literatura. *Rev Asoc Odontol Argent* [Internet]. 2015 [citado el 18 de abril de 2023];35–46. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta/resource/pt/bin-133848>
 18. Bescos, R., Ashworth, A., Cutler, C., Brookes, Z. L., Belfield, L., Rodiles, A., & Hickson, M. (2020). Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *Science Reports*, 10(1), 5254.
 19. Eberhard, J., Jepsen, S., Jervoe-Storm, P. M., Needleman, I., & Worthington, H. V. (2015). Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD004622. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25884249/>
 20. Escribano, M., Figuero, E., Martín, C., Tobias, A., Serrano, J., Roldan, S., & Herrera, D. (2016). Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents: A systematic review and network meta-analyses of the Turesky modification of the Quigley and Hein plaque index. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(12), 1059–1073. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27531174/>
 21. Mireles, Norma & Carvajal Montes de Oca, Maria De Los Angeles & Martínez-Sandoval, Gloria & Enríquez, Marianela & Rodríguez-Pulido, Jesus. (2020). Probióticos orales en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Revisión de la literatura*. 17. 24-28. https://www.researchgate.net/profile/Jesus-Rodriguez-Pulido/publication/346550637_Probioticos_orales_en_el_tratamiento_de_la_enfermedad_periodontal_Revisión_de_la_literatura/links/5fc6c824a6fdcc697bd33681/Probioticos-orales-en-el-tratamiento-de-la-enfermedad-periodontal-Revisión-de-la-literatura.pdf
 22. Teughels, W., Feres, M., Oud, V., Martín, C., Matesanz, P., & Herrera, D. (2020). Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. doi:10.1111/jcpe.13264
 23. Torres Camacho Vanesa. Aines Como Coadyuvantes De La Enfermedad Periodontal. *Rev. Act. Clin. Med* [revista en la Internet]. [citado 2023 Abr 18].

- http://www.revistasbolivianas.ciencia.bo/scielo.php?pid=S2304-37682013000400004&script=sci_arttext&tIng=es
24. Kim Espinoza Espinoza DA, Cáceres la Torre OA. Efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre la función endotelial. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2020 [citado el 18 de abril de 2023];57(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072020000300008
 25. Meschiari CA, Marcaccini AM, Santos Moura BC, Zuardi LR, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Salivary MMPs, TIMPs, and MPO levels in periodontal disease patients and controls. *Clinica Chimica Acta* [Internet]. 2013 Jun 5 [cited 2022 Oct 27];421:140–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898113000995?via%3Dihub>
 26. Boelen G-J, Boute L, d’Hoop J, EzEldeen M, Lambrichts I, Opdenakker G. Matrix metalloproteinases and inhibitors in dentistry. *Clinical Oral Investigations*. 2019 May 15;23(7):2823–35. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-019-02915-y>
 27. Pereira Prado V, Asquino N, Apellaniz D, Bueno Rossy L, Tapia G, Bologna Molina R. Metaloproteinasas de la matriz extracelular (mmps) en Odontología. *Odontoestomatología* [Internet]. 2016 [citado el 27 de octubre de 2022];18(28):20–9. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392016000200004
 28. Caballero AJD, Cuadro DM, Serrano ERM, Páez JO, Martínez MRV. Metaloproteinasas de la matriz en Odontología y sus consideraciones desde el campo de la química computacional. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2014 May 15 [citado 2022 Oct 27];51(1):60–5. Disponible en: <http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/255/58>
 29. Ferranti-Ramos A, Garza-Garza G, Bátis-Armenta J, Martínez-Delgado G, Garza-Álvarez FD la, Martínez-Menchaca HR, et al. Metaloproteinasas de la matriz extracelular y su participación en el proceso de cicatrización. *Médicas UIS* [Internet]. 2017 Jun 30 [cited 2022 Oct 27];30(2):55–62. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/6426/6624>
 30. Martinho FC, Teixeira FF, Cardoso FG, Ferreira NS, Nascimento GG, Carvalho CA, Valera MC. Clinical Investigation of Matrix Metalloproteinases, Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases, and Matrix Metalloproteinase/Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinase Complexes and Their Networks in Apical Periodontitis. *J Endod*. 2016 Jul;42(7):1082-8. doi: 10.1016/j.joen.2016.04.001. Epub 2016 May 14. PMID: 27188765. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27188765/>

31. Slot, D. E., Valkenburg, C., & van der Weijden, F. (2020). Mechanical plaque removal of periodontal maintenance patients -A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, in press.
32. Verstappen J, Hoff JWV Den. CRITICAL REVIEWS IN ORAL BIOLOGY & MEDICINE Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs): *Crit Rev Oral Biol Med*. 2006;1074–84.
33. Mira Otal J, Vivancos Cuadras F. Proantocianidinas del arándano: cómo combatir de forma natural la gingivitis. *Cient. Dent*. 2017; 14; 3; 167-172 <https://coem.org.es/pdf/publicaciones/cientifica/vol14num3/arandano.pdf>
34. PONTE FERNANDEZ, Nerea; ESTEFANIA FRESCO, Ruth Â yÂ AGUIRRE URIZAR, JosÃ© Manuel. Bisfosfonatos y PatologÃa Oral I: Aspectos generales y preventivos. *Med. oral patol. oral cir.bucal*. 2006, vol.11, n.5, pp.396-400. ISSN 1698-6946. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000500002
35. Deng N, Xie L, Li Y, Lin H, Luo R. Oxymatrine alleviates periodontitis in rats by inhibiting inflammatory factor secretion and regulating MMPs/ TIMP protein expression. *Acta Cir Bras*. 2018;33(11):945–53.
36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de marzo de 2021; n71
37. Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilahti J, Hernandez M, Gamonal J, Tuomainen AM, et al. Matrix metalloproteinases, cytokines, and their inhibitors in gingival crevicular fluid and in vitro effects of tetracyclines and chlorhexidine on MMP production. *J Periodontol*. 2004 Aug;75(8):1184-91.
38. Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, Etienne D, Walker C. "Subantimicrobial dose doxycycline in the treatment of periodontal diseases." *Adv Dent Res*. 2004 Jun;17(1):40-6.
39. Pradeep AR, Thorat MS, Prasad MG, Suke DK. "Subantimicrobial dose doxycycline in the treatment of chronic periodontitis: a clinical and microbiological study." *J Periodontol*. 2013 Apr;84(4):497-504.
40. Liu Y, Zhang Y, Liu J, Jiang X, Zhu G, Mao M, et al. "Effect of Doxycycline and Chlorhexidine Gel on Clinical Parameters and Matrix Metalloproteinases in Chronic Periodontitis Patients." *J Int Acad Periodontol*. 2020 Jan 1;22(1):29-38.
41. Sorsa T, Gursoy UK, Nwhator S, Hernandez M, Tervahartiala T, Leppilahti J, et al. "Clinical and biological evaluation of a novel dentifrice and oral rinse containing antimicrobial peptides and fluoride in periodontitis: A randomized controlled clinical trial." *J Clin Periodontol*. 2019 Sep;46(9):946-956.
42. Xu L, Zhang W, Zhu J, Wang X, Xu Y, Chen C, et al. "Therapeutic effects of doxycycline in combination with hyaluronic acid on periodontitis in rats." *BMC Oral Health*. 2018 Jan 22;18(1):14.

43. Sánchez MC, Contreras A, Rodríguez E, Planells del Pozo P, García-Sanz JA, López-Píriz R, Bullón P. "Effect of local administration of simvastatin on matrix metalloproteinases and vascular endothelial growth factor in periodontal tissues of patients with periodontitis." *J Periodontol.* 2008 Nov;79(11):2212-8.
44. Pradeep AR, Kumari M, Rao NS. "Efficacy of subgingivally delivered 1.2 mg simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial." *J Periodontol.* 2013 Apr;84(4):497-504.
45. Devanookar, C., Pradeep, A. R., Garg, V., & Arjun, P. (2014). Local simvastatin as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of smokers with chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of periodontology*, 85(2), 186-194. doi: 10.1902/jop.2013.130131.
46. Guray E, Karadeniz EI, Ercan F, Mumcu E, Alptekin NO. The effect of curcumin on matrix metalloproteinase-8 and interleukin-1 β levels in gingival crevicular fluid and clinical periodontal parameters in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2014;85(2):e67-e73. doi: 10.1902/jop.2013.130153.
47. Kaur G, Athira S, Rishi P, Kaur J. Curcumin suppresses the activity of matrix metalloproteinases-9 and -2 in human periodontal ligament and gingival fibroblast cells. *J Periodontol.* 2016 Jan;87(1):91-8. doi: 10.1902/jop.2015.150301. PMID: 26436702.
48. Chen, S., Zheng, J., Liu, H., Yu, J., Zhang, M., Huang, X., ... & Chen, F. (2017). Oxymatrine suppresses the migration and invasion of SGC7901 cells through the inhibition of MMP2 and MMP9 expression via the ERK1/2 pathway. *Molecular medicine reports*, 15(4), 1967-1972.
49. Liu, J., Chen, X., Yue, Z., Yang, J., Chen, J., Zhang, C., ... & Yu, H. (2019). Effect of Oxymatrine Combined with Scaling and Root Planing on Periodontal Inflammation and MMP-9 in Chronic Periodontitis Patients: A Randomized Clinical Trial. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2019.