

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Odontología

PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE
METALOPROTEINASAS EN LA
ENFERMEDAD PERIODONTAL

Madrid, curso 2020/2021

Numero identificativo

108

RESUMEN

Introducción: La periodontitis es una enfermedad muy común en el mundo entero. Las metaloproteinasas están consideradas hoy como mediadores de la destrucción periodontal. Existen dos categorías de inhibidores: unos fisiológicos y unos sintéticos.

Objetivos: Determinar como la enfermedad periodontal esta regulada por la inhibición de las MMPs de manera fisiológica y sintética. Evaluar la utilización de algunos inhibidores a nivel de un grupo de odontólogo y estudiantes de la UEM. Estudiar las líneas futuras de investigación.

Materiales y Métodos: Se realizo una búsqueda bibliográfica en las que se analizaron 44 artículos de interés científico para estudiar los inhibidores de las MMPs. También se realizo una encuesta de 6 preguntas dirigida a un grupo de 42 personas.

Resultados: El desequilibrio entre las MMPs y sus inhibidores TIMPs resulta patológico, para tratarlo se emplea clorhexidina y proantocianidina, dos inhibidores sintéticos locales de MMPs. También la doxiciclina, los AINEs y los bifosfonatos constituyen inhibidores sistémicos que mejoran el estado periodontal. En la encuesta, solo 4 personas utilizaron una dosis sub-antimicrobiana de doxiciclina como coadyuvante al tratamiento periodontal.

Discusión: Los inhibidores sintéticos constituyen una alternativa interesante a antibióticos usualmente utilizados. Sin embargo, hay que tener en cuenta que sus contras indicaciones y en algunos casos la falta de evidencia científica.

Conclusión: Los efectos de las MMPs en la periodontitis no son bien conocidos por los odontólogos, pero si existen suficiente evidencia sobre su papel en la destrucción periodontal. También los inhibidores sintéticos de las MMPs parecen producir una mejora de los parámetros clínicos periodontales, pero faltan mas evidencia científica para que su uso sea aceptado y generalizado.

ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is a very frequent disease in the entire world. The metalloproteinases are now considered as intermediary factors of the periodontic destruction. It exists two types of inhibitors: the physiological ones and the synthetics ones.

Objectives: Determinate how the periodontal disease is regulated by the inhibition of the MMPs in the physiological way and the synthetic way. Evaluate the use of some inhibitors with dentists and students at the university. Study the next investigations possibilities.

Materials and methods: We realised an article research and found 44 articles with a certain scientific interest to study the inhibition of the MMPs. We also realised a questionnaire of 6 questions dedicated to a group of 42 peoples including dentists and students.

Results: The instability between MMPs and TIMPs is pathological, to treat it we use chlorhexidine and proanthocyanins, two synthetic local inhibitors. Also, doxycycline, anti-inflammatory and bisphosphonate establish systemic inhibitors that improve the clinic periodontic factors. In the questionnaire, only 4 persons used doxycycline as an adjuvant to periodontal treatments.

Discussion: Some of the synthetic's inhibitors are an interesting alternative to antibiotics frequently used in dentistry. Nevertheless, it's important to be careful with the contraindications and the lack of scientific evidence.

Conclusion: The effects of the MMPs in the periodontitis are still not well known by the dentists, even though it exists plenty of articles providing information about them roles in periodontic destruction. Also, the synthetic inhibitors of the MMPs seem to produce improvements of the periodontium but we still need more scientific evidence to make them utilization acceptable.

INDICE

<u>RESUMEN</u>	3
<u>ABSTRACT</u>	4
<u>INTRODUCCION</u>	7
1- enfermedad periodontal y su tratamiento inicial	7
2- Las metaloproteinasas y sus funciones en la patogénesis de la enfermedad periodontal	9
3- Las metaloproteinasas como marcadores de la enfermedad periodontal	12
4- La enfermedad periodontal esta regulada por inhibidores fisiológicos y sintéticos	15
<i>A- Estructura biológica de los TIMPs (tissues inhibitors of matrix metalloproteinases) en los fluidos biológicos</i>	15
<i>B- Los Inhibidores sintéticos de las MMPs</i>	17
<u>OBJETIVOS</u>	18
<u>METODOLOGIA</u>	19
<u>RESULTADOS</u>	21
1- ¿En que proporción los inhibidores fisiológicos de las metaloproteinasas (TIMPs) regulan la enfermedad periodontal?	21
2- ¿Cuales son las acciones de los diferentes inhibidores sintéticos de las metaloproteinasas?	24
<i>A- Inhibidores con aplicación local</i>	24
a- Clorhexidina (CHX)	24
b- Proantocianidinas (Pas)	25

<i>B- Inhibidores con aplicación sistémica</i>	
a- La doxiciclina como inhibidor de metaloproteinasas y coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal	26
b- Uso de los antiinflamatorios no esteroideos	28
c- El uso de los bifosfonatos	28
3- Resultado del cuestionario sobre la aplicación actual de los inhibidores sintéticos con odontólogos y estudiantes especialistas en periodoncia bajo la Universidad Europea de Madrid	29
<u>DISCUSION</u>	
1- Beneficios del uso de los inhibidores de metaloproteinasas	34
2- El limite del uso de los inhibidores de metaloproteinasas	35
3- ¿Cuál es la aplicación actual de los inhibidores sintéticos con odontólogos y estudiantes especialistas en periodoncia bajo la Universidad Europea de Madrid?	38
4- ¿Cuales son las líneas de posible investigación para aplicación futura?	41
A- <i>Simvastatina</i>	41
B- <i>Cúrcuma natural y cúrcuma modificado</i>	42
C- <i>Oximatrina</i>	43
<u>CONCLUSIONES</u>	44
<u>RESPONSABILIDADES</u>	45
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	46
<u>ANEXOS</u>	52

INTRODUCCION

I. La enfermedad periodontal y su tratamiento inicial

La enfermedad periodontal es un proceso patológico y degenerativo que se caracteriza por una lesión en el tejido de soporte del diente. Su evolución puede conducir a la pérdida de soporte, a la destrucción de las encías y del hueso que sujeta los dientes. Hoy en día la enfermedad periodontal está definida como una enfermedad crónica.

Según el estadio se distinguen dos tipos de enfermedades periodontales:

- La gingivitis es la fase inicial de la enfermedad. Esta producida por la acumulación de placa bacteriana. La placa está compuesta por bacterias que se adhieren a los dientes. Si no se elimina, se transforma en sarro y inflama la encía.
- La periodontitis es una enfermedad periodontal grave e irreversible. Afecta entre 15% y 20% de los adultos entre 35 y 44 años según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se caracteriza por la pérdida estructural del aparato de inserción y la destrucción del hueso alrededor del diente. Es el motivo principal de la caída dental en los adultos. (1)



Figura 1: Descripción de los diferentes estadios del periodonto desde la salud gingival hacia periodontitis avanzada. La patología puede mantenerse de manera crónica en el estadio de periodontitis o gingivitis. Todos esos estados dependen mucho del estado de salud del paciente y de sus hábitos de higiene. Obtenido a partir del artículo “¿Qué es la enfermedad periodontal?” de 2018 de la Organización Colegial de Odontólogos de España. (1)

Hoy en día, la clasificación de las enfermedades periodontales ha sido modificada. La Academia Americana de Periodoncia (AAP) y la Federación Europea de Periodoncia (FEP), en una conferencia mundial, crearon y sistematizaron una clasificación de las condiciones sanas o patológicas del tejido periodontal y periimplantario. Dentro de estos puntos, los mas importantes son:

- Introducción de la noción de salud periodontal
- Se descartaron los términos periodontitis crónica o agresiva para clasificar la patología. En su lugar, hablaremos de severidad y de complejidad de la enfermedad.
- Introducción de las condiciones sanas y patológicas periodontales y peri-implantarías. (2)

La nueva clasificación de las periodontitis se base en un sistema de cuatros estadios (1-4) y de tres grados (A, B, C). Los cuatros estadios permiten clasificar la patología de menor a mayor severidad. Para cualquier de los cuatros estadios de la periodontitis, la lesión será considerada como:

- Localizada si menos de 30 % de los dientes están afectados
- Generalizada si mas de 30 % de los dientes están afectados

La noción de grado completa la noción de estadio. Este sistema tiene en cuenta tanto el índice como la velocidad de progresión de la enfermedad.(3)

El tratamiento de la enfermedad periodontal varia en función del estado de avance de la patología. Si la enfermedad se encuentra en periodo inicial, se necesitará una limpieza para eliminar las bacterias acumuladas. En el caso de que la lesión haya avanzado hasta la periodontitis podemos abordarla mediante dos tipos de tratamientos. En la fase básica se elimina bacterias mediante un raspado y alisado radicular. Eso requiere el uso de curetas para eliminar el calculo subgingival. En ciertos casos de bolsas periodontales muy profundas se puede requerir el uso de cirugía periodontal.

Por ultimo, es muy importante enseñar al paciente técnicas eficaces de higiene porque lo mas importante, aunque el paciente sea propicio a tener esa patología, es prevenir la enfermedad. (1)

II. Las metaloproteinasas y sus funciones en la patogénesis de la periodontitis

Las metaloproteinasas (MMPs) son enzimas proteolíticas que poseen actividad colagenasa y gelatinasa. Están implicadas en la degradación de la matriz extracelular durante procesos fisiológicos y patológicos tales como la remodelación ósea, resorción y formación ósea.

La patogénesis de la enfermedad periodontal resulta de la inflamación y de la respuesta inmunitaria producida por la llegada de las bacterias del biofilm de la placa dental. Esta respuesta inmunitaria se induce sobre el tejido gingival adyacente o en el tejido periimplantario siguiendo el siguiente proceso:

- En primer lugar, la presencia de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, componentes mayoritarios de la membrana externa de las bacterias gram-, inician una cascada de fenómenos que conllevan a la destrucción de los tejidos periodontales.
- En segundo lugar, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) viajan al sitio de inflamación y una vez activados, los monocitos y macrófagos liberan citoquinas proinflamatorias.
- En ese estadio de la inflamación, los fibroblastos, macrófagos y PMN liberan enzimas y mediadores de la resorción ósea, entre ellos algunas metaloproteinasas (MMPs):

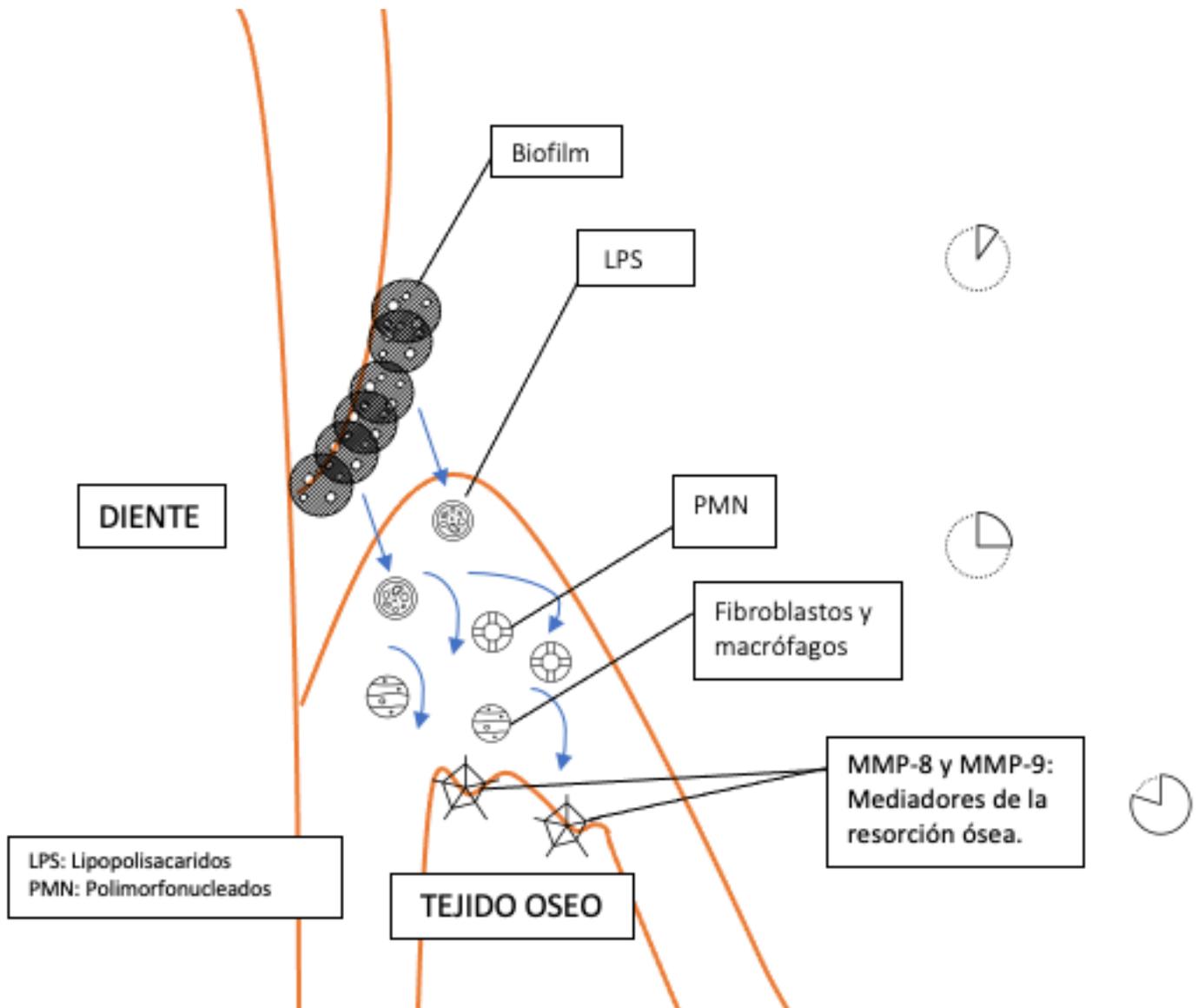


Figura 2: Cascada de activación de los procesos intervinientes en la destrucción periodontal y actores que intervienen en la misma. (Ilustración del autor)

Estas enzimas proteolíticas están implicadas en problemas de cicatrización, progresión de tumor y de patologías destructivas como la enfermedad de Crohn o la aterosclerosis.

Las MMPs tienen un papel clave en la degradación de diferentes moléculas extracelulares como el colágeno o la elastina, pero pueden también activar citoquinas que modulan la respuesta tisular.

Por tanto, están considerados hoy como mediadores de la destrucción periodontal y contribuyen mucho en a la progresión de la periodontitis. (4)

III. Las metaloproteinasas como marcadores de la enfermedad periodontal

De manera general, las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) son una familia de 25 endopeptidasas zinc dependientes encargadas de escindir los componentes inmediatos de la matriz extracelular (MEC). Las MMPs pueden tener un papel en la patogenia odontológica, en el desarrollo embriológico o en el desarrollo de los tumores odontogénicos. Sin embargo, algunas de ellas tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad periodontal y otras patologías, utilizándose como biomarcadores para el diagnóstico o el seguimiento de estas. (5)

<u>DISCIPLINA ESTUDIADA</u>	<u>MMPS COMO POSIBLE BIOMARCADOR RELACIONADO</u>
ODONTOGENESIS	MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-14
CARIOLOGIA	MMP-2, MMP-20
ODONTOLOGIA RESTAURADORA	MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-20
ENDODONCIA	MMP-2, MMP-3, MMP-9
PERIODONCIA	MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMP-12, MMP-13
ORTODONCIA RELACIONADA AL ESTADO PERIODONTAL	MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9
TUMORES ODONTOGENICOS	MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-14

(Tabla 1: Papel de las metaloproteinasas en la fisiopatología de la enfermedad periodontal. Tabla elaborada a partir del artículo de Vanesa P.P en 2018. (5))

La saliva es un fluido biológico muy útil para servir como herramienta de diagnóstico para la periodontitis. La recolección de saliva es segura, no invasiva y simple. La saliva puede ser colectada repetidas veces sin necesitarse un procedimiento incomodo para el paciente.

Un numero de biomarcadores ya han sido identificados en la saliva, y algunos de ellos muestran una especial correlación con parámetros clínicos de periodontitis.

La tecnología para detectar biomarcadores en fluidos biológicos evolucionó de manera significativa en los últimos años. Así hay que destacar por su sensibilidad, facilidad de uso y versatilidad la técnica Point-of-Care basada en el inmunoensayo. Esta técnica se ha desarrollado específicamente para la detección de biomarcadores salivares implicado en periodontitis como la MMP-8. Se ha desarrollado una prueba, *PerioSafe* que es una cromatografía de flujo lateral para analizar la presencia de MMP-8 en saliva o liquido crevicular. Esta técnica permite identificar y monitorizar en tiempo real la cantidad de MMPs en una pequeña cantidad de volumen, y así identificar los sitios de periodontitis inicial o crónica en pacientes de los que no se dispone historia clínica o se duda de la posible evolución de la enfermedad.(6)

De hecho, con esta prueba, entre 3 y 10 minutos son suficientes para medir la concentración de MMP8 en 10 µl de saliva. Esta concentración esta 10 veces menos importante en saliva de pacientes con periodonto sano que en pacientes con periodontitis.(4)

Así las MMPs y otras moléculas relacionadas se han convertido en biomarcadores ideales de la periodontitis permiten el diagnostico de la enfermedad, evaluar la severidad de esta, planificar la respuesta de la enfermedad a un tratamiento elegido y la predicción de su progresión. (7)

Según *Hernández. P* en 2012, los niveles de metaloproteinasas tipo MMP-9, MMP-13 y particularmente MMP-8, se asocian con el grado de inflamación periodontal. Pueden también diferenciar entre sujetos sanos, con gingivitis, periodontitis y peri-implantitis. Los niveles de MMP-8 en fluidos orales presentan un elevado potencial como complemento de los métodos clínicos tradicionales para identificar a los pacientes con periodontitis o en riesgo de desarrollar la enfermedad.(8)

En otro estudio de 2019 se describe un análisis observacional de 23 fluidos gingivales de individuos con una edad situada entre 28 y 61 años. El estudio reporta que la expresión de MMP-8 parece incrementarse más en pacientes que tienen bolsas periodontales que en pacientes del grupo de control que no tiene bolsas. Así la expresión de MMP-8 podría indicar el grado de actividad de la enfermedad periodontal.(9) De la misma manera, en un artículo de 2009 ya se describió que la activación de MMP-9 parecía tener un papel importante en la progresión de la periodontitis crónica. En este trabajo también se describió la implicación de MMP-13 en la degradación del tejido de soporte del diente.(10)

Efectivamente la actividad de MMP-13 incrementa de manera significativa en sitios activos de la progresión de la enfermedad periodontal, teniendo un papel muy importante en la pérdida de soporte del hueso alveolar.(11)

IV. La enfermedad periodontal esta regulada por inhibidores fisiológicos y sintéticos

Hoy en día, dentro de los nuevos abordajes terapéuticos periodontal, tenemos la regulación de las MMPs, modificando el equilibrio entre MMPs y TIMPs. Dando mas interés a nuestro estudio.

Efectivamente, al ser las MMPs un factor incontestable de destrucción de los tejidos periodontales y del tejido periimplantario, sus inhibidores deben contribuir por lo tanto a la regulación de la enfermedad periodontal. Encontramos varios tipos de inhibidores de MMPs. Existen inhibidores fisiológicos que se conocen como TIMPs (Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases) y también se están estudiando los inhibidores sintéticos y su aplicación local o sistémicas. A continuación, se discutirá la estructura básica de los TIMPs y cuales son los diferentes inhibidores sintéticos que existen.

A. Estructura biológica de los TIMPs en los fluidos biológicos

El equilibrio entre las metaloproteinasas y sus inhibidores fisiológicos tiene un papel muy importante en el mantenimiento de la integridad de los tejidos sanos.

El primer inhibidor fisiológico de metaloproteinasas (TIMPs) que ha sido descrito fue en 1975, en cultivos de fibroblastos humanos y en suero humano. Es capaz de inhibir la actividad de las colagenasas.

Se conocen cuatros tipos de TIMPs y parecen estar muy bien conservados, siendo descritos en humanos, en otros vertebrados y en insectos. Se encuentran en todos los fluidos biológicos, tal como la saliva, el fluido gingival crevicular, el suero y la orina. (12)

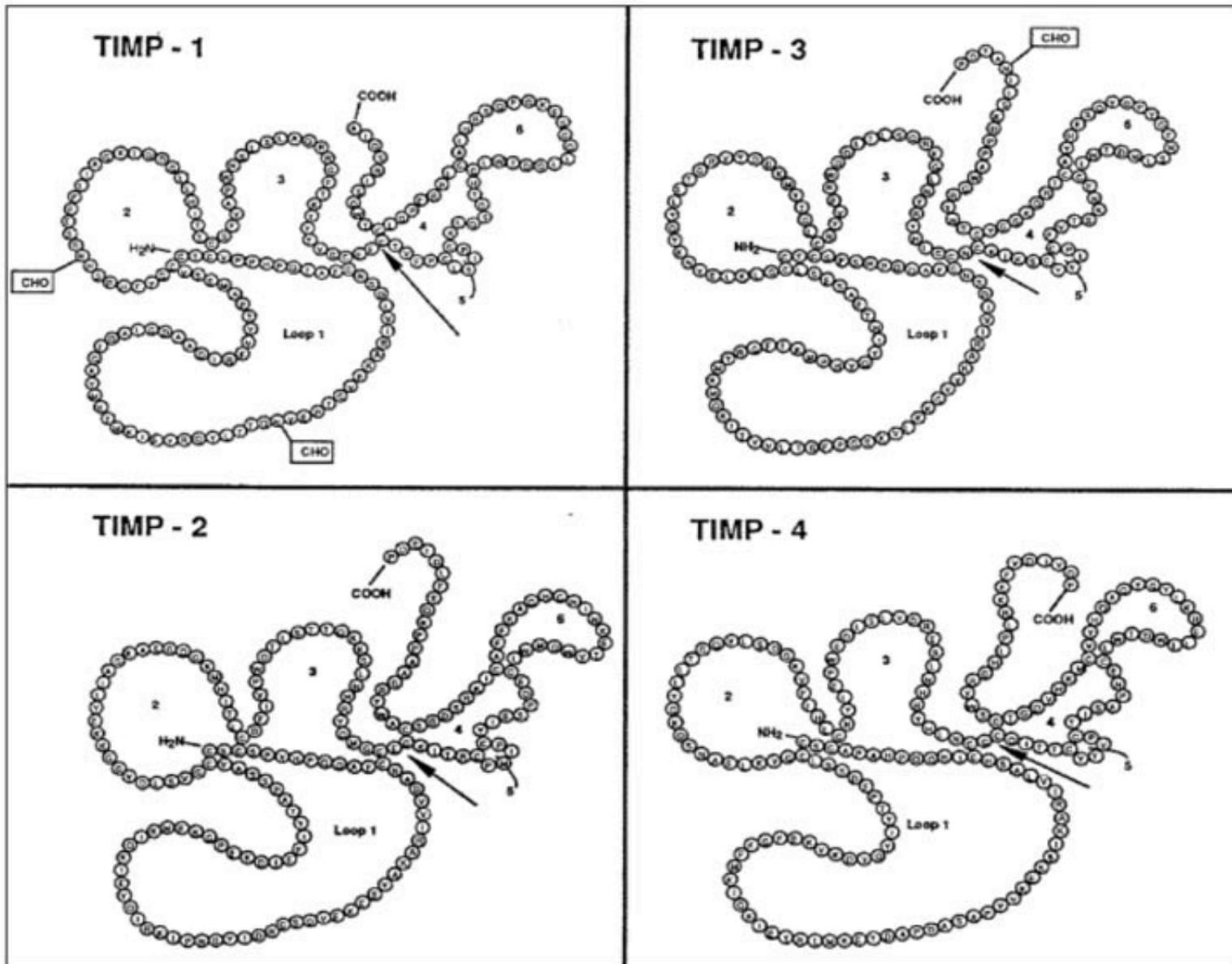


Figura 3: Estructura primaria de proteínas de los TIMPs a partir del artículo "Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs)" en 2006 de Verstappen.J. (12)

Los TIMPs son producidos por fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales y osteoblastos. (13)

Todos los TIMPs contienen dos componentes que son esenciales para la identificación y la inhibición de las metaloproteinasas: el dominio terminal NH₂- y una secuencia de aminoácidos muy conservada VIRAK.

Estudios radiológicos cristalográficos en los que se analizó la estructura de los complejos TIMP-1/MMP-3 y TIMP-2/MT1-MMP mostraron que las moléculas TIMP-1 y TIMP-2 tienen un dominio que se coloca en el sitio activo receptor de las metaloproteinasas. Concretamente la cisteína conservada en la parte N-terminal, en el TIMP-1 por ejemplo, modifica la parte activa zinc dependiente y expulsa una molécula de agua. Este proceso inactiva la metaloproteinasas. (12)

B. Los inhibidores sintéticos de las MMPs

Esos inhibidores se dividen en dos grupos: los inhibidores con aplicación local tal como la clorhexidina y proantocianidinas, y los inhibidores con aplicación sistémica como las tetraciclinas químicamente modificadas (CMT) y su aplicación de dosis sub-antimicrobiana de doxiciclina, los antiinflamatorios no esteroideos selectivos para COX-2, y los bifosfonatos. (14). Estos inhibidores han sido investigados en odontología y usados adjuntos a la terapia periodontal.(13)

OBJETIVOS

En el presente estudio, se pretende entender y profundizar el “papel de los inhibidores de metaloproteinasas en la enfermedad periodontal”. Para ello, se pretenden abordar las siguientes cuestiones:

- ¿En que proporción los inhibidores fisiológicos de las metaloproteinasas (TIMPs) regulan la enfermedad periodontal?
- ¿Cuáles son las acciones de los diferentes inhibidores sintéticos de las metaloproteinasas?
- ¿Cuál es la aplicación actual de los inhibidores sintéticos con odontólogos y estudiantes especialistas en periodoncia?
- ¿Cuáles son las posibles líneas de investigación para aplicación futura?

METODOLOGIA

El presente estudio se basa en una revisión bibliográfica con la que se pretende analizar la información disponible sobre los diferentes inhibidores de las metaloproteinasas que hay descritos, comparar la estructura y función de dichos inhibidores y estudiar el papel de esos inhibidores en la enfermedad periodontal. La comparación de ciertas características de esos inhibidores tiene el objetivo de determinar la importancia de sus mecanismos en la enfermedad. También nos proporciona información sobre como ciertos inhibidores podrían mejorar el estado periodontal de ciertos pacientes con periodontitis.

Se han analizado 86 resúmenes de artículos para luego seleccionar 68 estudios completos para leer, de los cuales se seleccionaron 44 artículos adecuados para responder a los objetivos planteados. Los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos científicos para la bibliografía fueron los siguientes:

- Palabras claves: “Metaloproteinasas o MMPs”, “TIMPs”, “Doxiciclina”, “Periodontitis”
- Trabajos publicados desde el año 2005
- Trabajos presentes en las bases de datos siguientes: PubMed, Cochrane, Google Scholar, Lilacs, ResearchGate o la Biblioteca CRAI de la Universidad Europea de Madrid.

Se ha considerado la importancia y la validez de cada artículo según la pirámide de la evidencia, es decir de mayor a menor importancia: las revisiones sistemáticas de ECA (Ensayos clínicos Aleatorizados), los ECA individuales, las revisiones sistemáticas de cohortes, las cohortes individuales, los estudios de casos y controles, las series de casos y las opiniones de expertos.

Por otro lado, Se ha realizado una encuesta mediante un cuestionario de 6 preguntas distribuido a los odontólogos y estudiantes especialistas en periodoncia en la Policlínica de Odontología de la Universidad Europea de Madrid y en su clínica de Máster de Periodoncia Avanzada, para recoger datos sobre sus conocimientos y opiniones sobre los inhibidores de MMPs. El ámbito de esta encuesta fue valorar el interés de los profesionales y estudiantes especializados en estas nuevas posibilidades de mejorar el estado periodontal.

La muestra analizada fue consisto en 36 odontólogos profesionales y 6 estudiantes en periodoncia, de los cuales 19 son profesionales especialistas en periodoncia o implantología.

La investigación es cualicuantitativa de tipo descriptiva y transversal, el método utilizado es el científico y analítico, la técnica empleada es la encuesta y el instrumento es un cuestionario de 6 preguntas recogido previa aceptación del consentimiento informado.

RESULTADOS

- I. ¿En que proporción los inhibidores fisiológicos de las metaloproteinasas (TIMPs) regulan la enfermedad periodontal?

La función mas conocida de los TIMPs, y que mas interés tiene para lo que nos ocupa, es la inhibición de la actividad colagenasa. Prácticamente toda la actividad colagenasa de las MMPs puede ser inhibida por los 4 TIMPs. (12)

Como ya sabemos, la actividad proteolítica de las MMPs en el sustrato de la matriz extracelular esta regulada por el nivel de transcripción, la activación de las pro-enzimas inactivas, interacción con componentes específicos de la matriz extracelular y primeramente por los TIMPs.

Los TIMPs contribuyen en el mantenimiento del equilibrio metabólico de la matriz extracelular y en la remodelación tisular fisiológica. (13)

Es importante el equilibrio entre la producción de MMPs y la de TIMPs, pudiendo ocurrir un proceso patológico si hubiese un exceso en la actividad de las MMPs en los tejidos. Podemos decir que un desequilibrio entre MMPs e TIMPs puede contribuir en el proceso de las enfermedades periodontales. (13)

De hecho, diversos autores reportan que el nivel de TIMPs esta generalmente mas elevada en tejido sano que en tejido con inflamación periodontal. Efectivamente en situación de periodontitis, el nivel de MMPs es superior al de TIMPs. (12)

En otro articulo de 2009, se describe que, en muestras de fluido crevicular de tejidos inflamados de seres humanos, las MMP1, MMP2, MMP3 y MMP9 están significativamente aumentadas, mientras que las TIMP1 y TIMP2 se encuentran significativamente disminuidas en comparación con muestras de controles sanos. (13)

En un artículo de 2013, se estudió la cantidad de TIMP-1 en un fluido gingival crevicular en estado de salud periodontal y en estado enfermo. Se estudiaron también las consecuencias de la terapia periodontal sobre la concentración de TIMP-1 en el fluido gingival crevicular. El estudio fue realizado sobre 25 personas con una edad entre 20 y 50 años. Los pacientes fueron incluidos al estudio si no habían realizado un tratamiento periodontal desde al menos 6 meses, y no tenían enfermedad sistémica. El grupo 1 estuvo constituido por 10 pacientes con un periodonto clínicamente sano, el grupo 2 se constituyó por 15 personas con signos clínicos de inflamación, con bolsas periodontales superiores a 5 mm, pérdida de inserción superior a 2 mm y con evidencia radiológica de pérdida ósea. Por último, el grupo 3 estuvo constituido por los 15 pacientes del grupo 2, tratados con raspado y alisado radicular (RAR). Los resultados de este estudio mostraron que la concentración media de TIMP-1 en el fluido gingival crevicular era más importante en el grupo 1 (sanos) que en el grupo 2 (enfermedad periodontal). También, se observó que el nivel de TIMPs estaba incrementado en el grupo 2 después del tratamiento con raspado y alisado radicular. (15)

En un trabajo de 2013 se analizó la cantidad de MMPs, de TIMPs y de los complejos MMP/TIMP en la periodontitis apical para determinar sus papeles en los signos clínicos y radiológicos de la enfermedad. Para ello, se analizaron 20 conductos infectados con periodontitis apical. El resultado del estudio mostró un incremento nivel de las MMPs-9, MMP-2 y MMP-1 en situación de periodontitis. Efectivamente los MMP y los complejos MMP/TIMP mostraron correlación con la posibilidad de padecer dolor a la percusión del diente y encontrar endotoxinas dentro de los conductos. También estuvieron relacionados con la severidad de la destrucción ósea. (16)

El conjunto de estas informaciones revela que la destrucción del tejido y del hueso en la periodontitis esta relacionada de manera significativa con una sobreexpresión de las MMPs en comparación a los TIMPs. Así por el contrario, la inhibición de la expresión de las MMPs o de su actividad junto con el aumento de la expresión de los TIMPs podría reducir la destrucción tisular en la periodontitis. (12)

Este desequilibrio puede ser explicado en el entorno oral por la cantidad considerable de neutrófilos implicados. En efecto, esas células transportan MMP-8 y MMP-9, pero no los TIMPs, lo que explica el desequilibrio.(14)

Los TIMPs parecen no ser suficientes para reducir la destrucción de los tejidos por los elevados niveles de MMPs en la periodontitis, sin embargo, existen varios estudios que investigan la posibilidad de inhibir las MMPs con inhibidores sintéticos, los cuales serían así capaces de controlar la destrucción de los tejidos periodontales. (13)

II. ¿Cuales son las acciones de los diferentes inhibidores sintéticos de las metaloproteinasas?

A. *Inhibidores con aplicación local*

a. Clorhexidina (CHX)

La clorhexidina (CHX) tiene un papel antimicrobiano. El enjuague con CHX esta considerado como un tratamiento básico para la prevención de placa dental y el tratamiento de gingivitis o de periodontitis. Pero, mas que por su acción antimicrobiano, la clorhexidina tiene interés aquí al ser un inhibidor no especifico de metaloproteinasas.(14)

En un articulo de 2014 publicado en “*BMC Oral Health*”, los autores estudiaron el efecto del uso de la CHX en el fluido gingival crevicular sobre los niveles de MMP-8 y TIMP-1 en estadio de gingivitis. 50 pacientes con gingivitis fueron incluidos en el estudio. Un grupo fue sometido a un control de placa de forma cotidiana y tratamiento con CHX. En este grupo se observó un incremento en su nivel de TIMP-1, pero no se observaron cambios en su nivel de MMP-8 en el fluido gingival crevicular. Otro grupo sin control de placa y con tratamiento de CHX no mostro ningún cambio de MMP-8. Según relatan los autores, la inhibición de MMP mediante CHX no resultó significativa en ese estudio, aunque si tiene acción preventiva si se realiza además un control de placa cotidiana.(17)

Por otra parte, en otro articulo mas reciente de 2020 publicado en “*Archives of Oral Biology*”, los autores estudiaron la acción de CHX en ratas, como coadyuvante en el tratamiento del raspado y alisado radicular (R.A.R). Tres grupos de estudio fueron estudiados: uno recibió un tratamiento de R.A.R con suero salino, otro grupo recibió un tratamiento de R.A.R asociado a una dosis de CHX de 0,12% y el ultimo grupo recibió un tratamiento de R.A.R asociado a una dosis de CHX de 0,2%. Los dos grupos que recibieron tratamiento asociado a clorhexidina

presentaron menos inflamación. Vemos que, asociado a un tratamiento periodontal básico, la irrigación subgingival con la CHX podría ser útil contribuyendo a la cicatrización mas rápida de los tejidos. (18)

b. Proantocianidinas (PAs)

Las proantocianidinas (PAs) son un grupo de complejos poli-fenólicos. Pueden controlar procesos patológicos influenciados por el nivel de MMPs tal como la periodontitis. Actúan inhibiendo la producción de MMPs y su actividad.(14)

La PA puede aislarse de los arándanos. En un trabajo de 2009, se estudió el efecto del PA sobre la producción de metaloproteinasas (MMPs). El resultado mostró una reducción de la producción de MMP-7, MMP-8, y MMP-13 en presencia de PA. También una concentración muy elevada de PA redujo de manera significativa la producción de MMP-3, inducida por lipopolisacaridos (LPS).(19)

En un artículo de 2012, publicado en "*Journal of Agricultural and Food Chemistry*", los autores también estudiaron el efecto de las PAs presentes en los arándanos. Mostraron que las PAs son compuestos ideales para el desarrollo de terapias periodontales gracias a sus capacidades de inhibición de MMPs. Sin embargo, seria interesante encontrar alguna forma de potenciar la acción de las PAs, evitando los posibles efectos negativos de su ingesta en alimentos naturales, teniendo en cuenta que el zumo de arándano este compuesto de una parte importante de azúcar. (20)

B. Inhibidores con aplicación sistémica

a. La doxiciclina como inhibidor de metaloproteinasas y coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal

La Doxiciclina es un antibiótico del grupo de las tetraciclinas que previene el crecimiento y la propagación de las bacterias Gram positivas y Gram negativas. Este fármaco mata o detiene la actividad de ciertas bacterias. (21) Efectivamente, las tetraciclinas comprenden una familia de medicamentos que además de su acción antimicrobiana, presentan el potencial de inhibir MMPs derivadas del huésped. (13) La aplicación de 20 mg de doxiciclina muestra mejora significativa de los parámetros clínicos periodontales en comparación con tratamiento periodontal convencional. Un estudio de 2006 no demostró una reducción significativa de los niveles de MMP-8 y MMP-9 tras administrar doxiciclina, pero si reveló un aumento de la concentración de TIMP-1. (22)

En un artículo de 2004, publicado en "*Journal of periodontology*", se estudió la profundidad de sondaje, la pérdida de inserción, el índice de placa y de sangrado. 30 personas con periodontitis crónica recibieron aleatoriamente una dosis baja de doxiciclina de 20 mg asociado a un raspado y alisado radicular, o un grupo placebo asociado a un raspado y alisado radicular. Los pacientes fueron revisados cada 3 meses durante 12 meses. Observaron una mejora de todos los parámetros clínicos en ambos grupos. El grupo que recibió tratamiento asociado a doxiciclina redujo de manera considerable el nivel de MMP-8 en el fluido crevicular gingival. (23)

Por otra parte, en otros artículos de 2000, 2004, y de 2011 se estudió la administración de 20 mg de doxiciclina en pacientes con periodontitis asociado a un tratamiento de raspado y alisado radicular. (24),(25),(26). Al contrario del otro estudio anterior, observaron una ganancia significativa en todos los parámetros clínicos citados anteriormente. También reportaron que la doxiciclina administrada con dosis baja no era propicia a tener efectos adversos como la resistencia bacteriana.

De la misma manera, un estudio de 2009 publicado en el *“Journal of periodontology”*, examinó la administración de 20 mg de doxiciclina asociada a cirugía periodontal en 70 pacientes con periodontitis. Los pacientes tratados con doxiciclina demostraron importantes reducciones de profundidad de sondaje en los sitios tratados con cirugía periodontal, y también ganancia de inserción. (27)

b. Uso de los antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) suprimen la respuesta inflamatoria y la pérdida del hueso alveolar durante una periodontitis crónica. Efectivamente, la inhibición de la producción de prostaglandinas, que es un mediador de la regulación de las colagenasas, representa un factor clave de la destrucción periodontal. Podemos decir que los AINEs no tienen una actividad inhibitoria directa sobre los MMPs, pero si tienen una acción indirecta porque cuando las tetraciclinas (TC) y los AINEs son administrados conjuntamente, tienen un efecto sinérgico. Es decir que los AINEs ayudan las TC, en las situaciones inflamatorias, a actuar sobre los MMPs y así a disminuir la destrucción ósea. (14)

En efecto, muchos trabajos de 2005, 2007, 2012 y 2017 muestran un papel importante de los AINEs en la inflamación periodontal, inhibiendo la síntesis de COX-1 y COX-2. (28), (29), (30), (31). En tres de los cuatros artículos presentados, se observó una mejora de la profundidad de sondaje, del nivel clínico de inserción y también del índice de placa. Otro trabajo mostró una disminución del índice de sangrado. Así permiten disminuir la destrucción tisular. Pero no tienen actividad directa sobre MMPs.

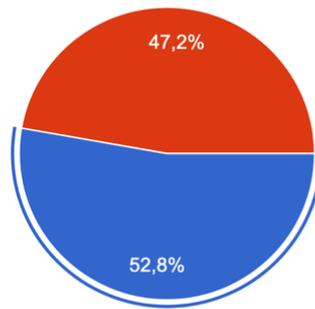
c. El uso de los bifosfonatos

Es bien conocido que la utilización de bifosfonatos (BF) permite tratar la osteoporosis y la enfermedad de Paget. El mecanismo es la inhibición de la actividad osteoclastica. Sabemos también que los osteoclastos producen MMPs como la MMP-9 responsable de la remodelación de la membrana tisular. Así los BF permiten inhibir los MMPs y reducir la destrucción tisular en enfermedad periodontal. Sin embargo, es un tratamiento que necesita un tiempo bastante largo para conseguir el efecto más potente.(14)

III. Resultado del cuestionario sobre la aplicación actual de los inhibidores sintéticos con odontólogos y estudiantes especialistas en periodoncia de la Universidad Europea de Madrid

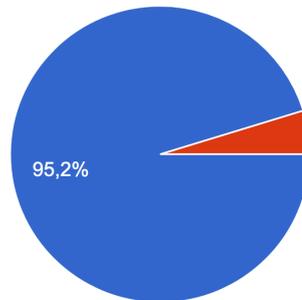
La encuesta fue realizada sobre una muestra constituida por odontólogos y los estudiantes en Periodoncia Avanzada. De las 42 personas encuestadas, 36 son profesionales y profesores en la policlínica de la UEM y los 6 restantes constituyen el grupo de estudiantes del máster de Periodoncia Avanzada de la UEM.

De los 36 odontólogos que han contestado, 19 eran odontólogos especializados en Periodoncia o Implantología, es decir aproximadamente 52,8%.



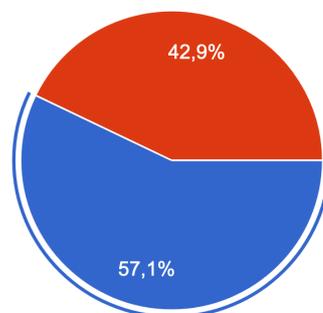
(Figura 4: Diagrama de sectores representativa en porcentaje de la composición de la muestra de población consultada en la encuesta)

De todos los participantes al estudio, solamente dos nos informan que nunca han tratado casos de periodontitis o de periodontitis severa. Por lo cual tenemos un 95,2% de los participantes del estudio que ya han tratado casos de periodontitis o de periodontitis severa.



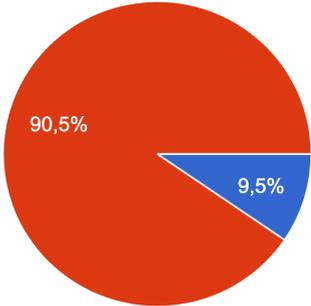
(Figura 5: Diagrama de sectores representativa en porcentaje de la composición de la muestra que trataron periodontitis normal o severa)

De todos los participantes al estudio, 18 personas no sabían cual era el papel de las metaloproteinasas en la enfermedad periodontal. Por lo cual tenemos un 57,1% de los participantes del estudio que conocían la importancia de las MMPs y de sus inhibidores.



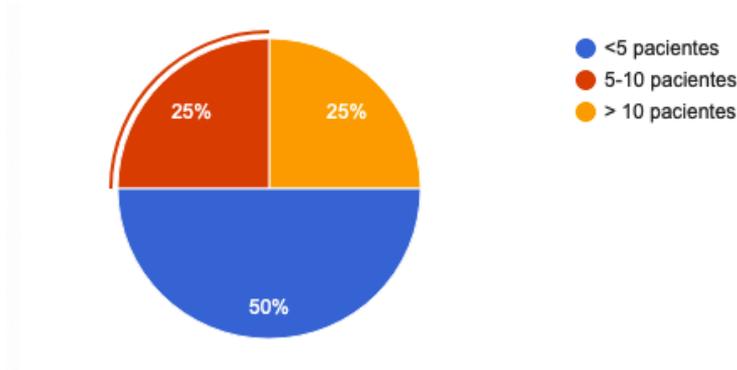
(Figura 6: Diagrama de sectores representativa en porcentaje de la composición de la muestra que conocía la importancia de las MMPs)

De todos los participantes del estudio, 38 personas nunca utilizaron una dosis baja de 20 mg de doxiciclina como coadyuvante al tratamiento básico periodontal (R.A.R) o al tratamiento quirúrgico mucogingival. Por lo cual, tenemos 4 personas, es decir 9,5% de los participantes del estudio que han utilizado este tipo de tratamiento a la hora de tratar una periodontitis.



(Figura 7: Diagrama de sectores representativa en porcentaje de la composición de la muestra que utilizo una dosis baja de 20 mg de doxiciclina como coadyuvante al R.A.R o al tratamiento quirúrgico periodontal)

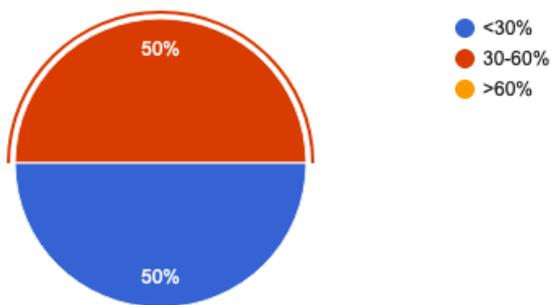
Ahora, de esas 4 personas, una persona lo ha utilizado con mas de 10 pacientes, 1 persona con 5-10 pacientes y los dos demás lo utilizaron entre 5 y 10 pacientes.



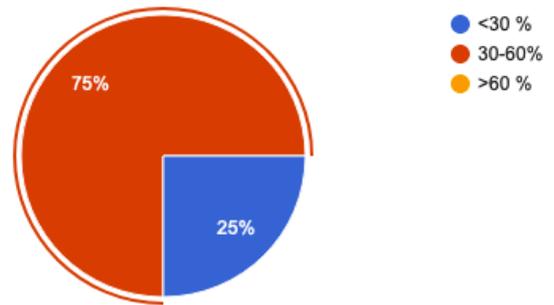
(Figura 8: Diagrama en sectores representativa en porcentaje la cantidad de pacientes tratados con doxiciclina por las 4 personas.)

Sobre esos 4 profesionales, a la hora de tratar la periodontitis con este tratamiento de doxiciclina, dos personas encontraron una reducción de bolsas periodontales en una proporción de 30-60% de sus pacientes tratados con dosis de baja de doxiciclina (20 mg). Otras dos personas encontraron reducción de bolsas periodontales en menos de 30% de sus pacientes tratados con dosis baja de doxiciclina (20mg).

Desglosado de los 4 profesionales que han tratado a sus pacientes con una dosis baja de doxiciclina (20 mg) y tratamientos periodontales básico o quirúrgicos, 3 de ellos encontraron una reducción de la pérdida de inserción en una proporción entre 30 y 60 % de sus pacientes. Una persona ha encontrado una reducción de pérdida de inserción en menos de 30 % de sus pacientes.



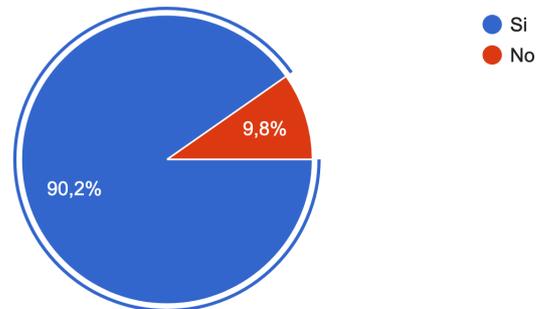
(Figura 9)



(Figura 10)

(Figura 9 y 10: Diagrama en sectores representativa en porcentaje la composición de la muestra con la que se observó una mejora de los parámetros clínicos periodontales.)

Sin embargo, sobre los 41 profesionales que no utilizaron ese tratamiento, 41 piensan que es de interés de encontrar una alternativa a la utilización clásica de Amoxicilina + Metronidazol en el tratamiento periodontal.



(Figura 11: Diagrama en sectores representativa en porcentaje la composición de la muestra que piensan que es de interés de encontrar soluciones a utilización de antibioterapia clásica)

Los 4 profesionales que no piensan que es de interés de encontrar una alternativa a una utilización clásica de antibióticos coinciden en que se debe por una única razón: La utilización de Amoxicilina + Metronidazol es la posología que tiene más evidencia científica.

Por fin, a la hora de preguntar a los participantes del estudio si estaban utilizando otro tipo de inhibidores de MMPs, dos personas contestaron que suelen utilizar antiinflamatorios no esteroideos como coadyuvante a la terapia periodontal.

DISCUSION

I. Beneficios del uso de los inhibidores de metaloproteinasas

Revisando los artículos presentados en el apartado de “RESULTADOS”, parece evidente que la enfermedad periodontal está regulada por muchos factores diferentes. Los tratamientos odontológicos pueden influir en su desarrollo o prevención. Tales tratamientos pueden ser mecánicos como el tratamiento básico de limpieza dental con ultrasonido o más invasivo con el raspado y alisado radicular. Pueden ser quirúrgicos con técnicas de recubrimiento de encía aislado sobre ciertos dientes o con técnica de regeneración ósea.

La enfermedad periodontal puede verse muy influida por factores fisiológicos con la acción de los inhibidores fisiológicos de las metaloproteinasas (TIMPs).

De aquí que se plantee el uso de inhibidores sintéticos de estas enzimas, como la clorhexidina (CHX), la proantocianidina (PAs), la doxiciclina, los AINEs o los bifosfonatos.

Por otra parte, la revisión demuestra que el uso de ciertos inhibidores sintéticos permite mejorar el estado periodontal del paciente con enfermedad. Especialmente utilizándolos con una terapia periodontal básica como el raspado y alisado radicular o con una cirugía periodontal. Efectivamente, casi todos los autores son unánimes para afirmar que los parámetros clínicos (bolsa periodontal, pérdida de inserción, índice de placa y de sangrado) de los pacientes mejoran en el tiempo con el uso de estos inhibidores.

II. El límite del uso de los Inhibidores de metaloproteinasas

En contraposición al párrafo anterior, parece importante tratar del límite del uso de esos inhibidores, ya sean fisiológicos o sintéticos.

Los TIMPs están en cantidad muy baja en nuestro organismo para permitir regular el efecto de los MMPs. Efectivamente, se ha visto en los artículos revisados, que, en una situación de enfermedad periodontal, el equilibrio entre las metaloproteinasas y sus inhibidores fisiológicos tiene un papel muy importante en el mantenimiento de la integridad de los tejidos sanos.

Como no son suficientes los TIMPs, se empezó administrar al cuerpo humano ciertos inhibidores sintéticos como los citados anteriormente. La clorhexidina (CHX) es un agente terapéutico establecido en el campo odontológico desde hace muchos años: tiene un papel muy importante en prevención de placa, tiene un papel desinfectante, y mejora mucho la terapia periodontal como se ha visto. Sin embargo, no hay suficientes pruebas científicas hoy en día para poder confirmar con seguridad su acción directa sobre las MMPs.

La utilización de la Proantocianidina no es aún bien conocida, pero parece ser una alternativa interesante. Sin embargo, su administración está limitada dado que el fruto de arándano contiene mucho azúcar y aun no hay fármaco alternativo a la administración del arándano natural.

La utilización de los antibióticos en la terapia periodontal está muy bien establecida. La periodontitis tiene una etiología multifactorial. Se emplean tanto las tetraciclinas, el Metronidazol, el complejo Amoxicilina + Acido Clavulanico o la Clindamicina. Pero el problema continua, el cuerpo humano puede desarrollar una resistencia bacteriana. Efectivamente, la presencia de especies bacterianas que demuestran resistencia a múltiples antimicrobianos es un problema creciente el mundo de la medicina y de la odontología. (32), (33), (34). En este sentido la administración de dosis baja (20 mg) de Doxiciclina, con un tratamiento periodontal anexo, parece ser una alternativa muy interesante para inhibir los MMPs en la enfermedad periodontal. En efecto como se ha visto, muchos trabajos demuestran que, a determinadas dosis, no se desarrolla una resistencia antibiótica relevante. Pero no hay que olvidar que utilizamos una tetraciclina. Como ya sabemos, el caso de la tetraciclina resulta relevante por la gran incidencia en pacientes adultos que fueron puestos en tratamiento durante la infancia, en estos casos el riesgo de pigmentación dentaria tras un tratamiento con tetraciclina puede ser importante. (35), (36).

La utilización de antiinflamatorios no esteroideos ayuda la terapia periodontal por su efecto sobre la inflamación, pero no actúa directamente sobre los MMPs.

De la misma manera, el uso de bifosfonatos, aunque permite inhibir los osteoclastos y así inhibir las MMPs, no actúa directamente sobre esas mismas. También presenta un riesgo elevado en odontología de osteonecrosis mandibular. Efectivamente, el tratamiento prolongado con bifosfonatos puede suprimir la remodelación ósea, esencial para reparar las microlesiones que se producen de forma fisiológica. La osteonecrosis mandibular es el resultado de la incapacidad del hueso para aumentar el recambio ante determinadas circunstancias como masticación, manipulación o infección dentarias. (37), (38).

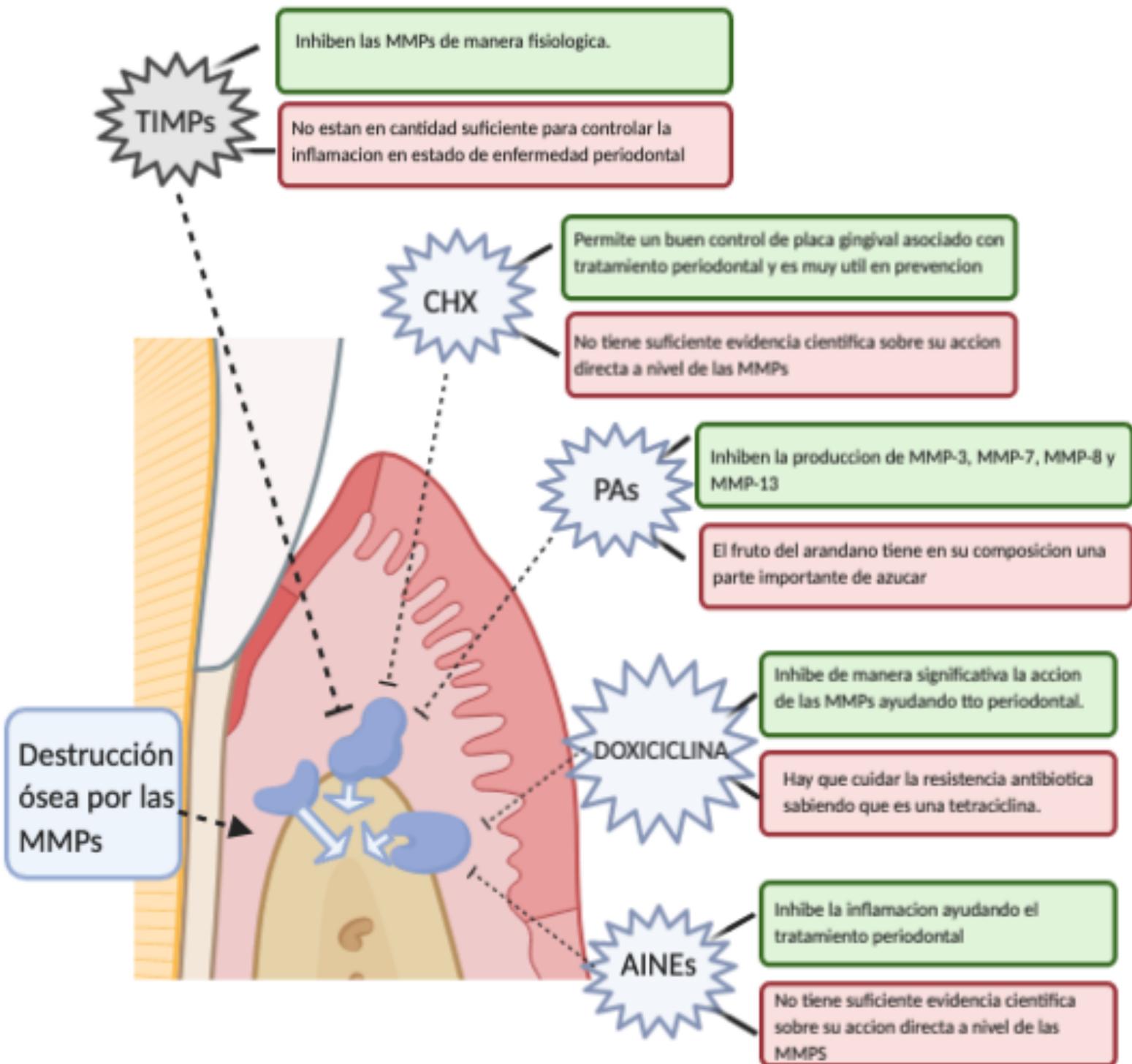


Figura 12: Beneficios y riesgos de los inhibidores de las metaloproteinasas. (ilustración del autor a partir de las informaciones del párrafo de discusión sobre los inhibidores.)

III. ¿Cuál es la aplicación actual de los inhibidores sintéticos con odontólogos y estudiantes especialistas en periodoncia bajo la Universidad Europea de Madrid?

Como se ha indicado en el apartado de resultados, se ha realizado un cuestionario a 42 personas, sobre las cuales 6 eran estudiantes especialistas en periodoncia, y 19 profesionales especializados en periodoncia o implantología. De hecho, 25 personas sobre las 42 totales están en contacto frecuente con pacientes periodontales, es decir más de la mitad de las participantes en el estudio. También nos proporciona una información importante saber que el 95,2 % de las personas del estudio ya trataron casos de periodontitis y periodontitis severa. Esto significa que ya han sido confrontados a pacientes periodontales. De hecho, esos mismos pacientes son los tipos de personas que suelen constituir las muestras estudiadas en los artículos utilizados para ese trabajo. Teniendo eso en cuenta, podemos decir que los resultados interpretados fueron proporcionados por profesionales que conocen la patología periodontal.

La otra pregunta muy importante del cuestionario fue de saber si las 42 personas conocen el papel de las MMPs en la enfermedad periodontal. 24 personas conocían su papel, es decir que más de la mitad ya ha estudiado o se ha interesado en el papel de las MMPs. Podemos decir que parece ser un resultado relativamente normal, teniendo en cuenta que es un tema muy específico y la investigación para intentar inhibir esas moléculas es bastante reciente.

Ahora bien, la parte que nos proporciona más informaciones concretas e interesantes para nuestro trabajo es la pregunta sobre la utilización de la dosis baja de doxiciclina en pacientes y sus efectos sobre ellos. Solamente 4 personas del estudio ya han utilizado ese proceso para cuidar una periodontitis o una periodontitis severa. Esa información es indicativa de que aun hoy en día, ese tratamiento sigue muy poco utilizado y tal vez necesita más investigación científica.

Por otra parte, sobre esas 4 personas, solamente una persona lo utilizo con más de 10 pacientes, dos personas entre 5 y 10 pacientes y una con menos de 5 pacientes. De hecho, la persona que utilizo ese proceso con más de 10 pacientes ha manifestado que ha encontrado una reducción de bolsas periodontales y una reducción de la pérdida de inserción con 30-60 % de sus pacientes. Esa información es muy importante porque nos indica que su experiencia es la que tiene más peso científico y nos permite decir que el tratamiento con dosis baja de doxiciclina podría mejorar un estado periodontal muy severo; como hemos visto en ciertos artículos científicos a lo largo de nuestro trabajo.

Sobre las dos personas que lo utilizaron con 5-10 pacientes, una persona tenía una proporción de 30 – 60 % de sus pacientes con una reducción de bolsas periodontal y pérdida de inserción, mientras que la otra tenía una proporción de menos de 30 % de sus pacientes con reducción de bolsas periodontal.

Por fin el profesional que lo utilizó sobre menos de 5 pacientes es la persona que tenía los resultados menos convincentes, es decir menos de 30 % de proporción de sus pacientes con reducción de bolsas periodontales y pérdida de inserción.

La otra pregunta interesante del cuestionario era de saber si las personas interrogadas que nunca han utilizado ese tratamiento creen que es de interés encontrar una alternativa a la utilización clásica de Amoxicilina y Metronidazol. La casi totalidad de los profesionales preguntados al respecto contestaron que si, pero 4 personas contestaron que no. Las 4 personas piensan que la utilización de Amoxicilina con Metronidazol es la que tiene más evidencia científica. Esa información nos permite saber que los profesionales de odontología siguen dudando respecto a ciertas evoluciones en los tratamientos periodontales, especialmente con los antibióticos.

Para terminar el análisis de ese estudio, 2 personas utilizan también los antiinflamatorios no esteroideos para controlar las MMPs. Esa respuesta no es de extrañar sabiendo que los AINEs tienen un poder inhibitor muy potente con las MMPs.

IV. ¿Cuáles son las líneas de posible investigación para aplicación futura?

A. *Simvastatina*

La simvastatina permite reducir el riesgo de infarto y derrame cerebral. Se utiliza también para reducir la probabilidad de que se necesite una cirugía de corazón en caso de enfermedad cardíaca. También está indicada para reducir las sustancias grasas como colesterol de baja densidad.(39)

En un estudio de 2016, el objetivo fue la evaluación de la aplicación local de simvastatina como coadyuvante en la terapia periodontal básica de raspado y alisado radicular (R.A.R). 90 ratones con enfermedad periodontal inducida fueron utilizados en ese estudio. Repartieron los ratones en tres grupos: un grupo control de 30 ratones con enfermedad periodontal sin tratamiento, un grupo de 30 ratones con enfermedad periodontal y con tratamiento R.A.R y un grupo simvastatina de 30 ratones con enfermedad periodontal y con tratamiento R.A.R + simvastatina.

En el análisis de los resultados, el grupo simvastatina demostró una reducción significativa de la expresión de las MMP-8 en comparación con el grupo control y el grupo con tratamiento R.A.R solo. Dentro de los límites de ese estudio, se puede decir que la aplicación local de simvastatina como coadyuvante al tratamiento básico periodontal R.A.R, es efectivo en periodontitis inducida en ratones. (40)

Por otra parte, un estudio de 2017 ha intentado evaluar el efecto de la simvastatina sobre la síntesis de las MMPs. En ese estudio se provocó una periodontitis en 20 ratones mediante una técnica de ligadura. Esos ratones fueron repartidos de manera aleatoria en dos grupos: un grupo de 10 ratones tratado con suero salino y el otro grupo de 10 ratones tratado con simvastatina durante 14 días.

Los autores observaron que la Simvastatina redujo el nivel de MMP-9 en el fluido gingival de manera significativa (64,3%), en comparación con el grupo tratado con suero salino. En efecto, recientes estudios han sugerido que los fármacos para el colesterol como la simvastatina son aptos de reducir la pérdida ósea. También pueden modular la expresión y liberación de los marcadores inflamatorios en el fluido gingival crevicular. (41)

Esos dos estudios realizados sobre ratones permiten creer que la simvastatina podría ser un fármaco de interés en el futuro para el tratamiento de las periodontitis. Obviamente nos hacen falta más estudios científicos con modelos animales y sobre todo con humanos para asegurar más la evidencia científica de su posible uso, pero de momento los resultados son muy prometedores.

B. Cúrcuma natural y cúrcuma modificado

La utilización de cúrcuma es limitada porque tiene una absorción gastrointestinal pobre. Sin embargo, varios estudios mostraron propiedades antibacterianas y antiinflamatorias en varias patologías como el diabetes, tumores o enfermedades inflamatorias crónica. Un estudio de 2018 intento administrar cúrcuma y cúrcuma modificado en 15 ratones con enfermedad periodontal inducida. Solo la cúrcuma modificada ha reducido de manera significativa la perdida ósea y la inflamación. En efecto, encontraron una reducción significativa del nivel de los osteoclastos en los tejidos periodontales de los ratones tratados con la cúrcuma modificada. La cúrcuma ha provocado varios efectos antiinflamatorios muy potentes como se ha observado en varios estudios, y también efectos directos menos potentes sobre la actividad de las MMPs. Dicho esto, su uso aún sigue siendo muy controvertido por falta de estudios científicos en modelos animales y sobre todo en humanos.(42)

C. Oximatrina

El oximatrina es un alcaloide de *Sophora flavescens*, una planta tradicional china. Se ha demostrado dentro de varios estudios que la oximatrina es un agente muy efectivo y seguro para el tratamiento de la hepatitis B crónica. (43)

En 2018, un estudio se ha dedicado en el análisis del efecto de oximatrina sobre la periodontitis de 90 ratones. Dividieron los 90 ratones en 5 grupos: grupo control, grupo modelo, grupo con 10 mg/kg de oximatrina, grupo con 20 mg/kg de oximatrina y grupo con 40 mg/kg de oximatrina. La duración del tratamiento fue de 4 semanas.

A la hora de estudiar los resultados, en comparación con el grupo modelo, el grupo tratado con 40 mg/kg de oximatrina presento una baja significativa de los niveles de MMP-2 y MMP-9. También el nivel de los TIMP-2 aumento de manera significativa. Podemos decir que al nivel de este estudio, la oximatrina permite aliviar la periodontitis inducida en los ratones. Seguramente, esta mejora de estado se debe a los mecanismos de inhibición de la inflamación y a los mecanismos de regulación de MMPs/TIMPs, como lo hemos visto antes muchas veces en nuestro trabajo. (44)

CONCLUSION

Las MMPs son unos mediadores de la destrucción periodontal. De hecho, se han convertido en biomarcadores ideales de la periodontitis, por lo cual pueden facilitar su diagnóstico. Teniendo en cuenta que las MMPs son inhibidos de manera fisiológica y sintética, lo más interesante fue estudiar en qué proporción podemos actuar sobre el equilibrio entre sus inhibición fisiológica y sintética. Como visto antes, la regulación operada por los TIMPs nos resulta insuficiente para impedir el efecto de destrucción ósea de las MMPs.

Dicho esto, el objetivo de este trabajo fue saber si era posible inhibir de manera sintética las MMPs con una acción potente y eficaz, siempre teniendo en cuenta la integridad del paciente a nivel de la salud. A través del estudio de varios artículos científicos, se planteaba que ciertos parámetros clínicos periodontal se mejoraron de manera significativa utilizando inhibidores sintéticos de las MMPs, y especialmente con el uso de la dosis sub-antimicrobiana de la doxiciclina. Efectivamente, como se ha visto en el apartado de la discusión del trabajo, es uno de los únicos inhibidores sintéticos con más evidencia científica y con menos perjuicio para la salud.

Por otra parte, uno de los objetivos de este trabajo fue de saber cuál era la aplicación de los inhibidores sintéticos de las MMPs con los odontólogos de la Universidad Europea y con sus estudiantes especializados en periodoncia. Los resultados sobre la utilización de la dosis baja de 20 mg de la doxiciclina fueron bastante interesantes, siendo un fármaco ayudando en muchos casos la mejora de los parámetros clínicos periodontal.

De esto podemos sacar algunas conclusiones: hoy en día, aún no estas muy bien conocidos los efectos de las MMPs en la enfermedad periodontal por los odontólogos, pero si que existen artículos que nos proporcionan informaciones sobre sus efectos de destrucción

periodontal. También podemos ver que el uso de los inhibidores sintéticos de las MMPs, y mas especialmente de la doxiciclina a dosis sub-antimicrobiana son mal conocidos y poco usados.

Respecto a las perspectivas futuras de los inhibidores de las MMPs, la simvastatina, la cúrcuma y la oximatrina están en estudio y podrían ser utilizados por la próxima generación de científicos.

RESPONSABILIDAD

Para terminar ese trabajo, diríamos que cada día intentamos cuidar a los pacientes de la mejor manera posible en nuestras clínicas y ponemos todos nuestros conocimientos teóricos y habilidades manuales para garantizar tratamientos totalmente seguros. En efecto intentamos tener una responsabilidad a nivel social porque privilegiamos al paciente. Por otra parte, científicos siguen hacer un trabajo enorme para contribuir al avance de la investigación odontológica. Y en este sentido, el tiempo para formalizar un nuevo procedimiento sin riesgos de dañar a los pacientes y también para que sea viable económicamente a la hora de producirlo, es muy largo.

Pero como lo hemos visto, el futuro nos reserva debates sobre nuevas tecnologías que son muy interesantes y seguramente muy prometedores.

BIBLIOGRAFIA

1. Organización Colegial de Odontólogos de España. ¿Qué es la Enfermedad Periodontal? Información Sobre Periodoncia [Internet]. Consejo General de Dentistas. 2018. Available from: <https://www.consejodentistas.es/ciudadanos/informacion-clinica/tratamientos/item/1548-informacion-sobre-periodoncia.html>
 2. Herrera D, Figuero E, Shapira L, Jin L, Sanz M. La Nueva Clasificación de las Enfermedades Periodontales y Periimplantarias. Rev Científica la Soc Española Periodoncia [Internet]. 2018;11:94–110. Available from: http://www.sepa.es/web_update/wp-content/uploads/2018/09/Revista-Periodoncia-Clínica-Nº-11-Definitivo.pdf
 3. Nisand D, Struillo X, Vincent-Bugnas S, Range H, Gosset M. Une nouvelle classification des maladies parodontales. Actual Pharm. 2019;58(589):49–52.
 4. Mattout C. Le rôle de l' inflammation. 2010;23–6.
 5. Vanesa PP, Natalia A, Delmira A, Luis BR. Metaloproteinasas de la matriz extracelular (mmps) en Odontología. Odontoestomatología. 2018;18(28):20–9.
 6. Rathnayake N, Gieselmann D-R, Heikkinen A, Tervahartiala T, Sorsa T. Salivary Diagnostics—Point-of-Care diagnostics of MMP-8 in dentistry and medicine. Diagnostics. 2017;7(1):7.
 7. Ji S, Choi Y. Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: Technically feasible but still a challenge. Front Cell Infect Microbiol. 2015;5(SEP):1–9.
 8. Hernández P, Mäntylä P, Tervahartiala T, Sorsa T, Hernández M. Análisis de MMPs en fluidos orales en el diagnóstico complementario de las enfermedades periodontales. Rev clínica periodoncia, Implantol y Rehabil oral. 2012;5(3):150–3.
 9. Dolly S, Soeroso Y, Sunarto H, Bachtiar BM. Expression of toll-like receptor 4 and matrix
-

- metalloproteinase 8 in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr.* 2019;19(1):1–9.
10. Hernández Ríos M, Sorsa T, Obregón F, Tervahartiala T, Valenzuela MA, Pozo P, et al. Proteolytic roles of matrix metalloproteinase (MMP)-13 during progression of chronic periodontitis: Initial evidence for MMP-13/MMP-9 activation cascade. *J Clin Periodontol.* 2009;36(12):1011–7.
 11. Hernandez M, Valenzuela MA, Lopez-Otin C, Alvarez J, Lopez JM, Vernal R, et al. Matrix Metalloproteinase-13 Is Highly Expressed in Destructive Periodontal Disease Activity. *J Periodontol.* 2006;77(11):1863–70
 12. Verstappen J, Hoff JWV Den. CRITICAL REVIEWS IN ORAL BIOLOGY & MEDICINE Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs): *Crit Rev Oral Biol Med.* 2006;1074–84.
 13. Cristina E, Tay Y, Jon C, Morante H, Rodrigo D, Gibson L, et al. Uso de inhibidores de metalopro- teinasas en la terapia periodontal. 2009;
 14. Boelen G, Boute L, Hoop J, Ezeldeen M, Lambrichts I, Opdenakker G. Matrix metalloproteinases and inhibitors in dentistry. 2019;20:2823–35.
 15. Anumala D. Estimation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase - 1 levels in gingival crevicular fluid in periodontal health , disease and after treatment. 2020;(August).
 16. Teixeira FC, Martinho FC, Cardoso GR, Ferreira S, Nascimento GG. 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. 2016;
 17. Türkoğlu O, Becerik S, Tervahartiala T, Sorsa T, Atilla G, Emingil G. The effect of adjunctive chlorhexidine mouthrinse on GCF MMP-8 and TIMP-1 levels in gingivitis: A randomized
-

- placebo-controlled study. *BMC Oral Health*. 2014;14(1):1–10.
18. Prietto NR, Martins TM, Santinoni C dos S, Pola NM, Ervolino E, Bielemann AM, et al. Treatment of experimental periodontitis with chlorhexidine as adjuvant to scaling and root planing. *Arch Oral Biol*. 2020;110.
 19. La VD, Howell AB, Grenier D. Cranberry proanthocyanidins inhibit MMP production and activity. *J Dent Res*. 2009;88(7):627–32.
 20. Feghali K, Feldman M, La VD, Santos J, Grenier D. Cranberry proanthocyanidins: Natural weapons against periodontal diseases. *J Agric Food Chem*. 2012;60(23):5728–35.
 21. MedlinePLUS. a682063-es @ medlineplus.gov [Internet]. 2017. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682063-es.html>
 22. Górska R, Nędzi-Góra M. The effects of the initial treatment phase and of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and MMP-8, MMP-9, and TIMP-1 levels in the saliva and peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2006;54(6):419–26.
 23. Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Kirilmaz L, Baylas H. The Effect of Adjunctive Low-Dose Doxycycline Therapy on Clinical Parameters and Gingival Crevicular Fluid Matrix Metalloproteinase-8 Levels in Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2004;75(1):106–15.
 24. Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, Etienne D, Walker C, Bradshaw MH. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis: A review. *J Clin Periodontol*. 2004;31(9):697–707.
 25. Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, et al. Treatment With Subantimicrobial Dose Doxycycline Improves the Efficacy of Scaling and Root Planing in Patients With Adult Periodontitis. *J Periodontol*. 2000;71(4):521–32.
-

26. Caton J, Ryan ME. Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD). *Pharmacol Res* [Internet]. 2011;63(2):114–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2010.12.003>
 27. Gapski R, Hasturk H, Van Dyke TE, Oringer RJ, Wang S, Braun TM, et al. Systemic MMP inhibition for periodontal wound repair: Results of a multi-centre randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2009;36(2):149–56.
 28. Beca T, Hernández G, Bascones A. AINEs como tratamiento coadyuvante de la enfermedad periodontal. *Av en Periodoncia e Implantol Oral*. 2007;19(2):101–14.
 29. Salvi G, Lang N. The Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Selective and Non-Selective) on the Treatment of Periodontal Diseases. *Curr Pharm Des*. 2005;11(14):1757–69.
 30. Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol* 2000. 2018;76(1):131–49.
 31. Ardila Medina CM. Antiinflamatorios no esteroides como terapia adjunta al raspado y alisado radicular en periodontitis. *Av en Periodoncia e Implantol Oral*. 2012;24(1):39–46.
 32. Serrano C, Torres N, Valdivieso C, Castaño C, Barrera M, Cabrales A. Antibiotic resistance of periodontal pathogens obtained from frequent antibiotic users. *Acta Odontol Latinoam*. 2009;22(2):99–104.
 33. Falcao Costa C, Moura E Sá A, Faria Almeida R, Bascones A. Antibioterapia en Periodoncia: Situación actual I- Antibióticos Sistémicos. *Av en Periodoncia e Implantol Oral*. 2001;13(1):39–47.
 34. Conocimiento GDE. Grado de conocimiento. 2020;183–9.
 35. Cheek CC, Heymann HO. Dental and oral discolorations associated with minocycline and
-

- other tetracycline analogs. *J Esthet Restor Dent*. 1999;11(1):43–8.
36. Vennila V, Madhu V, Rajesh R, Ealla KKR, Velidandla SR, Santoshi S. Tetracycline-induced discoloration of deciduous teeth: case series. *J Int oral Heal JIOH* [Internet]. 2014;6(3):115–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25083046><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4109251>
37. Llorente CC, Orosa ES, Rodriguez ER, María A, Crucio Á, Fariña Rodríguez J. Osteonecrosis mandibular: Un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos. *Cad Aten Primaria Ano* [Internet]. 2011;18:20–3. Available from: http://www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2014/07/18_1_Para_saber_de.pdf
38. Lezcano FJB, Cagigal BP, Soto AS. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos : prevención y actitud terapéutica Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws : prevention and therapeutic. *Rev Esp Cir ORAL yMaxilofacial*. 2007;5:309–17.
39. Pharmacists AS of H-S. a692030-es @ medlineplus.gov [Internet]. Simvastatina. 2021. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a692030-es.html>
40. Santos BFE, Souza EQM, Brigagão MRPL, Lima DC de, Fernandes LA. Local application of statins in the treatment of experimental periodontal disease in rats. *J Appl Oral Sci*. 2017;25(2):168–76.
41. Mouchrek JCE, Macedo CG, Abdalla HB, Saba AK, Teixeira LN, E SilvaMouchrek AQ, et al. Simvastatin modulates gingival cytokine and MMP production in a rat model of ligature-induced periodontitis. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2017;9:33–8.
42. Curylofo-Zotti FA, Elburki MS, Oliveira PA, Cerri PS, Santos LA, Lee HM, et al. Differential

- effects of natural Curcumin and chemically modified curcumin on inflammation and bone resorption in model of experimental periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2018;91(April):42–50.
43. Lu LG, Zeng M De, Mao YM, Li JQ, Wan M Bin, Li CZ, et al. Oxymatrine therapy for chronic hepatitis B: A randomized double-blind and placebo-controlled multi-center trial. *World J Gastroenterol.* 2003;9(11):2480–3.
44. 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.

ANEXOS

I. Cuestionario



El presente cuestionario de seis preguntas forma parte de un trabajo fin de grado que se incluye en el currículo de los estudiantes de Odontología de último curso en la Universidad Europea de Madrid. El estudio tiene por título **El papel de los inhibidores de las metaloproteinasas en la enfermedad periodontal**, y en él se pretende ampliar los conocimientos que tenemos sobre la enfermedad periodontal, y el papel de enzimas proteolíticas endógenas en su desarrollo. Asimismo, se pretende revisar los últimos avances en su tratamiento.

Los datos recogidos en la presente encuesta serán completamente anónimos y serán tratados con confidencialidad,

Los datos se recogerán y analizarán únicamente con fines de investigación y educativos para la asignatura TFG del grado de odontología de la Universidad Europea.

El presente consentimiento puede revocarse

Acepto participar en la encuesta

Firma

Resumen:

Las metaloproteinasas (MMPs) son enzimas proteolíticas que poseen colágenasa y gelatinasas. Estas enzimas se activan durante la inflamación y la respuesta inmunitaria producida por la llegada de las bacterias del biofilm de la placa dental. Por tanto, las MMPs están consideradas hoy como mediadores de la destrucción periodontal y contribuyen mucho en la progresión de la periodontitis.

Las MMPs están muy reguladas fisiológicamente por inhibidores, como TIMPs,. Se ha contemplado el uso de distintos farmacos terapeuticos cuando la regulacion fisiológica falla o es insuficiente

Dentro de esas alternativas, encontramos entre otros la **clorhexidina**, también la **protantocianidina**, los **bifosfonatos** y últimamente se está planteando el uso de la **Doxiciclina**.

Como parte del trabajo, esta encuesta intenta responder a la siguiente pregunta

¿Cuál es la aplicación actual de los inhibidores sintéticos con odontólogos y estudiantes especialistas en periodoncia bajo la Universidad Europea de Madrid?

Cuestionario anónimo

1. ¿Cuál es su relación laboral con la clínica en la que desempeña su trabajo?

Estudiante especialista en periodoncia Profesional

- ¿Si profesional, usted es especializado en periodoncia o implantología?

Si No

2. ¿Durante su formación clínica como estudiantes o durante su practica profesional, usted ha tratado casos de periodontitis o periodontitis severa?

Si No

3. ¿Sabía usted, antes de leer la introducción del presente cuestionario, cuál era el papel de las metaloproteinasas en la enfermedad periodontal?

Si No

4. La dosis baja (20 mg) de doxiciclina es un inhibidor de MMPs potencialmente eficaz por lo cual podría mejorar el estado periodontal de ciertos pacientes con periodontitis. ¿Usted lo ha utilizado como coadyuvante al tratamiento básico periodontal (R.A.R) o al tratamiento quirúrgico mucogingival?

Si No

¿Si lo ha utilizado, en cuantos pacientes aproximadamente?

< 5 pacientes 5-10 pacientes > 10 pacientes

¿Si lo ha utilizado, en qué proporción usted ha encontrado una reducción de bolsas periodontales en sus pacientes?

< 30 % 30 – 60 % > 60%

¿Si lo ha empleado, en qué proporción usted ha encontrado una reducción de la perdida de inserción sobre sus pacientes?

< 30 % 30 – 60 % > 60 %

5. ¿Si no lo ha empleado, cree que podría ser de interés encontrar una alternativa a la utilización clásica de Amoxicilina + Metronidazol?

Si No

Si su respuesta es negativa ¿se debe a alguna de las siguientes razones?:

La utilización amoxicilina + metronidazol es la que tiene mas evidencia científica

No creo que hay suficientes artículos científicos sobre la utilización de doxiciclina

No me interesa cambiar una posología que funciona

Otra razón:

6. ¿Usted utiliza otro tipo de inhibidor sintético de MMPs en su tratamiento periodontal tipo proantocianidinas, bifosfonatos, antiinflamatorios no esteroideos o otro?

Si No

¿Si ha respondido positivamente, Cual?:.....

Utilizo otro tipo de inhibidor:

Muchas gracias por contribuir al desarrollo de ese estudio, espero que lo haya encontrado interesante.

Si usted quiere proporcionarme más informaciones/explicaciones, discutir de este tema, o conocer las conclusiones del estudio, puede ponerse en contacto conmigo al correo siguiente: ugoclement@ymail.com

Cordialmente

II. Artículos

1. Organización Colegial de Odontólogos de España. ¿Qué es la Enfermedad Periodontal? Información Sobre Periodoncia [Internet]. Consejo General de Dentistas. 2018. Available from: <https://www.consejodentistas.es/ciudadanos/informacion-clinica/tratamientos/item/1548-informacion-sobre-periodoncia.html>

¿Qué es la enfermedad periodontal?

La **periodoncia** es el área de la Odontología que se encarga del estudio, prevención y tratamiento de aquellas patologías que afectan a los tejidos que protegen, rodean y sujetan los dientes: encía, hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento radicular.

Las **lesiones periodontales** se producen por la acumulación de bacterias, que ocasionan alteraciones del periodonto. Si no son tratadas, estas dolencias avanzan progresivamente, pudiendo provocar la caída de los dientes y diversas afecciones en nuestro organismo.

Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal es una patología crónica, que abarca brotes con una sintomatología mínima y puede conducir a la pérdida de soporte de sujeción de los dientes, es decir, a la destrucción de las encías y el hueso que sujeta los dientes.

Una mejor formación odontológica en el ámbito de la prevención, así como una mayor concienciación y educación de la sociedad sobre lo que es la enfermedad periodontal y las medidas básicas de higiene oral se consideran esenciales para **prevenir las patologías periodontales** y frenar el creciente problema que suponen estas enfermedades.

Existen dos **tipos de enfermedades periodontales**.

Gingivitis. Se trata de la fase inicial de la enfermedad periodontal, que se produce por la acumulación de placa bacteriana. La placa está compuesta por bacterias y residuos que se adhieren a los dientes. De no ser eliminada correctamente, se transforma en sarro, que irrita e inflama las encías. Los síntomas más frecuentes son el enrojecimiento de la zona y el sangrado de las encías. La gingivitis es una afección reversible, pero si no es tratada adecuadamente, podría avanzar y convertirse en periodontitis.

Periodontitis. Es una enfermedad periodontal grave e irreversible, que afecta a entre un 15% y un 20% de los adultos de entre 35 y 44 años, según la Organización Mundial de la Salud. Esta patología, a diferencia de la gingivitis, se caracteriza por la pérdida estructural del aparato de inserción. La periodontitis es el motivo principal de la caída dental en los adultos. Este trastorno no es común en los niños, pero su presencia se incrementa durante la adolescencia.

2. Herrera D, Figuero E, Shapira L, Jin L, Sanz M. La Nueva Clasificación de las Enfermedades Periodontales y Periimplantarias. Rev Científica la Soc Española Periodoncia [Internet]. 2018;11:94–110. Available from: http://www.sepa.es/web_update/wp-content/uploads/2018/09/Revista-Periodoncia-Clinica-Nº-11-Definitivo.pdf

LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES Y PERIIMPLANTARIAS.

DAVID HERRERA, ELENA FIGUERO, LIOR SHAPIRA, LIJIAN JIN, MARIANO SANZ.

David Herrera. Grupo de Investigación ETEP (Etiología y Terapia de las Enfermedades Periodontales), Universidad Complutense, Madrid, España.

Elena Figuero. Grupo de Investigación ETEP (Etiología y Terapia de las Enfermedades Periodontales), Universidad Complutense, Madrid, España.

Lior Shapira. Facultad de Odontología Hadassa, Universidad Hebrea, Jerusalén, Israel.

Lijian Jin. Facultad de Odontología, Universidad de Hong Kong, China.

Mariano Sanz. Grupo de Investigación ETEP (Etiología y Terapia de las Enfermedades Periodontales), Universidad Complutense, Madrid, España.

RESUMEN

LA ACADEMIA AMERICANA DE PERIODONCIA (AAP) y la Federación Europea de Periodoncia (EFP) han elaborado un nuevo sistema de clasificación de las patologías y alteraciones periodontales y periimplantarias. Por ello, el objetivo del presente trabajo de revisión es presentar la nueva clasificación, tal y como ha sido interpretada por diversos expertos que han participado en los debates de los diferentes grupos de trabajo: (1) Salud periodontal y patologías/condiciones gingivales, (2) Periodontitis, (3) Trastornos del desarrollo y adquiridos y manifestaciones periodontales de enfermedades sistémicas, y (4) Patologías y condiciones periimplantarias. Entre los cambios más relevantes, hay que recalcar que también se presentan definiciones y que, por primera vez, se clasifican las patologías y alteraciones periimplantarias conjuntamente con las patologías y alteraciones periodontales. Ahora, la periodontitis se caracteriza por medio de dos dimensiones, estadios y grados. En su conjunto, la nueva clasificación puede ofrecerles a los profesionales de la salud oral una forma útil y práctica de realizar futuras investigaciones y mejorar el tratamiento de los pacientes a nivel mundial.

INTRODUCCIÓN

LAS DOS PRINCIPALES ASOCIACIONES CIENTÍFICAS MUNDIALES en periodoncia, la Academia Americana de Periodoncia (AAP) y la Federación Europea de Periodoncia (EFP), se han unido para desarrollar un nuevo sistema de clasificación de las enfermedades y condiciones periodontales (Caton, Armitage, Berglundh y cols. 2018) que se adaptara a los conocimientos científicos actuales e intentara solucionar algunas de las limitaciones y los problemas de aplicación del sistema de clasificación anterior.

Correspondencia a:

David Herrera
davidher@odon.ucm.es

Los autores Figuero, Shapira y Jin contribuyeron por igual a este trabajo.



David Herrera

Elena Figuero

Lior Shapira

Lijian Jin

Mariano Sanz

94

3. Nisand D, Struillo X, Vincent-Bugnas S, Range H, Gosset M. Une nouvelle classification des maladies parodontales. Actual Pharm. 2019;58(589):49–52.

Une nouvelle classification des maladies parodontales

Le pharmacien est régulièrement sollicité, au cours de son exercice officinal, par des patients souffrant d'une parodontite. Il lui faut acquérir les notions permettant de les conseiller au mieux et notamment de les orienter vers un chirurgien-dentiste pour une prise en charge adaptée. Dans ce cadre, connaître la nouvelle classification des maladies parodontales est important.

© 2019 David Mason SAS. Tous droits réservés.

Mots clés - classification ; facteur de risque ; grade ; parodontite ; stade

A new classification of periodontal diseases. Pharmacists are regularly called upon by patients suffering from periodontitis. He must learn the concepts to best advise them and especially, to refer them to a dentist for appropriate care. In this context, it's important to be informed of new classifications in periodontal disease.

© 2019 David Mason SAS. All rights reserved.

Keywords - classification; periodontitis; rank; risk factor; stage

Ces dernières années, les connaissances sur les maladies parodontales ont considérablement progressé par rapport à la classification établie en 1999 [1]. Des experts internationaux, réunis à Chicago, aux États-Unis, sous l'égide de l'Académie américaine de parodontologie et de la Fédération européenne de parodontologie, ont récemment adopté une nouvelle classification des conditions et maladies parodontales et péri-implantaires [2,3]. Celle-ci servira de système de diagnostic pour les prochaines années dans le monde entier et permettra de traiter les patients de façon optimale.

Trois formes de parodontites

Les deux formes chroniques et agressives des parodontites sont regroupées sous le terme unique de parodontites dans la nouvelle classification qui est fondée sur un système de stades et de grades (encadré 1), proche de celui utilisé dans le secteur de l'oncologie [4]. Le stade est basé

Encadré 1. Un système de stades et de grades

Dans le système de stades et de grades utilisé pour la classification des parodontites, il est important de prendre en compte un certain nombre d'éléments tels que la sévérité de l'atteinte, la complexité des lésions et de leur prise en charge, l'étendue, le taux de progression de la maladie, les facteurs de risque et les interrelations avec la santé générale.

sur la sévérité de l'atteinte et la complexité de sa prise en charge. Le grade se réfère à des éléments biologiques tels que le taux de progression et le risque d'une éventuelle évolution de la maladie, mais aussi ses répercussions sur la santé générale.

Trois formes d'atteintes parodontales sont dorénavant identifiées :

- les parodontites nécrosantes ;
- les parodontites comme manifestations directes de maladies systémiques ;
- les parodontites (figure 1).

Diagnostic d'une parodontite

Le pharmacien d'officine n'a pas la possibilité de faire un réel diagnostic de parodontite, puisque celui-ci repose sur la mesure clinique, à l'aide d'une sonde parodontale graduée en millimètres, de différents paramètres tels que la profondeur des poches parodontales (espaces qui se créent entre la dent et la gencive). En revanche, il peut évoquer cette pathologie et orienter son patient vers le praticien compétent. Il doit alors connaître la démarche qui sera celle du chirurgien-dentiste.

Le système de diagnostic et de classification des parodontites répond à trois objectifs :

- l'identification des patients présentant une parodontite ;
- l'identification de la forme spécifique de parodontite ;
- la description du schéma clinique et les différents éléments qui pourraient affecter ou modifier la prise en charge clinique, le pronostic ainsi que les potentielles implications sur la santé orale ou systémique.

David NISAND*
Praticien libéral,
président de la SFPCO

Xavier STRUILLOU**
MCU-PH, membre
du bureau national
de la SFPCO, président élu
de la Fédération européenne
de parodontologie (EFP)

Séverine
VINCENT-BUGNAS*
MCU-PH, membre
du bureau national
de la SFPCO

Hélène RANGE**
MCU-PH, membre
du bureau régional
de la SFPCO Paris

Marjolaine GOSSET**
PU-PH, présidente
scientifique de la SFPCO,
membre du bureau national
de la SFPCO

*Société française de parodontologie implantologie orale (SFPCO), 9 rue Galvès, 44000 Nantes, France

**Université de Nantes, Parodontologie, UMR S 1239 Médecine régénératrice et aquatique, 1 rue Gessais, 44000 Nantes, France

*Université Côte d'Azur, Hôpital Saint-Roch, CHU de Nice, 5 rue Pierre-Divolvy, 06001 Nice cedex 1, France

**Université Paris-Diderot, EA3496 Pathologies, Imagerie et biotechnologies orofaciales, Hôpital Robert-Debré, 5 rue Saint-Jacques, 75013 Paris, France

*Université Paris-Descartes, EA3496 Pathologies, Imagerie et biotechnologies orofaciales, Hôpital Charles-Foix, 7 avenue de la République, 94000 Noy-sur-Seine, France

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
marjolaine.gosset@parisdescartes.fr (M. Gosset).

parodontologie

GEPI

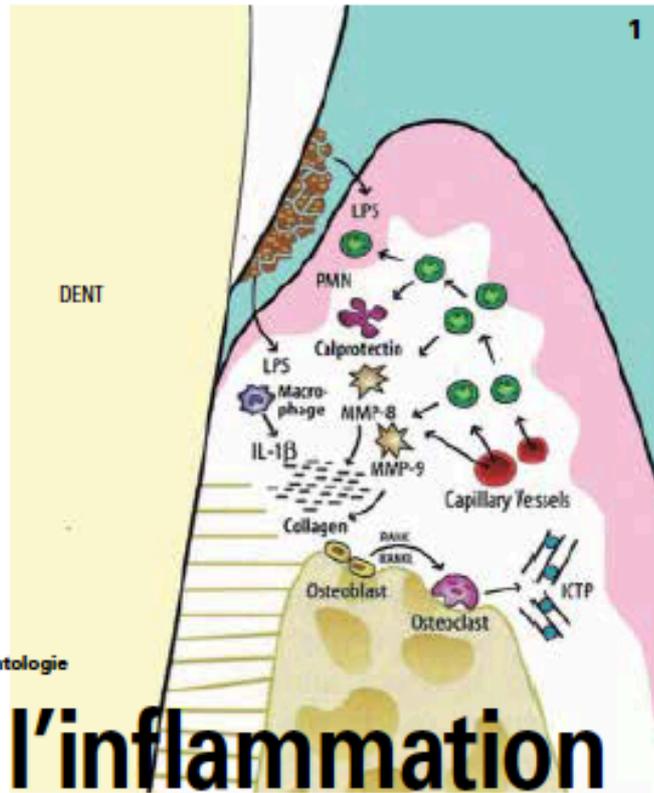
Groupe d'Études en Parodontologie et Implantologie

Le rôle de l'inflammation

Catherine Mattout

Mieux comprendre les réactions de l'hôte afin d'améliorer le diagnostic et le traitement des maladies parodontales: les metalloprotéinases

1. Schéma des biomarqueurs liés à la progression de la maladie parodontale [9]. Les premiers événements sont déclenchés par les LPS des germes gr- du biofilm. Les PMN représentent la première ligne de défense. Les monocytes et les macrophages activés répondent aux endotoxines en libérant des cytokines (TNF α et IL1). Les MMPs sont produits par les fibroblastes et les PMN (IL1 et RANKL) active l'ostéoclastogénèse et la destruction osseuse. Des marqueurs osseux spécifiques comme ICTP sont libérés, acheminés dans les poches et peuvent servir de marqueur de la maladie parodontale.



Au cours d'un premier article publié dans ces colonnes il y a quelques mois [19], nous avons mis l'accent sur l'importance de la réponse inflammatoire déclenchée par l'agression bactérienne qui caractérise les maladies parodontales.

Nous avons développé le rôle des cytokines plus particulièrement l'axe RANKL/RANK/OPG largement impliqué dans la régulation du métabolisme osseux au cours des parodontites.

Nous allons maintenant poursuivre cette exploration des réactions de l'hôte pour traiter des metalloprotéinases, très impliquées dans la destruction des tissus parodontaux.

Les maladies parodontales qui entraînent la destruction des tissus de support des dents sont des maladies infectieuses.

5. Vanesa PP, Natalia A, Delmira A, Luis BR. Metaloproteinasas de la matriz extracelular (mmps) en Odontología. *Odontoestomatología*. 2018;18(28):20–9.

Metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) en Odontología

Metalloproteinases (MMPs) of the extracellular matrix in Dentistry

Pereira Prado Vanesa*, Asquino Natalia **, Apellaniz Delmira***, Bueno Rossy Luis****, Tapia Gabriel ***** , Bologna Molina Ronell*****

Resumen

La mayoría de los tejidos del organismo se encuentran en un constante proceso de renovación, modulado por una vasta cantidad de proteínas que inducen la síntesis y degradación tisular a lo largo del tiempo. Las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) son una familia de 25 endopeptidasas zinc dependientes encargadas de escindir los componentes inmediatos de la matriz extracelular (MEC). Ciertas metaloproteinasas de la matriz extracelular, especialmente MMP-2 y MMP-9, se ven implicadas en el desarrollo del germen dental así como con la proliferación e invasión de los tumores odontogénicos, siendo un factor a considerar sobre la posible agresividad tumoral y la base para el tratamiento de los mismos. A su vez, ambas MMPs actúan en la progresión de las lesiones cariosas así como en progresión de la periodontitis apical de pacientes con necrosis pulpar. Varios patógenos periodontales, promueven la secreción tanto de MMP-2 como MMP-9 favoreciendo la destrucción de los tejidos periodontales, íntimamente relacionadas con el avance de la enfermedad. En pacientes bajo tratamiento ortodóncico se encuentran altos niveles de estas MMPs, tanto en zonas de compresión como de tensión, relacionando los movimientos dentales con la renovación de los tejidos. Esta revisión analiza su expresión y utilidad relacionándolas con diferentes disciplinas en el área de las ciencias odontológicas, enfatizando su potencial como biomarcadores.

Abstract

Most body tissues are found in a constant renovation process, modulated by a large number of proteins that induce tissue synthesis and degradation over time. Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of 25 zinc-dependent endopeptidases in charge of the cleavage of the immediate components of the extracellular matrix. Certain MMPs, especially MMP-2 and MMP-9, are related to the development of dental germ as well as odontogenic tumor invasion and proliferation. They are a significant factor in tumor aggressiveness and possible treatments. Moreover, both MMPs participate in the progression of dental caries and apical periodontitis in patients with necrotic pulp. Several periodontal pathogens promote the secretion of both MMP-2 and MMP-9, increasing the destruction of periodontal tissues, which is closely linked to the progression of the disease. High levels of these MMPs are found in patients undergoing orthodontic treatment, not only in the compression side but also on the tension one. This establishes a connection between tooth movement and tissue renovation. This review analyzes MMPs expression and usefulness in different areas of dental science, emphasizing their potential as biomarkers.

Palabras clave: metaloproteinasas, matriz extracelular, odontología.

Keywords: Matrix metalloproteinases, extracellular matrix, dentistry.

* Ayudante de Clase, Área de Patología Molecular Estomatológica, Maestrando en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Uruguay.

** Ayudante de Clase, Cátedra de Periodoncia, Maestrando PRODNBO, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Uruguay.

*** Maestrando en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Uruguay.

**** Prof. Tit. de la Cátedra de Periodoncia, Director Especialidad en Periodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Uruguay.

***** Prof. Adjunto, Cátedra de Histología, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Uruguay.

***** Prof. Titular Área de Patología Molecular Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad de la República, Uruguay.

Fecha de recibido: 10.12.15 – Fecha de aceptado: 11.08.16

6. Rathnayake N, Gieselmann D-R, Heikkinen A, Tervahartiala T, Sorsa T. Salivary Diagnostics—Point-of-Care diagnostics of MMP-8 in dentistry and medicine. *Diagnostics*. 2017;7(1):7



Review

Salivary Diagnostics—Point-of-Care diagnostics of MMP-8 in dentistry and medicine

Nilminie Rathnayake ^{1,*}, Dirk-Rolf Gieselmann ², Anna Maria Heikkinen ³, Taina Tervahartiala ³ and Timo Sorsa ^{1,3}

¹ Division of Periodontology, Department of Dental Medicine, Karolinska Institutet, 17177 Stockholm, Sweden

² Division of Periodontology, Dentognostics GmbH, 07745 Jena, Germany; gieselmann4@aol.com

³ Department of Oral and Maxillofacial Diseases, University of Helsinki, Helsinki University Central Hospital, 00014 Helsinki, Finland; anna.m.heikkinen@helsinki.fi (A.M.H.); taina.tervahartiala@helsinki.fi (T.T.); timo.sorsa@helsinki.fi (T.S.)

* Correspondence: Nilminie.Rathnayake@ki.se; Tel.: +46-7-43568295

Academic Editors: David Wong and Martin Weber

Received: 26 September 2016; Accepted: 12 January 2017; Published: 20 January 2017

Abstract: Human saliva is an easily accessible biological fluid and contains a variety of disease-related biomarkers, which makes it a potential diagnostic medium. The clinical use of salivary/oral fluid biomarkers to identify oral and systemic conditions requires the development of non-invasive screening and diagnostic technologies, and is among the main goals of oral fluid researchers. The analysis of the disease-specific oral and systemic biomarkers in saliva and oral fluids (i.e., mouth-rinse, gingival crevicular fluid (GCF) and peri-implantitis sulcular fluid (PISF)) is demanding. Several factors influence their expression and release; these factors include the intracellular location, the molecular size and the flow characteristics of the biological fluid. The type of saliva/oral fluid utilized for the diagnostics affects the analysis. High sensitivity together with sophisticated methods and techniques are essential to get a useful outcome. We describe here a recently developed mouth-rinse that is practical, convenient and inexpensive, as well as PISF chair-side/point of care (PoC) lateral-flow active matrix metalloproteinase (aMMP-8) immunoassays to detect, predict and monitor the course and treatment of periodontitis and peri-implantitis.

Keywords: diagnostic test; point-of-care; periodontitis; peri-implantitis; systemic diseases

1. Introduction

Human saliva is an easily accessible biological fluid and contains a variety of disease-related biomarkers, which makes it a potential diagnostic medium. Whole saliva is secreted from three pairs of major salivary glands—the parotid, submandibular and sublingual glands—and numerous minor salivary glands from non-glandular sources, such as gingival crevicular fluid (GCF) [1]. Salivary production per day is 0.5 to 1.5 L in normal conditions, and saliva's components are 98% water and the 2% electrolytes, mucus, antibacterial compounds, and various enzymes. This unique oral fluid has multiple functions, such as rinsing, solubilization of food substances, food and bacterial clearance, lubrication of soft tissues, bolus formation, dilution of detritus, swallowing, speech and facilitation of mastication, all of which are related to its fluid characteristics and specific components. In addition, saliva components contribute to mucosal coating, digestion and antibacterial defence (Figure 1) [2]. Furthermore, inflammatory biomarkers associated with oral and common systemic diseases have been identified in saliva: interleukins-1 β , -6 and -8 (IL-1 β , -6 and -8), tumour necrosis factor- α (TNF- α), matrix metalloproteinases (MMP)-8 and -9, and tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 [3,4].

7. Ji S, Choi Y. Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: Technically feasible but still a challenge. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5(SEP):1–9.



Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: technically feasible but still a challenge

Suk Ji¹ and Youngnim Choi^{2*}

¹ Department of Periodontology, Anam Hospital, Korea University, Seoul, South Korea, ² Department of Oral Microbiology and Immunology, School of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University, Seoul, South Korea

Periodontitis is a chronic inflammation of the periodontium caused by persistent bacterial infection that leads to the breakdown of connective tissue and bone. Because the ability to reconstruct the periodontium is limited after alveolar bone loss, early diagnosis and intervention should be the primary goals of periodontal treatment. However, periodontitis often progresses without noticeable symptoms, and many patients do not seek professional dental care until the periodontal destruction progresses to the point of no return. Furthermore, the current diagnosis of periodontitis depends on time-consuming clinical measurements. Therefore, there is an unmet need for near-patient testing to diagnose periodontitis. Saliva is an optimal biological fluid to serve as a near-patient diagnostic tool for periodontitis. Recent developments in point-of-care (POC) testing indicate that a diagnostic test for periodontitis using saliva is now technically feasible. A number of promising salivary biomarkers associated with periodontitis have been reported. A panel of optimal biomarkers must be carefully selected based on the pathogenesis of periodontitis. The biggest hurdle for the POC diagnosis of periodontitis using saliva may be the process of validation in a large, diverse patient population. Therefore, we propose the organization of an International Consortium for Biomarkers of Periodontitis, which will gather efforts to identify, select, and validate salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis.

Keywords: periodontitis, point-of care testing, saliva, bacteria-derived biomarkers, host-derived biomarkers

Usefulness of Salivary Diagnostics for Periodontitis

Periodontitis is a chronic inflammation of the periodontium caused by persistent bacterial infection that leads to the breakdown of connective tissue and bone (Ji et al., 2014). Due to its chronic nature, periodontitis progresses without causing severe discomfort in the oral cavity, and patients often seek professional care only after the periodontium is considerably destroyed. Thus, there is a need to diagnose periodontitis in its initial stages using an easy, safe, and easily accessible method. Periodontitis is currently diagnosed using radiography and clinical measurements of probing pocket depth (PPD), bleeding on probing (BOP), and clinical attachment level (CAL) (Salvi et al., 2008). However, these traditional clinical measurements are time-consuming and yield limited information because they are indicators of previous periodontal disease rather than present disease activity. Moreover, they are inadequate for predicting susceptible individuals who might be at risk of periodontitis in the future. The best predictor of gingival

OPEN ACCESS

Edited by:

Uki Kahraman Güncü,
University of Turku, Finland

Reviewed by:

Nick Stephen Jakubovics,
Newcastle University, UK
Siam Easa Sahinguz,
Virginia Commonwealth University,
USA

*Correspondence:

Youngnim Choi,
Laboratory of Infection and Immunity,
Department of Oral Microbiology and
Immunology, School of Dentistry,
Seoul National University, 101
Daehak-ro, Jongno-gu,
Seoul 151-744, South Korea
youngnim@snu.ac.kr

Received: 15 June 2015

Accepted: 21 August 2015

Published: 03 September 2015

Citation:

Ji S and Choi Y (2015) Point-of-care
diagnosis of periodontitis using saliva:
technically feasible but still a
challenge.
Front. Cell. Infect. Microbiol. 5:65.
doi: 10.3389/fcimb.2015.00065

8. Hernández P, Mäntylä P, Tervahartiala T, Sorsa T, Hernández M. Análisis de MMPs en fluidos orales en el diagnóstico complementario de las enfermedades periodontales. *Rev clínica periodoncia, Implantol y Rehabil oral*. 2012;5(3):150–3.

Revisión Bibliográfica

Análisis de MMPs en fluidos orales en el diagnóstico complementario de las enfermedades periodontales

Oral-fluid MMP analysis in the complementary diagnosis of periodontal diseases

Hernández P¹, Mäntylä P², Tervahartiala T³, Sorsa T⁴, Hernández M⁵

RESUMEN

La periodontitis constituye la infección bacteriana más prevalente a nivel mundial y representa un factor de riesgo para diversas patologías sistémicas. El estado de inflamación y destrucción periodontal se manifiestan a través de la presencia de biomarcadores en el suero y fluidos orales, tales como el fluido gingival crevicular (FGC), saliva y enjuague oral. Enzimas como las metaloproteinasas de matriz (MMP) y mieloperoxidasa, constituyen biomarcadores potenciales para ensayos moleculares complementarios a la clínica de uso en el sillón dental. A continuación se presenta una revisión de la literatura respecto de la aplicación potencial del análisis de metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) en el diagnóstico complementario de las enfermedades periodontales. Se ha demostrado que los niveles de MMP-9, -13 y particularmente de MMP-8, se asocian con el grado de inflamación periodontal, y pueden diferenciar entre sujetos sanos, con gingivitis, periodontitis y peri-implantitis, mientras que la mejoría de los parámetros clínicos en respuesta al tratamiento periodontal se asocia con la reducción de la activación y niveles de estas enzimas en FGC, como así también en el suero. Se concluye que la determinación, particularmente de MMP-8 en fluidos orales presenta un elevado potencial como complemento de los métodos clínicos tradicionales para identificar a los pacientes con periodontitis o en riesgo de desarrollar la enfermedad, monitorear fases del tratamiento y mejoría de signos periodontales e incluso evaluar el estado de inflamación sistémica. *Rev. Clín. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 5(3); 150-153, 2012.*

Palabras clave: MMPs, diagnóstico molecular, periodontitis, enfermedades cardiovasculares.

ABSTRACT

Periodontal disease is the most common bacterial infection worldwide and it can contribute to enhance the risk for the development of several systemic diseases. The status of periodontal inflammation and destruction can be reflected in biomarker measurement in serum and oral fluids, like gingival crevicular fluid (GCF), saliva and mouth-rinse. Some enzymes, such as matrix metalloproteinases (MMPs) and myeloperoxidase are potential candidates for chair-side point-of-care oral fluid assays. This review is focused on the utility of matrix metalloproteinase (MMP) analysis in oral fluid as a complementary diagnostic method to chronic periodontitis. Levels of MMP-9,-13 and specially of MMP-8, reflect oral inflammatory status and discriminate among healthy, gingivitis, periodontitis and periimplantitis individuals, whereas MMP levels and activation in GCF and serum are in line with the improvement of clinical parameters in response to periodontal treatment. As a conclusion, MMP-8 assessment in GCF could represent a helpful adjunctive method to traditional diagnostics to identify periodontitis or patients at risk to develop the disease, monitor treatment phases, improvement of periodontal signs and even screen the systemic inflammation status. *Rev. Clín. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 5(3); 150-153, 2012.*

Key words: MMPs, chair-side point-of-care diagnosis, periodontitis, cardiovascular diseases.

Los fluidos orales (fluido gingival crevicular (FGC), saliva, muestras de enjuagues orales y fluido sulcular peri-implantario (FSPi)) contienen mediadores moleculares llamados frecuentemente biomarcadores, los cuales son capaces de reflejar variadas condiciones fisiológicas y patológicas. Los cambios cualitativos y cuantitativos en estos biomarcadores a nivel de fluidos orales pueden reflejar el estado de salud periodontal y han demostrado ser de potencial utilidad para el diagnóstico y tratamiento de distintos desórdenes orales y sistémicos, tales como enfermedades periodontales y cardiovasculares, respectivamente¹. Entre estos, las metaloproteinasas (MMPs) de matriz extracelular de la familia de las colagenasas, particularmente MMP-8 y MMP-13, son enzimas proteolíticas que degradan los colágenos

fibrilares, componentes centrales de la matriz extracelular periodontal². A continuación se presenta una revisión de la literatura de los últimos 10 años respecto de la aplicación potencial del análisis de metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) en el diagnóstico complementario de las enfermedades periodontales.

La periodontitis resulta de la interacción entre bacterias periodontopatógenas organizadas en la biopelícula subgingival y la respuesta inmune e inflamatoria del hospedero, y constituye la infección bacteriana más prevalente a nivel mundial. Algunos estudios revelan que 10-15% de los adultos a nivel mundial tienen periodontitis avanzada. La enfermedad periodontal puede contribuir a una disfunción severa de la salud oral, así como a un aumento de la susceptibilidad frente a otras

1. Instructor. Departamento de Odontología Conservadora, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Chile.

2. Prof. Asociado. Departamento de Enfermedades Orales y Maxilofaciales, Hospital Central Helsinki, Finlandia.

3. Prof. Asociado. Departamento de Enfermedades Orales y Maxilofaciales, Hospital Central Helsinki, Finlandia. Instituto de Odontología, Universidad de Helsinki, Helsinki, Finlandia.

4. Prof. Titular. Departamento de Enfermedades Orales y Maxilofaciales, Hospital Central Helsinki, Finlandia. Instituto de Odontología, Universidad de Helsinki, Helsinki, Finlandia.

5. Prof. Asistente. Departamento de Patología, Facultad de Odontología, Universidad de Chile. Laboratorio de Biología Periodontal, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Chile.

Correspondencia autor: Marcela Hernández Ríos. mhernandezrios@gmail.com. Financiamiento: Proyecto FIOUCH 09-10, FONDECYT 1090481 y 1120138 (MH), Fondos de la Academia de Finlandia y Hospital Central Universitario de Helsinki (TS). Trabajo recibido el 03/04/2012. Aprobado para su publicación el 21/10/2012.

9. Dolly S, Soeroso Y, Sunarto H, Bachtiar BM. Expression of toll-like receptor 4 and matrix metalloproteinase 8 in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2019;19(1):1–9.



Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada 2019; 19:e5281
DOI: <http://doi.org/10.4034/PBOCI.2019.191.143>
ISSN 1519-0501



ORIGINAL ARTICLE

Expression of Toll-Like Receptor 4 and Matrix Metalloproteinase 8 in Gingival Crevicular Fluid in Patients with Periodontitis

Spany Dolly¹, Yuniarti Socroso², Hari Sunarto³, Boy Muchlis Bachtiar⁴

¹Periodontology Residency Program, Faculty of Dentistry, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia 0000-0008-8065-1595
²Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia 0000-0008-4660-8045
³Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia 0000-0008-8214-9144
⁴Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia 0000-0008-4027-779X

Author to whom correspondence should be addressed: Yuniarti Socroso, Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, University of Indonesia, Jl. Salemba Raya IV, RW.5, Kenari, Kec. Senen, Jakarta 10180, Indonesia. Phone: +62 216911502. E-mail: yuniarti_25@yahoo.co.id

Academic Editors: Alessandro Leite Cavalcanti and Wilton Wilncy Nascimento Padilha

Received: 11 April 2018 / Accepted: 14 September 2018 / Published: 01 October 2018

Abstract

Objective: To determine the expression of TLR \dagger and MMP8 in gingival crevicular fluid [G-CF] in patients with periodontitis. **Material and Methods:** Clinical samples were collected from 28 gingival crevicular fluid of periodontal disease subjects (n = 14) and healthy periodontal subjects (n=8). Measurement of Clinical parameters of probing pocket depth (PPD), bleeding on probing (BOP), and clinical attachment loss (CAL) were included as diagnostic criteria. Pocket Depth (PD) and CAL were defined as present if the PPD was ≥ 4 mm and the CAL ≥ 1 mm. Expression of TLR \dagger and MMP8 in the gingival crevicular fluid of deep pockets (PD ≥ 6 mm), shallow pockets (PD 4-5 mm) and healthy periodontal sulcus (0-3 mm) were evaluated by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). Statistical analysis to compare the pocket was using Independent t-test and Mann-Whitney test. Correlation between mRNA expression and clinical parameters was analysed using Spearman's correlation test. **Results:** Expression of TLR \dagger was higher in shallow pockets compared to the control group, but the difference was not statistically significant (p>0.05). The expression of MMP8 was higher in shallow pockets compared to the control group, but the difference was not statistically significant (p>0.05) either. There is no significant correlation between TLR \dagger and MMP8 with clinical periodontal parameters. **Conclusion:** TLR \dagger and MMP8 mRNA expression levels should not be used as a clinical biomarker in periodontitis diagnostic tools.

Keywords: Toll-Like Receptor 4; Matrix Metalloproteinase 8; Periodontitis; RNA, Messenger.

10. Hernández Ríos M, Sorsa T, Obregón F, Tervahartiala T, Valenzuela MA, Pozo P, et al. Proteolytic roles of matrix metalloproteinase (MMP)-13 during progression of chronic periodontitis: Initial evidence for MMP-13/MMP-9 activation cascade. *J Clin Periodontol*. 2009;36(12):1011–7.

J Clin Periodontol 2009; 36: 1011–1017 doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01488.x

Journal of
Clinical
Periodontology

Proteolytic roles of matrix metalloproteinase (MMP)-13 during progression of chronic periodontitis: initial evidence for MMP-13/MMP-9 activation cascade

Hernández Ríos M, Sorsa T, Obregón F, Tervahartiala T, Valenzuela MA, Pozo P, Dutzan N, Lesaffre E, Molas M, Gamonal J. Proteolytic roles of matrix metalloproteinases (MMP)-13 during progression of chronic periodontitis: initial evidence for MMP-13/MMP-9 activation cascade. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 1011–1017. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01488.x.

Abstract

Aim: Matrix metalloproteinases (MMP)-13 can initiate bone resorption and activate proMMP-9 *in vivo*, and both these MMPs have been widely implicated in tissue destruction associated with chronic periodontitis. We studied whether MMP-13 activity and TIMP-1 levels in gingival crevicular fluid (GCF) associated with progression of chronic periodontitis assessed clinically and by measuring carboxy-terminal telopeptide of collagen I (ICTP) levels. We additionally addressed whether MMP-13 could potentiate gelatinase activation in diseased gingival tissue.

Materials and Methods: In this prospective study, GCF samples from subjects undergoing clinical progression of chronic periodontitis and healthy controls were screened for ICTP levels, MMP-13 activity and TIMP-1. Diseased gingival explants were cultured, treated or not with MMP-13 with or without adding CL-82198, a synthetic MMP-13 selective inhibitor, and assayed by gelatin zymography and densitometric analysis.

Results: Active sites demonstrated increased ICTP levels and MMP-13 activity ($p < 0.05$) in progression subjects. The MMP-9 activation rate was elevated in MMP-13-treated explants ($p < 0.05$) and MMP-13 inhibitor prevented MMP-9 activation.

Conclusions: MMP-13 could be implicated in the degradation of soft and hard supporting tissues and proMMP-9 activation during progression of chronic periodontitis. MMP-13 and -9 can potentially form an activation cascade overcoming the protective TIMP-1 shield, which may become useful for diagnostic aims and a target for drug development.

Marcela Hernández Ríos^{1,2},
Timo Sorsa², Fabián Obregón¹,
Taina Tervahartiala³,
María Antonieta Valenzuela⁴,
Patricia Pozo⁵, Nicolás Dutzan¹,
Emmanuel Lesaffre^{6,7}, Marek Molas⁸
and Jorge Gamonal¹

¹Periodontal Biology Laboratory, Faculty of Dentistry, University of Chile, Santiago, Chile; ²Pathology Department, Faculty of Dentistry, University of Chile, Santiago, Chile; ³Department of Oral and Maxillofacial Diseases, Helsinki University Central Hospital, Institute of Dentistry, University of Helsinki, Helsinki, Finland; ⁴Biochemistry and Molecular Biology Department, Faculty of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, University of Chile, Santiago, Chile; ⁵Faculty of Sciences, Northern Catholic University, Antofagasta, Chile; ⁶Department of Biostatistics, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; ⁷Biostatistical Centre, Catholic University of Louvain, Louvain, Belgium

Key words: chronic periodontitis progression; ICTP; MMP-9; MMP-13

Accepted for publication 30 August 2009

Conflict of interest and source of funding statement

The authors declare no conflicts of interests. This study was supported by project grant D00605-2 Vice-rectory of Investigation and Development, University of Chile and Scientific and Technologic Investigation Resource (FONDECYT) No. 1050518, Chile. Marcela Hernández's research in Biomedicine Helsinki, Finland, was supported by grants from the Academy of Finland and Research Foundation of Helsinki University Central Hospital.

Although chronic periodontitis is an infectious disease initiated by the subgingival microflora, the mediators of connective tissue breakdown are primarily generated by the host's response to the microorganisms (Golub et al. 1997). Destruction of supporting soft and hard tissue including alveolar bone loss is regarded to occur as cycles of acute activity episodes that alternate with prolonged periods of quiescence (Goodson et al. 1984). Collagenases and gelati-

nases, belonging to the matrix metalloproteinases (MMP) family, eventually play a significant role by means of directly degrading soft tissue and bone collagen (Hill et al. 1994, 1996; Golub et al. 1997). This can be monitored by measuring carboxy-terminal telopeptide of collagen I (ICTP) levels in gingival crevicular fluid (GCF) (Golub et al. 1997). Additionally, increasing interest has recently been focused on proteolytic processing of bioactive non-matrix

11. Hernandez M, Valenzuela MA, Lopez-Otin C, Alvarez J, Lopez JM, Vernal R, et al. Matrix Metalloproteinase-13 Is Highly Expressed in Destructive Periodontal Disease Activity. *J Periodontol*. 2006;77(11):1863–70.

Matrix Metalloproteinase-13 Is Highly Expressed in Destructive Periodontal Disease Activity

Marcela Hernandez,* Maria Antonieta Valenzuela,[†] Carlos Lopez-Otin,[‡] Jesús Alvarez,[‡] Jose Manuel Lopez,[‡] Rolando Vernal,* and Jorge Gamonal*

Background: Matrix metalloproteinases (MMPs) participate in extracellular matrix degradation in physiological and pathological conditions. The available evidence suggests that MMP-13 plays a significant role in both the initiation and progress of bone resorption. The aim of our study was to identify the presence of MMP-13 in adult patients with untreated chronic periodontitis. We also determined the activity of MMP-13 present in lesions undergoing episodic attachment loss in gingival crevicular fluid (GCF) samples.

Methods: After monitoring at 2 and 4 months, 21 patients showed destructive periodontitis (periodontally affected sites presenting at least two sites with ≥ 2 mm clinical attachment loss), and GCF samples were collected both from active and inactive sites (21 GCF samples, each). GCF was collected during a 30-second interval using a paper strip, and an immunofluorescence assay was performed to determine the basal activity of MMP-13 and the relationship between 4-aminophenylmercuric acetate (APMA)-activated total MMP-13 and basal MMP-13 activity. Gingival tissues from five patients were fixed in formalin and MMP-13 expression was demonstrated using immunohistochemistry and *in situ* hybridization. MMP-13 molecular forms were examined by Western immunoblotting with monoclonal antibodies.

Results: MMP-13 was found in 100% of GCF samples from patients with chronic periodontitis. Active sites, associated with tissue destruction, had significantly higher proportions of active MMP-13 and MMP-13 activity levels than their inactive counterparts (1.49 versus 1.17 ng fluorescent product, respectively; $P < 0.05$). Western blot, immunohistochemical staining, and *in situ* hybridization confirmed the presence of MMP-13 in periodontal disease, with observable differences between periodontitis and healthy subjects. MMP-13 immunoreactivities were seen mainly as 55 and 48 kDa, corresponding to partially and fully activated forms, respectively, and a smaller proportion of 60-kDa proenzyme form.

Conclusion: MMP-13 activity in GCF samples was significantly increased in active sites from progressive periodontal disease, supporting its role in the alveolar bone loss developed in this disease. *J Periodontol* 2006;77:1863-1870.

KEY WORDS

Collagenase-3; gingival crevicular fluid; matrix metalloproteinase-13; periodontal disease; periodontitis.

Chronic periodontitis is an inflammatory disease of the supporting tissues of the teeth caused by groups of specific microorganisms, resulting in progressive destruction of the periodontal ligament and alveolar bone with pocket formation, recession, or both.¹ Destruction of the osseous support of the dentition is a hallmark of chronic periodontitis.² The tissue destruction appears to result from a complex interaction between these bacteria and the host's immune and inflammatory responses. Proteolytic activities from these bacteria, including collagenase, may participate in collagen degradation.³ Activation and overexpression of host matrix metalloproteinases (MMPs) caused by periodontal pathogens like *Actinobacillus gingivalis* and *Porphyromonas gingivalis* and by inflammatory cytokines have been reported.⁴⁻⁶ Interstitial collagenase activities in gingival tissue extracts and gingival crevicular fluid (GCF) from periodontitis sites are pathologically elevated compared to the periodontally healthy gingival tissue and GCF.⁹⁻¹³

MMPs are a family of proteolytic enzymes involved in the

* Periodontal Biology Laboratory, Dentistry School, University of Chile, Santiago, Chile.

[†] Chemical and Pharmaceutical Sciences School, University of Chile.

[‡] Biochemistry and Molecular Biology Department, Oncology University Institute, University of Oviedo, Oviedo, Spain.

CRITICAL REVIEWS IN ORAL BIOLOGY & MEDICINE

Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs): Their Biological Functions and Involvement in Oral Disease

J. Verstappen and J.W. Von den Hoff*

Department of Orthodontics and Oral Biology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands; *corresponding author, h.vondenhoff@dent.umcn.nl

J Dent Res 85[12]:1074-1084, 2006

ABSTRACT

Several families of enzymes are responsible for the degradation of extracellular matrix (ECM) proteins during the remodeling of tissues. An important family of such enzymes is that of the matrix metalloproteinases (MMPs). To control MMP-mediated ECM breakdown, tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) are able to inhibit MMP activity. A disturbed balance of MMPs and TIMPs is found in various pathologic conditions, such as cancer, rheumatoid arthritis, and periodontitis. The role of MMPs in pathology has been extensively described in the literature. The main focus of this review lies in the biological functions of TIMPs and their occurrence in disease, especially in the head and neck area. Their biological functions and their role in diseases like oral cancers and periodontitis, and in the development of cleft palate, will be discussed. Finally, the diagnostic and therapeutic opportunities of TIMPs will be evaluated.

KEY WORDS: tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP, matrix metalloproteinase, MMP, biological functions, oral disease, extracellular matrix.

INTRODUCTION

Proteins in the extracellular matrix (ECM) such as collagen are responsible for the coherence of connective tissues. Tissue remodeling during embryonic development, growth, or disease processes requires the degradation of these proteins to allow for changes in shape, cell migration, or tissue resorption. Matrix metalloproteinases are known to play an important role in these processes. However, other enzymes such as cathepsins, the plasminogen activator/plasmin system, and neutrophil elastase have recently gained more attention as ECM-degrading proteins (Uitto *et al.*, 2003; Skrzydlewska *et al.*, 2005). Matrix metalloproteinases (MMPs) are able to degrade most proteins of the ECM. MMPs are counteracted by the tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs), which inhibit MMP activity and thereby restrict ECM breakdown. The balance between MMPs and TIMPs plays an important role in maintaining the integrity of healthy tissues. A disturbed balance of MMPs and TIMPs is found in various pathologic conditions, including rheumatoid arthritis, cancer, and periodontitis (Gomez *et al.*, 1997; Lambert *et al.*, 2004). In rheumatoid arthritis and malignant tumors, the imbalance is generally in favor of MMPs, and leads to cartilage destruction, or is associated with metastasis. Abundant information is available on the role of MMPs in health and disease, but information on TIMPs is limited, especially with respect to their role in oral diseases.

The first TIMP was described in 1975 as a protein, in culture medium of human fibroblasts and in human serum, which was able to inhibit collagenase activity (Bauer *et al.*, 1975; Woolley *et al.*, 1975). The molecular weight of this protein was later shown to be 28.5 kDa (Stricklin and Welgus, 1983). Since then, 3 new TIMPs have been discovered in different species, and have been designated TIMP-2, -3, and -4, respectively (Blenis and Hawkes, 1983; Heron *et al.*, 1986; Staskus *et al.*, 1991; Pavloff *et al.*, 1992; Greene *et al.*, 1996). The molecular weights of TIMP proteins vary between species.

All 4 currently known TIMPs are very well-conserved, since they have been identified in humans, other vertebrates, insects, and even in *Caenorhabditis elegans*, a nematode worm that is commonly used as a model organism for genetic and cell biological research (Pohar *et al.*, 1999; Brew *et al.*, 2000; Lambert *et al.*, 2004).

The main goal of this review is to discuss the biological functions of TIMPs. First, the occurrence and biological functions of TIMPs in the human body will be discussed. Next, their role in pathology will be reviewed, with emphasis on oral cancer, periodontitis, and cleft palate. Finally, the diagnostic and therapeutic opportunities of TIMPs will be evaluated.

TIMP EXPRESSION

The genes that encode human TIMP-1 to -4 are mapped to the X-chromosome Xp11.3 - Xp11.23, chromosome 17q25, chromosome 22q12.1-q13.2, and chromosome 3p25, respectively (Willard *et al.*, 1989; De Clerck *et al.*, 1992; Apte *et al.*, 1994; Olson *et al.*, 1998).

Received November 15, 2005; Accepted March 15, 2006

13. Cristina E, Tay Y, Jon C, Morante H, Rodrigo D, Gibson L, et al. Uso de inhibidores de metaloproteinasas en la terapia periodontal. 2009;

Eliana Cristina Fosquelora¹
Lidia Yilong Tay Chu Jon¹
Daniel Rodrigo Herrera
Morante¹
Gibson L. Pillati²
Fabio André dos Santos³

¹Unidad de Programación de Programas de Grado y de Pós-graduação, Área de Odontologia e de Ciências Integradas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade Estadual de Ponta Grossa - PR - Brasil.

Correspondencia

Gibson L. Pillati
 Av. Carlos Cavalcanti 474, Bloco III, Sala 614,
 Curitiba, CEP 81275-910,
 Ponta Grossa - Paraná, Brasil
 Teléfono: (41) 3224-2744
 e-mail: gipillati@uepg.br

Recibido : 17 de febrero de 2011

Aceptado : 26 de junio de 2011

Introducción

La investigación biomédica moderna ha generado gran cantidad de evidencia científica que ha logrado impregnar los actuales modelos del tratamiento de las enfermedades periodontales. Esto ha servido para mejorar procesos de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal, donde el clínico cuenta cada vez con más recursos diagnósticos y terapéuticos, que le permite entender la progresión y la fisiopatología de la enfermedad.

La enfermedad periodontal es una alteración inflamatoria ocasionada y mantenida por el biofilm dental, que resulta en destrucción de los tejidos

Artículo de Revisión

Uso de inhibidores de metaloproteinasas en la terapia periodontal

Fosquelora EC, Tay LY, Herrera DR, Pillati GL, Santos FA. Uso de inhibidores de metaloproteinasas en la terapia periodontal. Rev Estomatol Hereditaria. 2009; 19(2):111-117.

RESUMEN

Las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) son una familia de enzimas proteolíticas metalodependientes que promueven la degradación de los componentes de la matriz extracelular, siendo una de las principales responsables por la degradación de colágeno durante la destrucción de los tejidos periodontales. El desequilibrio entre la degradación y la producción de colágeno debido a los altos niveles de MMPs en los tejidos periodontales inflamados, promueve la pérdida de inserción periodontal. Las enzimas liberadas degradan el colágeno que forma la base estructural del periodonto, promoviendo así la destrucción tisular. La actividad de las MMPs en el sustrato de la matriz extracelular es regulada por la transcripción y activación de las proenzimas inactivas, la interacción con componentes específicos de la matriz extracelular y principalmente por los inhibidores tisulares endógenos de metaloproteinasas (TIMPs). En la terapia periodontal han sido administradas dosis subantimicrobianas de doxiciclina como coadyuvante al raspaje y alisado radicular, debido a sus propiedades de inhibición en la actividad de las MMPs. En este estudio, fueron revisados aspectos importantes de las MMPs, discutiéndose el papel de los TIMPs y de los inhibidores sintéticos de metaloproteinasas, el uso de dosis subantimicrobianas de doxiciclina, así como de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en la terapia periodontal. Ya que las MMPs participan activamente del proceso destructivo de la enfermedad periodontal, es importante el uso de inhibidores sintéticos de estas enzimas en la terapia periodontal con la finalidad de minimizar la destrucción del periodonto.

Use of metalloproteinases inhibitors in periodontal therapy

ABSTRACT

Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of proteolytic enzymes that promote degradation of extracellular matrix components, one of the main responsible for the degradation of collagen during the destruction of periodontal tissues. A disturbed balance between degradation and production of collagen, due to high levels of MMPs in periodontal tissues, promotes periodontal attachment loss. Released enzymes degrade collagen that forms the structural basis of the periodontium, thereby promoting tissue destruction. The activity of MMPs in the substrate of the extracellular matrix is regulated by the transcription and activation of inactive pro-enzymes, interaction with specific components of the extracellular matrix and especially by endogenous tissue inhibitors of MMPs (TIMPs). In periodontal therapy have been administered low-dose doxycycline (LDD) therapy as an adjunct to scaling and root planning, because for the properties of inhibiting the activity of MMPs. In this study, important aspects of the MMPs were reviewed, discussing the role of TIMPs and synthetic inhibitors of metalloproteinases, the use of LDD, as well as non-steroidal anti-inflammatory drugs in periodontal therapy. Since the MMPs are actively involved in the destructive process of periodontal disease, it is important the use of synthetic inhibitors of these enzymes in periodontal therapy with the aim of minimizing the destruction of the periodontium.

Key words: MATRIX METALLOPROTEINASES / PERIODONTITIS / DOXYCYCLINE.

periodontales por la degradación del colágeno, llevando a la pérdida de inserción del tejido conjuntivo y reabsorción ósea (1-3). La patogénesis de la destrucción de los tejidos periodontales es una consecuencia de la interacción entre el parásito y el huésped, que frente a la agresión microbiana inicia una respuesta celular y humoral.

Las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) son las principales responsables por la degradación de colágeno durante la destrucción de los tejidos periodontales (4). El desequilibrio entre la degradación y producción de colágeno, debido a los altos niveles de MMPs en los tejidos periodontales inflamados, promueve

la pérdida de inserción periodontal. Las enzimas liberadas degradan el colágeno, que forma la base estructural del periodonto, promoviendo así la desestructuración tisular (5-8).

Viendo que las MMPs participan activamente del proceso destructivo en la enfermedad periodontal (4,9-12) e individuos con esta enfermedad presentan niveles significativamente mayores de MMPs que individuos saludables (4), está siendo investigado el uso de inhibidores sintéticos de esas enzimas en la terapia periodontal, con la finalidad de minimizar la destrucción del periodonto. De esta forma, la presente revisión de literatura, tiene

14. Boelen G, Boute L, Hoop J, Ezeldeen M, Lambrechts I, Opdenakker G. Matrix metalloproteinases and inhibitors in dentistry. 2019;20:2823–35.

REVIEW



Matrix metalloproteinases and inhibitors in dentistry

Gerd-Jan Boelen¹ · Lucas Boute¹ · Jolij d'Hoop¹ · Mostafa Ezeldeen^{1,2} · Ivo Lambrechts² · Ghislain Opdenakker^{1,4}

Received: 14 August 2018 / Accepted: 24 April 2019 / Published online: 15 May 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Objectives Matrix metalloproteinase (MMP) expression has been associated with tissue development, invasive cancer cell behavior, and inflammation. The associations of increased expression of MMPs with diseases have led to intensive research activities to develop MMP inhibitors. Here, the questions are addressed which associations between increased levels of any MMP with dental diseases may be cause or consequence, whether MMP levels may be of diagnostic value and whether and which MMP inhibitors need further investigations for use in dental diseases.

Methods To study the role of MMPs and to discriminate between cause or consequence, the literature about measurements of MMPs and about the use of inhibitory drugs and genetic knockout animal models in dentistry was compared.

Results The only FDA-approved treatment with MMP inhibitors is tetracyclines for periodontitis, whereas a diagnostic test for activated MMP-8 in oral fluids is valued in practical periodontology. The MMP literature in dentistry is artificially skewed to the gelatinases MMP-2 and MMP-9 and to enamel lysis, alias MMP-20. The basis for this observation is, respectively, the widely used and sensitive technique of gelatin zymography and enamel proteins as substrates of MMP-20. Studies on additional MMPs are gaining interest in dentistry and MMP inhibitors may provide new applications. In addition, drugs with proven effects for the treatment of dental diseases may be found to act through MMP inhibition.

Conclusion and relevance In conclusion, research on MMPs and inhibitors may provide practical applications beyond diagnosis and treatment of periodontitis and will be, directly or indirectly, beneficial for patients with dental or periodontal diseases.

Keywords Periodontitis · Matrix metalloproteinase · Inhibitor

Introduction: nomenclature, functions, and regulation

Matrix metalloproteinases (MMPs) have been discovered as a family of enzymes with the function of degrading the extracellular matrix (ECM). Originally, these enzymes were given functional names, such as collagenases (MMP-1, MMP-8, MMP-13) cleaving collagen, gelatinases (MMP-2, MMP-9) degrading

denatured collagens or gelatin, stromelysins or proteoglycanases (MMP-3, MMP-10, MMP-11) with actions against proteoglycans, and matrilysin as an ECM-dissolving member. This type of classification into six groups is straightforward and appears therefore as the first column in Table 1. The MMP nomenclature and numberings have been defined later [1] and were an attempt to provide historical context. The first discovered molecule, cleaving collagen and playing a role in the morphogenesis of tadpoles [2], was renamed MMP-1; the second enzyme, acting on gelatin, was coined MMP-2 [3]; and stromelysin, cleaving the protein part of proteoglycans, was named MMP-3 [4]. Starting with MMP-4, these logics of discovery history were lost with the result that MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-18, and MMP-22 do not exist in humans (second column in Table 1). With the discovery of additional members of the MMP family, specific enzymes were given functional names, such as stromelysin-3 for MMP-11, metalloelastase for MMP-12, and enamelysin for MMP-20 (third column in Table 1). The mentioned enzymes are all secreted into the pericellular milieu. At some point, it was discovered that some MMPs are attached to cell membranes and these were named membrane-type MMPs (MT-MMPs). The

Ghislain Opdenakker
ghislain.opdenakker@rega.kuleuven.be

¹ Department of Oral Health Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium

² OMFS-IMPATH Research Group, Faculty of Medicine, Department of Maxillofacial Pathology, Oral and Maxillofacial Surgery, KU Leuven, Leuven, Belgium

³ Biomedical Research Institute, Hasselt University, Diepenbeek, Belgium

⁴ Department of Microbiology and Immunology, Rega Institute for Medical Research, University of Leuven, KU Leuven, Herestraat 49, Box 1044, 3000 Leuven, Belgium

15. Anumala D. Estimation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase - 1 levels in gingival crevicular fluid in periodontal health , disease and after treatment. 2020;(August).

Original Article

Estimation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 levels in gingival crevicular fluid in periodontal health, disease and after treatment

Nagireddy Ravindra Reddy, Anumala Deepa, Dandu Subramanyam Madhu Babu,¹ Nelapati Sarath Chandra, Chowdawaram Venkat Subba Reddy, Avula Kishore Kumar

Departments of
Periodontics, CKS Teja
Institute of Dental
Sciences, Tirupati,
¹Government Dental
College, RIMS, Kadapa,
Andhra Pradesh, India

Access this article online

Website:
www.japsonline.com

DOI:
10.4103/0972-124X.134588

Quick Response Code:



Address for
correspondence:
Dr. Nagireddy Ravindra
Reddy,
Department of
Periodontics, CKS
Teja Institute of Dental
Sciences, Tirupati,
Andhra Pradesh, India.
E-mail: ckaperiojap@gmail.com

Submission: 28-12-2012
Accepted: 25-11-2013

Abstract:

Background: Initial research has shown a negative correlation between the severity of periodontal disease and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs) concentrations in gingival crevicular fluid (GCF). However, there are no enough reports to correlate the TIMP-1 concentrations in GCF in periodontal health, disease and after treatment. Hence, the present study aim is to estimate the levels of TIMP-1 in GCF in periodontal health, disease and to evaluate the effect of periodontal therapy on TIMP-1 concentrations in GCF. **Materials and Methods:** Periodontal examination and collection of GCF by extra-crevicular method was performed in 25 subjects selected randomly and categorized into three groups. Group I (Healthy, n=10), Group II (chronic periodontitis (CP), n=15) and Group III (After treatment group, n=15). Scaling and root planning was performed and GCF was collected after 8 weeks of treatment. TIMP-1 levels were estimated in GCF samples by using enzyme linked immunosorbent assay. **Results:** TIMPs-1 was detected in all samples. Highest mean TIMP-1 concentrations in GCF were obtained for Group I, whereas the lowest concentrations were seen in Group II. This suggests that TIMP-1 levels in GCF decreases proportionally with the progression of periodontal disease and increases after treatment. **Conclusion:** There is a substantial decrease in the concentrations of TIMP-1 in CP patients than in healthy and after treatment individuals. Since TIMP-1 levels in GCF are negatively correlated with periodontal disease, TIMP-1 may be considered as a biomarker in periodontal disease progression. However, controlled, longitudinal studies are needed to confirm this possibility.

Key words:

Gingival crevicular fluid, periodontal disease, scaling and root planning, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1

INTRODUCTION

Chronic periodontitis (CP) is a disease characterized by an intense inflammatory infiltrate associated with irreversible loss of alveolar bone and/or connective tissue attachment in the periodontium which ultimately results in loss of teeth. This tissue breakdown is thought to be the result of activation of host cells by inflammatory mediators such as arachidonic acid metabolites, cytokines and enzymes. These factors in turn trigger the resorption of alveolar bone and generation of proteases that degrade extracellular matrix (ECM), resulting in tissue destruction.⁰¹

Matrix metalloproteinases (MMPs) are able to degrade most proteins of the ECM. MMPs are counteracted by tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs) which inhibit MMP activity, these by restricting ECM breakdown. The balance between MMPs and TIMPs play an important role in maintaining the integrity of healthy tissues. A disturbed balance of MMPs and TIMPs is found in various pathologic

conditions such as rheumatoid arthritis, cancer and periodontitis. In healthy periodontal tissues, TIMP levels are generally higher than in inflamed periodontal tissues in which MMP levels exceed TIMP levels.⁰¹

TIMPs form classical non-covalent bimolecular complexes with active forms of MMPs and in some instances with latent MMP precursors as well. TIMPs appear to regulate matrix degradation both by proteinase elimination and by blockage of autocatalytic MMP activation. TIMPs are widely distributed in tissues and fluids and are expressed by many cell types including fibroblasts, keratinocytes, monocytes/macrophages and endothelial cells.⁰¹

Currently four TIMPs (TIMP 1-4) are known to be expressed in vertebrates. TIMPs inhibit MMPs by forming 1:1 stoichiometric enzyme-inhibitor complexes. TIMP-1, -2 and -4 are secreted while TIMP-3 is sequestered to the ECM. All currently known TIMP proteins contain 6 loops and have a junction between N- and C-terminal domains. TIMPs are produced in many tissues although

16. Teixeira FC, Martinho FC, Cardoso GR, Ferreira S, Nascimento GG. 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. 2016;

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

Frederico C. Martinho, DDS, MSc, PhD,* Flávia E.C. Teixeira, DDS, MSc,*
Flávia G.R. Cardoso, DDS, MSc,* Nádia S. Ferreira, DDS, MSc, PhD,[†]
Gustavo G. Nascimento, DDS, MSc, PhD,[‡] Cláudio A.T. Carvalho, DDS, MSc, PhD,*
and Márcia C. Valera, DDS, MSc, PhD*

Abstract

Introduction: This clinical study investigated the levels of metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) and respective forms (MMP/TIMP complexes) in apical periodontitis to determine their networks in the development of clinical/radiographic features, thus quantifying the levels of endotoxins (lipopolysaccharides) present in primarily infected root canals with apical periodontitis. **Methods:** Twenty primarily infected root canals with apical periodontitis were selected. The presence of pain on palpation, tenderness to percussion, and the size of the radiographic lesion were recorded. The levels of MMPs (MMP-1, -2, and -9), TIMPs (TIMP-1 and -2), and their MMP/TIMP complexes (MMP-1/TIMP-1, MMP-1/TIMP-2, MMP-2/TIMP-1, MMP-2/TIMP-2, MMP-9/TIMP-1, and MMP-9/TIMP-2) present in the periapical interstitial fluid were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay. The kinetic chromogenic LAL test was used to quantify endotoxins. **Results:** A higher mean level of MMP-9 (968.35 ± 342.00 pg/ml) was followed by MMP-2 (894.00 ± 591.62 pg/ml) and MMP-1 (789.43 ± 342.83 pg/ml). The linear regression analysis revealed a positive association of MMP-1 with both MMP-2 and MMP-9 (all $P < .001$). TIMP-1 (481.79 ± 86.09 pg/ml) (24/24) was found in higher levels than TIMP-2 (206.46 ± 86.09 pg/ml) ($P < .05$), including a positive correlation of MMP-1 with both TIMP-1 and TIMP-2 (all $P < .05$). Higher mean levels of MMP-1, -2, and -9

were found in teeth with larger-size radiolucent lesions (>7 mm) compared with smaller ones (≤7 mm) (all $P < .01$). Higher levels of MMP-1 decreased the chance of TTP, whereas MMP-9 (odds ratio = 0.97) increased the chance of pain on percussion (odds ratio = 1.01). Higher levels of endotoxins present in root canals were positively correlated with larger amounts of MMP-9 ($P < .05$). **Conclusions:** MMPs, TIMPs, and their complexes (MMP/TIMP) are involved in apical periodontitis by interacting with complex networks in the development of clinical features and the severity of bone destruction. (*J Endod* 2016; ■:1–7)

Key Words

Endodontics, endotoxin, infection, root canal

Apical periodontitis is a tissue breakdown established in the periapical tissue provoked by the interplay between bacterial infection of the root canal systems and the local immune response (1). Such a local immune response is very complex and involves degradation of the extracellular matrix (ECM) components, the main components of connective tissue (2).

Matrix metalloproteinases (MMPs) (3), a family of zinc- and calcium-dependent endopeptidases, are strongly associated with the breakdown of ECM (4) and play a major role in bone remodeling and resorption (5). According to their target protein, MMPs are divided into several families (6) as follows: collagenase (MMP-1 (7)), gelatinases (MMP-2 (8)), stromelysin (MMP-3 (7)), and matrilysin (MMP-9 (9)). Different subtypes of MMPs, including MMP-1, -2, -3, -7, -8, and -9, have been detected in apical periodontitis (3,10–16). Of a clinical concern, elevated MMP levels have been correlated with nonhealing lesions (17, 18).

The zinc-dependent endopeptidase activities of the MMPs are inhibited specifically by their intrinsic inhibitors called tissue inhibitors of MMPs (TIMPs) (19–21). TIMPs have been detected in apical periodontitis (16, 22), with TIMP-1 and -2 being

17. Türkoğlu O, Becerik S, Tervahartala T, Sorsa T, Atilla G, Emingil G. The effect of adjunctive chlorhexidine mouthrinse on GCF MMP-8 and TIMP-1 levels in gingivitis: A randomized placebo-controlled study. *BMC Oral Health*. 2014;14(1):1–10.

Türkoğlu et al. *BMC Oral Health* 2014, 14:5
<http://www.biomedcentral.com/1472-6831/14/55>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

The effect of adjunctive chlorhexidine mouthrinse on GCF MMP-8 and TIMP-1 levels in gingivitis: a randomized placebo-controlled study

Oya Türkoğlu^{1*}, Sema Becerik^{1†}, Taina Tervahartala^{2†}, Timo Sorsa^{2,3†}, Gül Atilla^{1†} and Gülnur Emingil^{1†}

Abstract

Background: The aim of the present study was to evaluate the effect of adjunctive chlorhexidine (CHX) mouthrinse on gingival crevicular fluid (GCF) MMP-8 and TIMP-1 levels in plaque-associated gingivitis.

Methods: A total of 50 gingivitis patients were included in the present study. In addition to daily plaque control, CHX group rinsed with CHX, while placebo group rinsed with placebo mouthrinse for 4 weeks. GCF samples were collected, and clinical parameters including plaque index, papillary bleeding index, calculus index and pocket depth were recorded at baseline and 4 weeks. GCF MMP-8 and TIMP-1 levels were determined by immunofluorometric assay (IFMA) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), respectively.

Results: In both groups, GCF MMP-8 levels of anterior and posterior sites at four weeks were not different from baseline ($p > 0.05$). There were no significant differences in GCF MMP-8 levels between the study groups at four weeks ($p > 0.05$). GCF TIMP-1 levels of anterior and posterior sites at four weeks were higher compared to baseline in both groups ($p < 0.05$). There was no significant difference in GCF TIMP-1 level between the study groups at four weeks ($p > 0.05$).

Conclusions: CHX usage had no significant effects on the GCF MMP-8 and TIMP-1 levels in plaque-associated gingivitis. However, daily plaque control resulted in the increase of GCF TIMP-1 levels regardless of CHX usage.

Keywords: Chlorhexidine, Gingivitis, Gingival crevicular fluid, MMP-8, TIMP-1

Background

Dental plaque is the major etiological factor associated with the development of gingivitis [1]. Mostly, efficient mechanical plaque control would be enough for the resolution of the gingival inflammation. Antimicrobial mouthrinses as adjuncts to daily plaque control is more beneficial than only brushing when individuals are unable to consistently maintain adequate levels of plaque control using mechanical methods alone [2,3]. Chlorhexidine (CHX) mouthrinse as antimicrobial agent is considered as the gold standard in preventing the dental plaque formation and gingival inflammation due to its both antiplaque and anti-gingivitis effects [4-8].

Microorganisms of dental plaque stimulate host cells to express their matrix metalloproteinases (MMPs), which is one of the mechanisms leading to periodontal tissue destruction [9]. MMP-8 is expressed by many types of cells [9,10] and known to be the main host cell-derived collagenase that contributes significantly to tissue destruction and remodeling events in inflammatory periodontal diseases [11-14]. Significant decreases in gingival crevicular fluid (GCF) MMP-8 levels following periodontal treatment including scaling and root planing have been reported [15]. However, there are limited data related to the MMP-8 levels in gingivitis patients [16-18]. Emingil et al. [17] demonstrated GCF MMP-8 total amount to be significantly higher in gingivitis patients compared to healthy controls. Atilla et al. [16] found no significant difference in GCF MMP-8 levels between gingivitis and control subjects. Recently, the persistence of MMP-8 at physiologic levels after treatment has

* Correspondence: oya_t@yifo.com

†Equal contributors

¹Department of Periodontology, Ege University, School of Dentistry, Izmir, Turkey

Full list of author information is available at the end of the article

18. Prietto NR, Martins TM, Santinoni C dos S, Pola NM, Ervolino E, Bielemann AM, et al. Treatment of experimental periodontitis with chlorhexidine as adjuvant to scaling and root planing. Arch Oral Biol. 2020;110.

HIGHLIGHTS

- Chlorhexidine 0.12 % or 0.2 % presented the same effect on periodontitis healing
- Chlorhexidine should be considered an antimicrobial and anti-inflammatory agent
- Chlorhexidine seems to modulate the bone remodeling process

ABSTRACT

Objectives: To assess whether subgingival irrigation with 0.12% or 0.2% chlorhexidine (CHX) immediately after scaling and root planing (SRP) enhances periodontal tissue repair compared to irrigation with saline solution (control). **Materials and Methods:** Periodontitis was ligature-induced in rat molars for 7 days. Animals were distributed into three groups: 1) SRP group, SRP and irrigation with 0.9% saline (n = 30); 2) SRP + 0.12% CHX group, SRP and irrigation with 0.12% CHX (n = 30); 3) SRP + 0.2% CHX group, SRP and irrigation with 0.2% CHX (n = 30). Animals were killed at 7, 15, and 30 days after treatment. Furcation region was histometrically analyzed to determine the bone area. Immunohistochemical reactions were performed for receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG) and tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP). **Results:** Both chlorhexidine groups presented less inflammation and improved tissue repair along the entire experiment when compared with the SRP group. In the histometric analysis at 7, 15 and 30 days, SRP group (4.58 ± 2.51 mm², 4.21 ± 1.25 mm², 3.49 ± 1.48 mm²), showed statistically less bone area than groups SRP + 0.12% CHX (1.86 ± 1.11 mm²; 0.79 ± 0.27 mm²; 0.34 ± 0.14 mm²) and SRP + 0.2% CHX (1.14 ± 0.51 mm²; 0.98 ± 0.40 mm²; 0.41 ± 0.21 mm²). Both chlorhexidine concentrations modulated the expression of TRAP, RANKL and OPG. **Conclusions:** Subgingival irrigation with chlorhexidine contributed for a quicker shift from a proinflammatory destructive profile to healing of periodontal tissues.

Key words: Periodontitis; periodontal diseases; rats; wound healing; dental scaling; chlorhexidine

19. La VD, Howell AB, Grenier D. Cranberry proanthocyanidins inhibit MMP production and activity. *J Dent Res*. 2009;88(7):627–32.

RESEARCH REPORTS

Biological

V.D. La¹, A.B. Howell², and D. Grenier^{1*}

¹Groupe de Recherche en Écologie Buccale, Faculté de Médecine Dentaire, Université Laval, 2420 Rue de la Terrasse, Québec City, QC, Canada G1V 0A6; and ²Marucci Center for Blueberry and Cranberry Research, Rutgers, The State University of New Jersey, Chatsworth, NJ 08019, USA; *corresponding author, Daniel.Grenier@greb.ulaval.ca

J Dent Res 88(7):627-632, 2009

ABSTRACT

Matrix metalloproteinases (MMPs) produced by resident and inflammatory cells in response to periodontopathogens play a major role in periodontal tissue destruction. Our aim was to investigate the effects of A-type cranberry proanthocyanidins (AC-PACs) on: (i) the production of various MMPs by human monocyte-derived macrophages stimulated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide (LPS), and (ii) the catalytic activity of recombinant MMP-1 and MMP-9. The effects of AC-PACs on the expression of 5 protein kinases and the activity of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) p65 in macrophages stimulated with LPS were also monitored. Our results indicated that AC-PACs inhibited the production of MMPs in a concentration-dependent manner. Furthermore, the catalytic activity of MMP-1 and MMP-9 was also inhibited. The inhibition of MMP production was associated with reduced phosphorylation of key intracellular kinases and the inhibition of NF- κ B p65 activity. AC-PACs thus show potential for the development of novel host-modulating strategies to inhibit MMP-mediated tissue destruction during periodontitis.

KEY WORDS: cranberry, proanthocyanidins, matrix metalloproteinases, kinase, periodontitis.

DOI: 10.1177/0022034509339487

Received October 3, 2008; Last revision March 3, 2009; Accepted March 4, 2009

Cranberry Proanthocyanidins Inhibit MMP Production and Activity

INTRODUCTION

Periodontitis is a mixed-bacterial infection that affects tooth-supporting tissues, leading to the progressive destruction of connective tissue attachment and adjacent alveolar bone. Matrix metalloproteinases (MMPs), a family of host-derived proteolytic enzymes that includes collagenases and gelatinases, are involved in the degradation of extracellular matrix (ECM) components during both normal and pathological conditions (Ramamurthy *et al.*, 2002). The continuous, high production of MMPs such as MMP-2, MMP-3, MMP-8, and MMP-9 by host cells triggered by periodontopathogens contributes to periodontal tissue destruction (Sorsa *et al.*, 2006). MMP levels and activities are significantly higher in gingival tissue and gingival crevicular fluid (GCF) from persons with periodontitis than from healthy individuals (Soell *et al.*, 2002).

The cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) is a native North American fruit that has a positive effect on human health. Cranberry extracts inhibit human cancer cell line proliferation (Ferguson *et al.*, 2004), prevent uropathogen adherence (Raz *et al.*, 2004), and reduce the risk of cardiovascular disease (McKay and Blumberg, 2007). Recently, our laboratory showed that non-dialyzable material prepared from concentrated cranberry juice, and enriched in proanthocyanidins, has various potential periodontal health benefits (Bodet *et al.*, 2006b) by inhibiting host inflammatory response (Bodet *et al.*, 2006a), bacterial biofilm formation (Labrecque *et al.*, 2006), and activity of periodontopathogen-derived proteolytic enzymes (Bodet *et al.*, 2006b).

Proanthocyanidins isolated from cranberry fruit possessed unusual structures with A-type linkages, with a second ether linkage between an A-ring of the lower unit and the C-2 ring of the upper unit (O7–C2) (Foo *et al.*, 2000). These A-type cranberry proanthocyanidins (AC-PACs) are composed mainly of epicatechin units, with at least one A-type linkage (Foo *et al.*, 2000). A-type linkages can occur at the terminal unit or between the extension units (Gu *et al.*, 2003). AC-PAC oligomers and polymers with up to 12 degrees of polymerization and as many as 4 A-type linkages have been detected by MALDI-TOF MS (Neto *et al.*, 2006).

We hypothesized that AC-PACs may have a beneficial effect on periodontitis by inhibiting MMP production and activity. We thus investigated the effects of AC-PACs on MMP-1, -3, -7, -8, -9, and -13 production by human monocyte-derived macrophages stimulated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide (LPS), as well as on human recombinant MMP-1 and MMP-9 activity. We also monitored the effects of AC-PACs on expression of 5 major protein kinases and nuclear factor-kappa B (NF- κ B) p65 in macrophages stimulated with LPS.

20. Feghali K, Feldman M, La VD, Santos J, Grenier D. Cranberry proanthocyanidins: Natural weapons against periodontal diseases. *J Agric Food Chem*. 2012;60(23):5728–35.

Cranberry Proanthocyanidins: Natural Weapons against Periodontal Diseases[†]

Karine Feghali, Mark Feldman, Vu Dang La, Juliana Santos, and Daniel Grenier*

Groupe de Recherche en Écologie Buccale, Faculté de Médecine Dentaire, Université Laval, Quebec City, QC, Canada G1V 0A6

ABSTRACT: Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) is known to have a beneficial effect on several aspects of human health. Proanthocyanidins (PACs), the most abundant flavonoids extracted from red cranberry fruits, have been reported to possess antimicrobial, antiadhesion, antioxidant, and anti-inflammatory properties. Recent *in vitro* studies have shown that cranberry PACs may be potential therapeutic agents for the prevention and management of periodontitis, an inflammatory disease of bacterial origin affecting tooth-supporting tissues. After presenting an overview of cranberry phytochemicals and their potential for human health benefits, this review will focus on the effects of cranberry PACs on connective tissue breakdown and alveolar bone destruction, as well as their potential for controlling periodontal diseases. Possible mechanisms of action of cranberry PACs include the inhibition of (i) bacterial and host-derived proteolytic enzymes, (ii) host inflammatory response, and (iii) osteoclast differentiation and activity. Given that cranberry PACs have shown interesting properties in *in vitro* studies, clinical trials are warranted to better evaluate the potential of these molecules for controlling periodontal diseases.

KEYWORDS: bacteria, cranberry, cytoline, matrix metalloproteinase, periodontal disease, proanthocyanidins

■ INTRODUCTION

The American cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Ait. Ericaceae) is widely consumed in the forms of juice, fresh fruits, dry fruits, and encapsulated powders. Phytochemicals in red cranberry fruit have been reported to exert various biological effects that are beneficial to human health. The efficacy of cranberry in the prevention of urinary tract infections has attracted a great deal of attention.^{1,2} In recent years, investigators have brought evidence that cranberry phytochemicals may be of benefit in lowering risk factors and preventing certain types of cancer,³ cardiovascular diseases,⁴ neurological disorders,⁵ and infectious diseases.⁶ However, in most cases, there is little clinical evidence to support these findings. Although cranberry products are considered to be nontoxic and safe for humans,⁶ concern has been expressed that cranberry components may interfere or interact with drugs. For example, it has been reported that cranberry juice may interfere with the anticoagulation properties of warfarin.⁷ However, the jury is still out on whether cranberry juice affects warfarin therapy: normal serving size of cranberry juice drinks has been shown to be safe and does not affect the metabolism of warfarin,^{9–10} and recent clinical trials have shown that consuming large amounts of cranberry juice does not alter the pharmacodynamics of warfarin.^{11,12}

Cranberry proanthocyanidins (PACs) have shown promise for treating oral infections, especially dental caries. Cranberry PACs can inhibit the production of organic acids and the formation of biofilms by cariogenic bacteria.¹³ Cranberry PACs may also be beneficial for periodontal health.¹³ Periodontitis is a group of inflammatory conditions of infective etiology that lead to loss of tooth support. These diseases affect a large proportion of the population and may have systemic consequences.¹⁴ Whereas bacteria are the primary factor in the etiology of periodontitis, an uncontrolled host immune response can lead to soft tissue destruction and alveolar bone resorption.¹⁴ This review will

present evidence to support the theory that cranberry PACs may be of value in the prevention and management of periodontitis.

■ ORIGIN AND PHYTOCHEMICAL COMPOSITION OF CRANBERRY

Cranberry plants are a group of evergreen dwarf shrubs or trailing vines that usually grow in the cooler regions of the northern hemisphere. Four species of cranberry have been described: *Vaccinium oxycoccos* (common cranberry or northern cranberry), *Vaccinium microcarpum* (small cranberry), *Vaccinium erythrocarpum* (southern mountain cranberry), and *Vaccinium macrocarpon* (large cranberry, American cranberry, or bearberry). This review will focus on *V. macrocarpon*, which has received the most attention in terms of its beneficial effects on human health.

The red cranberry fruit is pulpy and sour and is a rich source of various classes of potentially bioactive phenolic compounds.⁵ Table 1 summarizes the major classes of phytochemicals in cranberry fruit and with which beneficial effects have been associated. Flavonoids, which are based on two parent structures (coumarin and chromone), are the most prominent phytochemicals in cranberry fruit. Three major classes of flavonoids have been identified in cranberry fruit: anthocyanins, flavonols, and flavan-3-ols.⁵ The main cranberry anthocyanins, which are bound to different sugar moieties, are cyanidin, delphinidin, malvidin, pelargonidin, petunidin, and peonidin. Cranberry fruit is a major source of flavonols (kaempferol, myricetin, and quercetin), which are concentrated in the cortex. Flavonols are glycosylated,

Special Issue: 2011 Berry Health Benefits Symposium

Received: August 16, 2011

Revised: November 4, 2011

Accepted: November 14, 2011

Published: November 14, 2011

21. MedlinePLUS. a682063-es @ medlineplus.gov [Internet]. 2017. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682063-es.html>

Institutos Nacionales de la Salud / Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU.



Información sobre COVID-19

x

[Obtenga la información de salud pública más reciente de los CDC](#)

[Entérese sobre lo nuevo en investigación de los NIH](#)

[Encuentre información del HHS sobre el COVID-19 y usted](#)

[Página Principal](#) → [Medicinas, hierbas y suplementos](#) → Doxiciclina

Dirección de esta página: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682063-es.html>

Doxiciclina

¿Para cuáles condiciones o enfermedades se prescribe este medicamento?

La doxiciclina se utiliza para tratar ciertas infecciones ocasionadas por bacterias, incluyendo neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio; y determinadas infecciones de la piel o de los ojos; infecciones del sistema linfático, del aparato digestivo, del aparato reproductor, y del sistema urinario; y algunas otras infecciones que se propagan a través de garrapatas, piojos, ácaros, animales infectados, o alimentos y agua contaminados.. También se usa con otros medicamentos para tratar el acné. La inyección de doxiciclina también se utiliza para tratar o prevenir el ántrax (una infección grave que se puede contagiar a propósito como parte de un ataque de bioterrorismo) en personas que podrían haber estado expuestas al ántrax en el aire y para tratar las plagas y la tularemia (una infección grave que se puede contagiar a propósito como parte de un ataque de bioterrorismo). También se usa para prevenir la malaria. La doxiciclina también se puede utilizar en las personas que no pueden ser tratadas con penicilina para tratar determinados tipos de intoxicación por alimentos. La doxiciclina (Oracea) se utiliza solamente para tratar espinillas y protuberancias causadas por rosácea (una enfermedad de la piel que causa enrojecimiento, rubor y espinillas en la cara). La doxiciclina pertenece a una clase de medicamentos llamados antibióticos de tetraciclina. Funciona como tratamiento para infecciones al prevenir la multiplicación y la propagación de las bacterias. Funciona como tratamiento para el acné al eliminar a las bacterias que infectan los poros y al disminuir determinada sustancia grasosa natural que causa acné. Funciona como tratamiento para la rosácea al disminuir la inflamación que causa esta afección.

22. Górka R, Nędzi-Góra M. The effects of the initial treatment phase and of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and MMP-8, MMP-9, and TIMP-1 levels in the saliva and peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2006;54(6):419–26.

The effects of the initial treatment phase and of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and MMP-8, MMP-9, and TIMP-1 levels in the saliva and peripheral blood of patients with chronic periodontitis

Renata Górka and Małgorzata Nędzi-Góra

Department of Periodontology and Oral Diseases, Institute of Dentistry, Medical University of Warsaw, Poland

Received: 2006.04.03, Accepted: 2006.09.29, Published online first: 2006.11.21

Abstract

Introduction: The treatment of periodontal disease can consist of bacterial plaque reduction, risk factor elimination, and metalloproteinase inhibitor medication. The level of matrix metalloproteinases (MMPs) are regulated by endogenous tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) as well as therapeutic low-dose doxycycline. The aim of the study was to evaluate the effect of the initial phase of periodontal treatment and the effect of doxycycline on clinical parameters and the MMP-8, MMP-9, and TIMP-1 concentrations in the saliva and peripheral blood of patients with chronic periodontitis.

Materials and Methods: The study group consisted of 33 patients with chronic periodontitis. Conventional periodontal treatment (scaling and root planing) was conducted on all the patients and doxycycline (20 mg orally) was administered twice daily for three months. Thirty-three controls received the conventional treatment only. Clinical scores (PI, BI, PD, CAL) were recorded before and three months after the treatment. MMP-8, MMP-9, and TIMP-1 concentrations in saliva and peripheral blood were measured by ELISA before and after the treatment of 20 patients from the study group and 13 of the controls.

Results: The application of doxycycline 20 mg resulted in significant improvement in clinical parameters compared with the conventional periodontal treatment. Doxycycline did not produce significant reductions in MMP-8 and MMP-9 levels in saliva observed after the conventional treatment. The study revealed increases in the TIMP-1 concentration and the MMP-8/TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ratios in saliva and blood after treatment with doxycycline.

Conclusions: The study confirmed the modulating effect of doxycycline on the host response in chronic periodontitis.

Key words: chronic periodontitis, therapy, metalloproteinases.

Corresponding author: Renata Górka, Department of Periodontology and Oral Diseases, Institute of Dentistry, Medical University of Warsaw, Miodowa 18, 02-246 Warsaw, Poland, tel./fax: +48 22 831-21-36, e-mail: sluzowki@o2.pl

INTRODUCTION

Periodontitis develops as a result of an imbalance between dental plaque microorganisms that act on periodontal tissues and host defense mechanisms, which are also affected by risk factors. Bacteria and their metabolites stimulate periodontium cells to produce proinflammatory cytokines that enhance the further production of other cytokines and enzymes. Among the effects of bacterial enzymes and those derived from host cells is degradation of the collagen fibers in connective tissue attachment, clinically manifested as disruption of the connection between the gingiva and the tooth surface.

Damage to epithelial attachment and progressive loss of connective tissue attachment lead to the formation of periodontal pockets [4].

The degradation of proteins in the extracellular matrix of periodontal connective tissue, including collagen, is caused by matrix metalloproteinases (MMPs), which are released by fibroblasts, other periodontal cells, and cells of the inflammatory infiltrate [7]. MMPs are a family of extracellular zinc-dependent proteolytic enzymes (endopeptidases). Under physiological conditions, MMPs participate in connective tissue remodeling in the developmental phase and are involved in the healing of injured tissue [5, 6]. In the course of inflamma-

23. Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Kirilmaz L, Baylas H. The Effect of Adjunctive Low-Dose Doxycycline Therapy on Clinical Parameters and Gingival Crevicular Fluid Matrix Metalloproteinase-8 Levels in Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2004;75(1):106–15.

The Effect of Adjunctive Low-Dose Doxycycline Therapy on Clinical Parameters and Gingival Crevicular Fluid Matrix Metalloproteinase-8 Levels in Chronic Periodontitis

Gölnur Emingil,* Gül Atilla,* Timo Sorsa,† Hanne Luoto,‡ Levent Kirilmaz,§ and Haluk Baylas*

Background: Low-dose doxycycline (LDD) is recognized to have non-antimicrobial properties that can therapeutically modulate the host response. The aim of the present randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm study was to examine the effectiveness of LDD in combination with non-surgical periodontal therapy, compared to non-surgical periodontal therapy alone, on gingival crevicular fluid (GCF) matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) levels and clinical parameters over a 12-month period in patients with chronic periodontitis.

Methods: GCF samples were collected, and clinical parameters including probing depth (PD), clinical attachment level, gingival index (GI), and plaque index were recorded. Thirty chronic periodontitis patients were randomized either to a low-dose doxycycline (LDD) or placebo group. The LDD group received low-dose doxycycline (20 mg) b.i.d. for 3 months plus scaling and root planing (SRP), while the placebo group was given placebo capsules b.i.d. for 3 months plus SRP. The patients were evaluated every 3 months during the 12-month study period. At each visit, all clinical measurements and GCF sampling were repeated. GCF MMP-8 levels were determined by a time-resolved immunofluorescence assay. Intragroup comparisons were tested by the Friedman test followed by Wilcoxon signed-rank test to analyze significance of changes over time. The Mann-Whitney test was used to determine differences between the LDD and placebo groups.

Results: Significant improvements were observed in all clinical parameters in both groups over the 12-month period ($P < 0.0125$). The LDD group showed a significantly greater reduction in mean PD scores at 9 and 12 months and in mean GI scores at all time points than the placebo group ($P < 0.05$). From baseline to 12 months, GCF MMP-8 levels were significantly reduced in both groups ($P < 0.0125$). The GCF MMP-8 level in the LDD group was significantly lower than that of the placebo group at 6 months ($P < 0.05$).

Conclusions: The present results indicate that low-dose doxycycline therapy in combination with scaling and root planing can reduce GCF MMP-8 levels and improve clinical periodontal parameters in patients with chronic periodontitis. These results provide additional information about the usefulness of low-dose doxycycline therapy as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in the long-term management of periodontal disease. The effectiveness and course of low-dose doxycycline therapy can be monitored conveniently by assessing GCF MMP-8 levels. *J Periodontol* 2004;75:106-115.

KEY WORDS

Adjunctive therapy; clinical trials, controlled; clinical trials, randomized; collagenase; double-blind method; doxycycline/therapeutic use; gingival crevicular fluid/analysis; periodontitis/therapy; planing; scaling; tooth root.

* Ege University, School of Dentistry, Department of Periodontology, Izmir, Turkey.

† Department of Oral and Maxillofacial Diseases, Helsinki University Central Hospital (HUCH), Institute of Dentistry, University of Helsinki, Helsinki, Finland.

‡ Medix Biochemica Oy Ab, Kaunainen, Finland.

§ Ege University, Faculty of Pharmaceutics and Pharmacokinetics, Izmir, Turkey.

24. Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, Etienne D, Walker C, Bradshaw MH. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis: A review. *J Clin Periodontol*. 2004;31(9):697–707.

Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis

A review

Philip M. Preshaw¹, Arthur F. Hefti²,
Soren Jepsen³, Daniel Etienne⁴,
Clay Walker⁵ and Mark H. Bradshaw⁶

¹School of Dental Sciences, University of Newcastle upon Tyne, UK; ²Currently Philips Oral Healthcare, Inc., Snoqualmie, WA, USA; previously College of Dentistry, Ohio State University, Columbus, OH, USA; ³School of Dentistry, University of Bonn, Germany; ⁴Department of Periodontology, University of Paris 7, Denis Diderot, France; ⁵Department of Oral Microbiology, Gainesville, FL, USA; ⁶Covance Inc., Princeton, NJ, USA

Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, Etienne D, Walker C, Bradshaw MH. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. A review. J Clin Periodontol 2004; 31: 697–707. doi: 10.1111/j.1600-051X.2004.00558.x. © Blackwell Munksgaard, 2004.

Abstract

Background: Subantimicrobial dose doxycycline (SDD – 20 mg doxycycline twice daily) is indicated as an adjunctive treatment for periodontitis. Doxycycline downregulates the activity of matrix metalloproteinases (MMPs), key destructive enzymes in periodontal disease. Current understanding of periodontal pathogenesis suggests that MMPs play a major role in the destruction of periodontal tissues, leading to the clinical signs of periodontitis. Research supports that downregulation of MMPs by SDD confers benefit to patients with periodontitis.

Method: We review the clinical, microbiological and safety data relating to the use of SDD in patients with periodontitis, and consider the historical events that led to the development of adjunctive SDD as a treatment for periodontitis.

Results: Studies have shown that SDD, when prescribed as an adjunct to scaling and root planing (SRP), results in statistically and clinically significant gains in clinical attachment levels and reductions in probing depths over and above those that are achieved by SRP alone. SRP must be thorough and performed to the highest standard to maximise the benefits of adjunctive SDD. SDD does not result in antibacterial effects, or lead to the development of resistant strains or the acquisition of multidrug resistance. The frequency of adverse events is low, and does not differ significantly from placebo.

Conclusions: Adjunctive SDD confers clinical benefit to patients with periodontitis. A comprehensive treatment strategy is suggested, involving patient education and motivation, reduction of the bacterial burden by SRP, host response modulation with SDD, and periodontal risk factor modification.

Key words: adjunctive treatment; doxycycline; host response modulation; periodontitis; risk factors; scaling and root planing; subantimicrobial dose doxycycline

Accepted for publication 1 December 2003

The mechanical removal of dental plaque and calculus from tooth surfaces is considered the standard treatment for chronic periodontitis. It is sobering to reflect that, despite spectacular advances in medical sciences, treatment of periodontal diseases has changed very little, in principle, over the years. A large evidence base now exists to demonstrate the efficacy of non-surgical periodontal therapy (as reviewed by Cobb 2002), and despite debate relating

to the merits of manual versus ultrasonic instrumentation or the degree of root surface smoothness/hardness to be achieved, scaling and root planing (SRP) remains the “gold standard” treatment for periodontitis against which other treatments are compared. Indeed, the standards of periodontal care and associated treatment philosophies are relatively homogeneous throughout Europe, as evidenced by the consensus agreements reached at

various European Workshops in Periodontology. Moreover, the clinical improvements that can be expected to occur following SRP are remarkably consistent across studies. For example, for those pockets initially 4–6 mm deep, data from various clinical studies indicate mean probing-depth reductions of 1.29 mm and mean attachment gains of 0.55 mm following SRP. Deeper periodontal pockets (7 mm or greater) demonstrate mean probing-depth reductions of 2.16 mm

25. Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, et al. Treatment With Subantimicrobial Dose Doxycycline Improves the Efficacy of Scaling and Root Planing in Patients With Adult Periodontitis. *J Periodontol*. 2000;71(4):521–32.

Treatment With Subantimicrobial Dose Doxycycline Improves the Efficacy of Scaling and Root Planing in Patients With Adult Periodontitis

Jack G. Caton,* Sebastian G. Ciancio,† Timothy M. Blieden,* Mark Bradshaw,† Richard J. Crout,§ Arthur F. Hefti,‡ Joseph M. Massaro,¶ Alan M. Polson,* John Thomas,** and Clay Walker††

Background: In a previous study, subantimicrobial dose doxycycline (SDD) significantly improved clinical parameters associated with periodontal health in patients with adult periodontitis (AP) when used as an adjunct to a maintenance schedule of supragingival scaling and dental prophylaxis. In this double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study, the efficacy and safety of SDD were evaluated in conjunction with scaling and root planing (SRP) in patients with AP.

Methods: Patients (n = 190) received SRP at the baseline visit and were randomized to receive either SDD 20 mg bid or placebo bid for 9 months. Efficacy parameters included the per-patient mean changes in clinical attachment level (CAL) and probing depth (PD) from baseline, the per-patient percentages of tooth sites with attachment loss (AL) ≥ 2 mm and ≥ 3 mm from baseline, and the per-patient percentage of tooth sites with bleeding on probing. Prior to analysis, tooth sites were stratified by the degree of disease severity evident at baseline.

Results: In tooth sites with mild to moderate disease and severe disease (n = 183, intent-to-treat population), improvements in CAL and PD were significantly greater with adjunctive SDD than with adjunctive placebo at 3, 6, and 9 months (all $P < 0.05$). In tooth sites with severe disease, the per-patient percentage of sites with AL ≥ 2 mm from baseline to month 9 was significantly lower with adjunctive SDD than with adjunctive placebo ($P < 0.05$). Improvements in clinical outcomes occurred without detrimental shifts in the normal periodontal flora or the acquisition of doxycycline resistance or multiantibiotic resistance. SDD was well tolerated, with a low incidence of discontinuations due to adverse events.

Conclusions: The adjunctive use of SDD with SRP is more effective than SRP alone and may represent a new approach in the long-term management of AP. *J Periodontol* 2000;71:521-532.

KEY WORDS

Doxycycline/therapeutic use; periodontitis/drug therapy; double-blind method; placebo control study; multicenter studies; parallel group study.

* University of Rochester, Eastman Dental Center, Rochester, NY.

† State University of New York at Buffalo, Department of Periodontics, Buffalo, NY.

‡ Currently, Covance Inc., Princeton, NJ; previously, Icon Clinical Research, Norristown, PA.

§ West Virginia University Medical Center, Office of Dental Research, Morgantown, WV.

¶ Ohio State University, College of Dentistry, Columbus, OH.

‡ Boston University School of Public Health, Boston, MA.

§ University of Pennsylvania, Department of Periodontics, Philadelphia, PA.

** West Virginia University, Department of Pathology, Morgantown, WV.

†† University of Florida Periodontal Disease Research Center, Gainesville, FL.

The periodontal destruction characteristic of adult periodontitis (AP) involves complex interactions between microbial factors and a susceptible host.^{1,2} In the periodontium of the susceptible individual, a prolonged and excessive host response to the presence of bacteria promotes the activity of matrix-degrading metalloproteinases (MMPs), proteolytic enzymes produced by infiltrating inflammatory cells and resident connective tissue cells.³ Upon activation, destructive MMPs induce the excessive degradation of collagen, the primary structural component of the periodontal matrix. Without therapeutic intervention, destruction of collagen may lead to the loss of connective tissue attachment and supporting alveolar bone.

Subgingival scaling and root planing (SRP) is an effective means of slowing or arresting periodontal disease progression.^{4,5} The beneficial effects of SRP, which include gains in clinical attachment and reductions in probing depth (PD) and clinical inflammation, arise from a reduction in the microbial burden in the periodontal pocket⁶ or a shift toward a less pathogenic microflora. However, the efficacy of SRP may be compromised at tooth sites with deep pockets and at sites with furcation involvements.⁶ Furthermore, the long-term success of

26. Caton J, Ryan ME. Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD). *Pharmacol Res* [Internet]. 2011;63(2):114–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2010.12.003>



Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD)

Jack Caton^{a,*}, Maria Emanuel Ryan^b

^a Department of Periodontology, Eastman Institute for Oral Health, University of Rochester, 625 Elmwood Avenue, Rochester, NY 14620, USA

^b Oral Biology and Pathology, Stony Brook University, School of Dental Medicine, 156 Rockland Hall, Stony Brook, NY 11794-8700, USA

ARTICLE INFO

Keywords:

Periodontitis
Matrix metalloproteinases (MMPs)
Host modulatory therapy (HMT)
Sub-antimicrobial dose doxycycline (SDD)
Intensive periodontal therapy (IPT)

ABSTRACT

Periodontitis, the most common chronic inflammatory condition known to mankind, is a disease that results in the destruction of tooth supporting tissues. Periodontitis is initiated by a bacterial biofilm on the tooth surface below the gingival margin. Until fairly recently it was assumed that the bacteria were the primary cause of tissue destruction, however, a large body of research has revealed that it is the patient's immune response that is actually responsible for the majority of the breakdown of tooth supporting tissues. Contemporary thinking suggests that successful, long term management of chronic periodontitis may combine both local mechanical and antimicrobial strategies to reduce the microbial bio-burden along with modulation of the host, patient's excessive, immuno-inflammatory response to the bacterial exposure known as host modulatory therapy (HMT). Based on extensive literature documenting the enzymatic inhibition and related anti-inflammatory properties of the tetracyclines, a new drug was developed as a host modulatory agent and approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) for use as an adjunct to conventional scaling and root planing for the treatment of chronic periodontitis. A subantimicrobial dose of doxycycline (SDD) at 20 mg (PerioStat[®]) has been found to be a safe and effective adjunct when taken twice daily for at least 3 months and up to 24 months in randomized placebo controlled clinical trials. PerioStat[®] is currently the only FDA approved inhibitor of the matrix metalloproteinases implicated in the plaque-induced pathologic degradation of connective tissue collagen of the periodontal supporting structures. This review paper begins with a brief description of the disease process known as periodontitis followed by an extensive review of the Phase I-IV clinical trial data that established the safety and efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline (SDD) as an adjunct to scaling and root planing for the treatment of periodontitis.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

1.1. The normal periodontium

The periodontal supporting tissues includes the gingiva, tooth cementum, the periodontal ligament and the alveolar bone. The primary constituent of these tissues is type 1 collagen. The four periodontal tissues are distinctly separate but function together to maintain the teeth in the jaws. Teeth are unique in that they are the site of the only discontinuous lining in the entire body as the tooth structure penetrates the integument (gingiva). The root is inside the body and the crown is on the outside of the body directly exposed to the elements in the oral cavity. At the gingival margin, the junctional epithelium attaches the gingiva to the tooth surface

via hemidesmosomes and a basement lamina. A dense collagen network supports this epithelial attachment by holding the tissues tightly against the root surface. This epithelial attachment to the tooth is the location where the bacterial biofilm forms and can cause a destructive host derived immuno-inflammatory response in the subjacent attachment apparatus including the gingiva, periodontal ligament and alveolar bone (Fig. 1).

1.2. Periodontal diseases

The bacterial biofilm that forms at the gingival margin and in the gingival sulcus can mature into a periodontopathic biomass resulting in an inflammatory response in the adjacent gingiva. This localized inflammatory condition is known as gingivitis, which is considered a reversible periodontal disease. Over time, if left untreated, in susceptible individuals the inflammation can persist and spread apically, destroying the gingival attachment to the tooth surface along with the underlying periodontal ligament and alveolar bone. The resulting loss of attachment and supporting

* Corresponding author. Tel.: +1 585 275 5046; fax: +1 585 473 5254.

E-mail addresses: Jack.Caton@umc.rochester.edu (J. Caton),

Maria.Ryan@stonybrook.edu (M.E. Ryan).

27. Gapski R, Hasturk H, Van Dyke TE, Oringer RJ, Wang S, Braun TM, et al. Systemic MMP inhibition for periodontal wound repair: Results of a multi-centre randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2009;36(2):149–56.

J Clin Periodontol 2009; 36: 149–156 doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01351.x

Journal of
Clinical
Periodontology

Systemic MMP inhibition for periodontal wound repair: results of a multi-centre randomized-controlled clinical trial

Ricardo Gapski¹, Hatice Hasturk², Thomas E. Van Dyke², Richard J. Oringer³, Shufang Wang⁴, Thomas M. Braun^{1,4} and William V. Giannobile¹

¹Michigan Center for Oral Health Research and Department of Periodontics and Oral Medicine, School of Dentistry, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ²Department of Periodontology and Oral Biology, Boston University, Boston, MA, USA; ³Department of Periodontics, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; ⁴Department of Biostatistics, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Gapski R, Hasturk H, Van Dyke TE, Oringer RJ, Wang S, Braun TM, Giannobile WV. Systemic MMP inhibition for periodontal wound repair: results of a multi-centre randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 149–156 doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01351.x.

Abstract

Aim: This multi-centre, prospective, controlled trial was designed to examine the biological response of the matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor subantimicrobial dose doxycycline (SDD) combined with access flap surgery on periodontal wound repair in patients with chronic severe periodontitis.

Material and Methods: Seventy subjects were enrolled into a 12-month, randomized, placebo-controlled, double-masked trial to evaluate disease response to 6 months therapy and “wash-out” of either placebo+surgery or SDD (20 mg b.i.d.)+surgery. Primary outcome measure included clinical attachment levels (CAL) and secondary outcomes included probing depth (PD), bleeding on probing (BOP), as well as gingival crevicular fluid bone marker assessment [collagen telopeptides (ICTP)]. These measurements were taken at baseline through 12 months post-surgery and drug administration.

Results: Patients treated with SDD and surgery demonstrated stronger reductions in PD in surgically-treated sites of ≥ 7 mm as well as gains in CAL ($p < 0.004$). Furthermore, SDD+surgery resulted in short-term reductions in ICTP levels compared with placebo. Rebounds in ICTP levels and clinical parameters occurred when SDD was withdrawn.

Conclusions: The results from this multi-centre study suggests that SDD in combination with surgery improves the short-term response of periodontal therapy by reducing PD, increasing CAL gain and inhibiting early stage bone resorption.

Key words: doxycycline; matrix metalloproteinase; MMP; periodontal; wound healing

Accepted for publication 19 October 2008

It is generally accepted that, although periodontal disease is initiated by the subgingival microflora, inflammatory mediators released by host cells within the gingival tissues are major factors responsible for the destruction of the supporting periodontal tissues (Kornman

2008). Microbial virulence factors trigger the release of host-derived enzymes such as proteases (e.g., matrix metalloproteinases or MMPs) that can lead to destruction of tooth-supporting tissues (Slots & Genco 1984, Soczansky & Haffajee 1991, Gopalsami et al. 1993). MMPs are a family of endopeptidases with activity against most extracellular macromolecules (Pussinen et al. 2007). Collagenases, a subclass of the MMP family, are a group of enzymes capable of disrupting the triple helix of type I collagen in physiological conditions, the

primary structural component of the periodontium. A number of physiological events [i.e., embryonic development and tissue remodeling (Shi et al. 2007)] and pathologic conditions such as arthritis (Murphy & Nagase 2008) and cancer (Lopez-Otin & Matrisian 2007) are characterized by heightened MMP activity. Studies have shown elevated levels of collagenases and other host-derived proteinases (e.g., cathepsins, elastase, tryptases/trypsin like proteinases) in inflamed gingiva, gingival crevicular fluid (GCF), and saliva of

Conflict of interest and source of funding statement

This study was supported by CollaGenex Pharmaceuticals, Inc., NIH/NCR UL1R-024986, and the Delta Dental Fund.

28. Beca T, Hernández G, Bascones A. AINEs como tratamiento coadyuvante de la enfermedad periodontal. *Av en Periodoncia e Implantol Oral*. 2007;19(2):101-14.

AINEs como tratamiento coadyuvante de la enfermedad periodontal

BECA T*
HERNÁNDEZ G*
BASCONES A**

Beca T, Hernández G, Bascones A. *AINEs como tratamiento coadyuvante de la enfermedad periodontal*. *Av Periodon Implantol*. 2007; 19, 2: 101-113.

RESUMEN

Se presenta una revisión bibliográfica acerca de la aplicación de antiinflamatorios de forma coadyuvante en el tratamiento periodontal. Tras una breve introducción, se establecen las bases inmunológicas de la inflamación y destrucción periodontal, centrándonos en el metabolismo del ácido araquidónico y los cuatro mediadores más implicados actualmente en la destrucción periodontal: prostaglandina E_2 (PGE_2), prostaglandina $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$), leucotrieno B_4 (LTB_4) y factor activador de plaquetas (PAF), y estableciendo su mecanismo de acción, su relación con la destrucción periodontal a través de las metaloproteinasas (MMPs) y su relación con algunas interleuquinas de la cascada inflamatoria también relacionadas con la destrucción tisular. Después se expone una relación de los fármacos más empleados en la literatura para la inhibición de todos estos mediadores (Antiinflamatorios no esteroideos o AINEs, ácidos grasos omega3, tetraciclinas y bifosfonatos), explicando su mecanismo de acción y los estudios que los han investigado y posteriormente se ha llevado a cabo una recopilación de los escasos estudios que realizan mediciones clínicas para finalizar estableciendo una serie de conclusiones.

PALABRAS CLAVE

AINEs, destrucción periodontal, destrucción tisular, inflamación periodontal.

Fecha de recepción: Junio 2006.

Fecha de aceptación: Julio 2006.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad que cursa inmunológicamente con la liberación de multitud de factores que inducen la respuesta inmune ocasionando de forma patológica la destrucción de los tejidos periodontales, muchas veces por la acción de factores de virulencia bacterianos como el lipopolisacárido (LPS)

segregado por multitud de bacterias implicadas en la progresión de la enfermedad periodontal.

Iniciada la colonización tisular por bacterias, la respuesta inmune desencadena la liberación de ciertos factores que, de un modo u otro, funcionando como una auténtica red, inician de forma patológica la destrucción tisular a nivel óseo y conectivo, que conducen a la

* Experto en Clínica Periodontal. Alumno de Doctorado UCM.

** Catedrático de Periodoncia de la Universidad Complutense de Madrid.

29. Salvi G, Lang N. The Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Selective and Non-Selective) on the Treatment of Periodontal Diseases. *Curr Pharm Des.* 2005;11(14):1757–69.

The Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Selective and Non-Selective) on the Treatment of Periodontal Diseases

G.E. Salvi* and N.P. Lang

University of Berne, School of Dental Medicine, Department of Periodontology & Fixed Prosthodontics, Berne, Switzerland

Abstract: The objective was to review the literature on the effects of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the treatment of periodontal diseases. A search of MEDLINE was conducted and articles published in English until December 2003 were included. The results from *in vitro* and animal experiments as well as from human clinical trials are presented. Non-selective cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibitors used in periodontal research include compounds such as aspirin, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen and piroxicam. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors represent a new group of pharmaceutical products termed "coxibs" that include meloxicam, nimesulide, etodolac and celecoxib. Evidence from animal experiments and clinical trials documents that selective and non-selective NSAIDs are mainly responsible for the stabilization of periodontal conditions by reducing the rate of alveolar bone resorption. This is achieved through local inhibition of both enzymes (e.g. COX-1 and COX-2) responsible for the synthesis of arachidonic acid metabolites. Evidence shows that the effects of NSAIDs drop off rapidly after drug withdrawal. One of the major advantages of selective COX-2 inhibition is the reduction of adverse systemic effects. Although some studies present promising results, no data from long-term, multicenter prospective clinical trials are yet available for determining whether these therapeutic effects can be retained on a long-term basis. Many of these compounds, such as flurbiprofen, are readily absorbed through the gingival tissues. Therefore, the development of topical NSAIDs formulations (e.g. gels, toothpastes, rinses) with a daily application seems to be of particular interest. This may help to further reduce adverse systemic effects of non-selective NSAIDs in the long-term host modulation of periodontitis-susceptible patients.

I. INTRODUCTION

Bacterial biofilms have been shown to be of primary importance in the etiology of various forms of destructive periodontal diseases [1-3]. Periodontal diseases are initiated by opportunistic Gram-negative anaerobic bacterial infections inducing an inflammatory reaction leading - in some cases - to destruction of the periodontal ligament and to resorption of the underlying alveolar bone. Therefore, the administration of systemic and local adjunctive chemotherapeutic agents such as antibiotics, antiseptics and antimicrobial agents to control the bacterial infection has drawn much attention in the management of periodontal diseases. Although oral biofilms are essential etiologic agents, their mere presence is not sufficient to elucidate the pathophysiological mechanisms of periodontal tissue destruction [4]. Recent studies have placed new emphasis on the role of the host's immunoinflammatory responses during the destruction of the periodontal attachment apparatus. The mechanisms of interaction between bacteria, host cells and the extracellular matrix have been comprehensively reviewed by Offenbacher [5]. Based upon histopathological features, inflammatory processes may be divided into three phases: an acute phase, an immune response and a chronic phase. Following tissue damage, an acute inflammatory reaction develops, which is dominated by the invasion of

polymorphonuclear granulocytes releasing lysosomal enzymes [6]. The acute phase is modulated by molecules that induce vasodilatation (bradykinin and prostaglandins), increase vascular permeability (histamine and leukotriene) and possess chemotactic properties (complement products and leukotriene) to recruit additional inflammatory cells. The subsequent immune response starts when antigen-presenting cells become involved and present the foreign microorganisms or antigens to immunocompetent cells. This leads to the expansion of antibody-secreting plasma cells and the development of a chronic lesion. In homeostasis, phagocytosis or neutralization of the invading microorganisms leads to a beneficial outcome of the immune response for the host. However, the outcome may be deleterious if during the chronic process exaggerated amounts of proinflammatory mediators are released in the surrounding tissues. These mediators include cytokines such as interleukins (IL) and tumor necrosis factor (TNF) and are secreted in addition to the acute phase reactants such as complement components and products of the arachidonic acid (AA) pathway including prostaglandins, prostacyclin, leukotrienes and thromboxanes [7-11] (Fig. 1). Furthermore, the interaction of oxygen-derived free radicals generated upon stimulation of the neutrophil cell membranes with arachidonic acid may result in the secretion of chemotactic substances, thus perpetuating the inflammatory process.

Evidence suggests that arachidonic acid metabolites are involved as biochemical mediators in the destructive process of various inflammatory diseases such as rheumatoid

*Address correspondence to this author at the University of Berne, School of Dental Medicine, Freiburgstrasse 7, CH-3010 Berne, Switzerland; E-mail: giovanni.salvi@zmk.unibe.ch

30. Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontology* 2000. 2018;76(1):131–49.

Host modulation therapy with anti-inflammatory agents

PHILIP M. PRESHAW

As clinicians, scientists or researchers who are engaged in the treatment of periodontal diseases, we share a common goal: the development and utilization of the most effective therapies for our patients. The development of treatment strategies relies heavily on clinical research, and over the last 40–50 years, there has been an exponential increase in the number of scientific research publications that address the management of periodontal diseases. The application of appropriate and rigorous scientific methodologies, coupled with correct statistical analysis and interpretation of the results of clinical trials, provides us with the best available information to make decisions about how to treat most effectively the highly prevalent, chronic inflammatory disease that we refer to as periodontitis.

Application of the scientific method in modern periodontal research can be regarded as commencing with the carefully controlled studies that started to be published in the 1960s by researchers such as Loe et al. (75). This research group published a carefully documented index system for quantifying gingival inflammation that continues to be widely used to this day (58). Utilizing this scoring system, these researchers conducted an experimental gingivitis study in which healthy volunteers refrained from oral hygiene procedures until gingivitis developed (76). The gingivitis resolved on resumption of oral hygiene. As well as observing the clinical changes that occurred as a result of plaque accumulation, the authors also investigated concomitant changes in the composition of the bacterial plaque, identifying increases in the number of microorganisms and changes in the proportions of specific bacterial types. Reinstatement of normal oral hygiene resulted in re-establishment of the original bacterial flora. Studies such as this led to the premise that periodontal diseases are infectious diseases because of the presumed bacterial etiology.

This concept was to hold for the next 25 years or so, and had a direct impact on how clinicians have managed the disease. It is interesting to observe, however, that even in that original publication, the authors noted 'the observation that the time necessary to develop clinical gingivitis varied between individuals could then be a reflection of individual defence mechanism variability' (76). In other words, even back in 1965, researchers were aware of, and documenting, variations between individuals in relation to susceptibility to gingival and periodontal inflammation.

Periodontitis: infection or inflammation?

Since the 1960s, periodontal research has evolved in parallel with technological advances, leading to distinct 'eras' in our understanding of periodontal pathogenesis. For example, in terms of periodontal microbiology, we have progressed from the nonspecific plaque hypothesis to the specific plaque hypothesis and, most recently, to the ecological plaque hypothesis, which holds that accumulation of plaque biofilm induces environmental changes (such as altered redox potential and pH, and introduction of novel host proteins and glycoproteins) that favor the growth of proteolytic and anaerobic gram-negative bacteria and the development of an inflammatory host response (77, 80, 81). Over the same time period, researchers began to investigate in detail the inflammatory response in the gingival and periodontal tissues, with observations, for example, that the levels of specific inflammatory mediators, such as prostaglandin E₂, were higher in the gingival crevicular fluid sampled from sites with periodontitis compared with gingival crevicular fluid sampled from sites with gingivitis (88). Studies of the inflammatory mechanisms

31. Ardila Medina CM. Antiinflamatorios no esteroides como terapia adjunta al raspado y alisado radicular en periodontitis. Av en Periodoncia e Implantol Oral. 2012;24(1):39-46.

Antiinflamatorios no esteroides como terapia adjunta al raspado y alisado radicular en periodontitis

Non-steroidal anti-inflammatory as an adjunct to scaling and root planning in periodontitis

ARDILA MEDINA CM*

Ardila Medina CM. *Antiinflamatorios no esteroides como terapia adjunta al raspado y alisado radicular en periodontitis. Av Periodon Implantol. 2012; 24, 1: 39-48*

RESUMEN

La destrucción periodontal resulta de la interacción entre la placa bacteriana y la respuesta inflamatoria inducida por mediadores que incluyen enzimas del huésped, citoquinas, y metabolitos del ácido araquidónico (AA) tales como las prostaglandinas (PGs). Las PGs participan en la regulación de diversas funciones celulares bajo condiciones fisiológicas y patológicas. La ciclooxigenasa (COX) proporciona la conversión de AA a PGs en tres formas funcionalmente distintas: COX-1, COX-2 y COX-3. COX-2, se induce después de estimular una variedad de citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento y lipopolisacáridos. Expresiones elevadas de COX-2 en periodontitis incrementan los niveles de PGs E_2 , considerados como los mayores mediadores de la destrucción tisular periodontal. Los antiinflamatorios no esteroides (AINES) inhiben la elaboración de productos COX y pueden atenuar el avance de la pérdida ósea, convirtiéndose en una alternativa terapéutica para el manejo de la periodontitis.

PALABRAS CLAVE: Agentes antiinflamatorios, no esteroides, ciclooxigenasa, periodontitis.

SUMMARY

Periodontal tissue destruction occurs as a result of the interaction between dental plaque bacteria and the immunoinflammatory response induced by mediators like host enzymes, cytokines, and arachidonic acid metabolites such as prostaglandins (PGs). PGs play a role in the regulation of diverse cellular functions under physiological and pathological conditions. The ciclooxigenase (COX) enzyme providing the conversion of AA to PGs exists in two functionally distinct COX isoforms: COX-1 and COX-2. COX-2. The COX-2, is induced after stimulation by a variety of inflammatory cytokines, growth factors, and lipopolysaccharides. Higher expressions of COX-2 in periodontitis results in increases of the levels of prostaglandin E_2 , which are major mediators of periodontal tissue destruction. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit the production of COX products and can attenuate the progression of periodontal bone loss, become a therapeutic alternative for the management of periodontitis.

KEY WORDS: Anti-inflammatory agents, non-steroidal, ciclooxigenase, periodontitis.

Fecha de recepción: 13 de abril 2009.

Fecha de aceptación: 21 de abril 2009.

INTRODUCCIÓN

Estudios inmunológicos y moleculares relacionados con la patogénesis de la enfermedad periodontal han

demostrado que, aun cuando la biopelícula es el factor etiológico primario, la enfermedad se presenta debido al resultado de las interacciones entre patógenos bacterianos específicos y la respuesta inflamato-

* Profesor Asistente. Facultad de Odontología. Universidad de Antioquia. Miembro de la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Periodoncia y Oseointegración

32. Serrano C, Torres N, Valdivieso C, Castaño C, Barrera M, Cabrales A. Antibiotic resistance of periodontal pathogens obtained from frequent antibiotic users. *Acta Odontol Latinoam*. 2009;22(2):99–104.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PERIODONTAL PATHOGENS OBTAINED FROM FREQUENT ANTIBIOTIC USERS

Carlos Serrano, Nidia Torres, Claudia Valdivieso, Claudia Castaño, Magda Barrera, Alejandra Cabrales

Department of Periodontology, School of Dentistry, Javeriana University, Bogotá, Colombia.

ABSTRACT

The occurrence of bacterial strains resistant to different antimicrobials is a growing problem in Latin American countries. The aim was to measure the antimicrobial susceptibility of Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia and Porphyromona gingivalis, isolated from chronic periodontitis patients.

Twenty-five patients diagnosed with generalized-moderate or advanced-chronic periodontitis were consecutively recruited from patients attending the Periodontal Specialist Program, Javeriana University, according to specific criteria, including no recent antibiotic consumption. All patients filled out a questionnaire on antibiotic intake. The deepest periodontal pocket in each quadrant was sampled. Pooled samples were mixed, diluted and plated on enriched brucella agar plates. After anaerobic incubation, identification of the target bacteria was performed, based on colony morphology, gram staining, aurotolerance and biochemical reactions (Rapid Ana II, Remel, U.S.A.). Following identification, the bacteria were subjected to antimicrobial testing, using amoxicillin, tetracycline, doxycycline, azithromycin and metronidazole (E-test, AbBiodisk, Sweden).

The minimal inhibitory concentrations obtained were compared with a reference standard to determine antimicrobial resistance. Amoxicillin-resistant species were tested for β -lactamase production.

Forty-four percent of the patients used antibiotics without any medical prescription, 40% used antibiotics at least once a year. The presence of eleven species was confirmed after a series of biochemical tests: four Fusobacterium nucleatum, five Prevotella intermedia and two Porphyromona gingivalis. All strains were resistant to metronidazole, five were resistant to tetracycline and azithromycin, and two strains were resistant to doxycycline and amoxicillin. The strains resistant to amoxicillin were positive for β -lactamase production.

Antimicrobial resistance, particularly against metronidazole, was a common phenomenon for the bacterial isolates analyzed in this Colombian sample.

Key words: drug resistance, bacterial, chronic periodontitis.

RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS DE PERIODONTOPATÓGENOS AISLADOS DE UNA MUESTRA DE SUJETOS CON USO FRECUENTE DE ANTIMICROBIANOS

RESUMEN

La presencia de especies bacterianas que demuestran resistencia a múltiples antimicrobianos es un problema creciente en Latinoamérica. El objetivo de este estudio fue el medir la susceptibilidad antibiótica de las bacterias Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia y Porphyromona gingivalis aisladas de pacientes afectados por Periodontitis Crónica.

Un total de veinticinco pacientes diagnosticados con Periodontitis Crónica Generalizada con severidad de Moderada a Avanzada fueron incluidos en el estudio siguiendo criterios específicos, todos los pacientes respondieron una encuesta acerca de su patrón de uso de antibióticos. En la bolsa más profunda de cada cuadrante dental se tomó una muestra microbiológica, la cual fue procesada siguiendo procedimientos de mezcla, dilución y siembra en platos de agar Brucella enriquecidos. Después de un periodo de incubación anaeróbica las bacterias objeto de estudio fueron identificadas de acuerdo a las siguientes técnicas: Morfología de las colonias, coloración de Gram, prueba de aurotolerancia y la aplicación de un kit de identificación bacteriana que utiliza diversas pruebas bioquímicas (Rapid Ana II, Remel, U.S.A.). Después de la identificación, las bacterias fueron sometidas a pruebas de antibiograma usando los siguientes antibióticos: Amoxicilina,

tetraciclina, doxiciclina, azitromicina y metronidazol (E-test, AbBiodisk, Suecia). La concentración inhibitoria mínima se comparó con la referencia estándar para determinar la presencia de la resistencia antibiótica. En las especies bacterianas que mostraron resistencia a la amoxicilina se realizó una prueba de laboratorio para establecer la presencia de β -lactamasa.

Un 44% de los pacientes encuestados refirió haber utilizado antibióticos sin prescripción médica, un 40% de ellos usa antibióticos al menos una vez al año. La presencia de once especies bacterianas pudo ser confirmada después de realizar las pruebas de identificación: Cuatro aislamientos de Fusobacterium nucleatum, cinco de Prevotella intermedia y dos de Porphyromona gingivalis. Todas las especies bacterianas mostraron resistencia al metronidazol, cinco fueron resistentes a la tetraciclina y a la azitromicina, finalmente dos especies fueron resistentes a la doxiciclina y la amoxicilina. Las especies que mostraron resistencia a la amoxicilina demostraron producción de β -lactamasa.

La presencia de resistencia a los antibióticos fue un fenómeno común para las bacterias analizadas, en especial la resistencia al metronidazol.

Palabras clave: resistencia a los antibióticos, bacterias, periodontitis crónica.

33. Falcao Costa C, Moura E Sá A, Faria Almeida R, Bascones A. Antibioterapia en Periodoncia: Situación actual I- Antibióticos Sistémicos. Av en Periodoncia e Implantol Oral. 2001;13(1):39-47.

Antibioterapia en Periodoncia. Situación actual I- Antibióticos Sistémicos

FALCÃO COSTA C *
MOURA E SÁ A *
FARIA ALMEIDA R **
BASCONES A ***

Falcão Costa C, Moura e Sá A, Faria Almeida R, Bascones A.
Antibioterapia en Periodoncia. Situación actual. I- antibióticos
Sistémicos. Av Periodon Implantol. 2001; 13, 1: 39-47

RESUMEN

En este artículo se hace una revisión bibliográfica sobre la utilización de los antimicrobianos sistémicos en periodoncia. Hoy día existe una gran diversidad de fármacos con capacidad, científicamente fundamentada, de ayudar al periodoncista en su actividad clínica diaria. La evolución de la periodoncia nos permite con la ayuda de tests microbiológicos conocer las bacterias contra las cuales tenemos que actuar, así como los antibióticos más eficaces. Se discute también las dosis actualmente indicadas.

PALABRAS CLAVE

Antibióticos sistémicos, Enfermedad periodontal

INTRODUCCIÓN

En los últimos años nos hemos encontrado con una evolución significativa en el campo del tratamiento antimicrobiano en periodoncia. En efecto, las nuevas evidencias de la incapacidad del tratamiento mecánico y/o quirúrgico para eliminar toda la etiología bacteriana en algunas formas de enfermedad periodontal así como la necesidad de sustituir una antibioterapia muy empírica (basada en el sentido común y experiencia personal) por una científicamente fundamentada con base en datos de laboratorio, han venido motivando esta constante evolución. Esto va a permitir una selección cada vez mas específica y mejor orientada del fármaco a utilizar.

Hoy en día disponemos ya de un arsenal considerable de fármacos de administración sistémica o local cuyo objetivo es eliminar las bacterias patógenas para el periodonto.

En esta primera parte de nuestro trabajo vamos a centrarnos solamente en los antibióticos sistémicos, reservando los locales para otro trabajo posterior.

ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Hay en la literatura un gran número de estudios que demuestran una relación causa-efecto entre la periodontitis y distintos factores. Las conclusiones obtenidas nos dicen que la etiología es multifactorial. Factores tan inespecíficos como la raza (principalmente en personas de origen filipino o de raza negra), el sexo (mas frecuente en los hombres) o la edad avanzada se añaden a otros mas específicos como son el tabaco o la diabetes, constituyendo importantes marcadores de mayor riesgo de enfermedad periodontal más severa.

La misma relación esta ya documentada con la presencia en la placa subgingival de bacterias como *P.gingivalis*, *P.intermedia* o *F.nucleatum*.

Otras situaciones como son: un status socioeconómico o educacional bajo, el vivir en zonas rurales o tener una deficiente alimentación (falta de vit. A, B, C, D, calcio o proteínas) están siendo citadas también

* Alumno de la Facultad de Odontología de la Universidad de Oporto

** Master de Periodoncia. Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid

*** Catedrático de Medicina Bucal y Periodoncia. Universidad Complutense de Madrid

22

Fecha de presentación: mayo, 2020
Fecha de aceptación: julio, 2020
Fecha de publicación: septiembre, 2020

GRADO DE CONOCIMIENTO

DE DISPOSITIVOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA A BASE DE MINOCICLINA USADOS EN LA TERAPIA PERIODONTAL POR PARTE DE LOS DOCENTES DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN ODONTOLÓGICA UNIANDES

GRADE OF KNOWLEDGE OF MINOCYCLINE-BASED PROLONGED-RELEASE DEVICES USED IN PERIODONTAL THERAPY BY PROFESSOR AT THE DENTAL CARE UNIT, UNIANDES

Gabriela Liseth Vaca Altamirano¹
E-mail: ua.gabrielavaca@uniandes.edu.ec
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4707-7147>

Ricardo Enrique Cuesta Guerra¹
E-mail: ua.ricardocuesta@uniandes.edu.ec
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5478-3501>

Yaima Pacheco Consuegra¹
E-mail: ua.yaimapacheco@uniandes.edu.ec
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4981-4713>

Irvin Ricardo Tubon Usca²
E-mail: irvintubob@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0053-4187>

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ecuador.

² Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Ecuador.

Cita sugerida (APA, séptima edición)

Vaca Altamirano, G. L., Cuesta Guerra, R. E., Pacheco Consuegra, Y., & Tubon Usca, I. R. (2020). Grado de conocimiento de dispositivos de liberación prolongada a base de minociclina usados en la terapia periodontal por parte de los docentes de la Unidad de Atención Odontológica UNIANDES. *Revista Universidad y Sociedad*, 12(5), 183-189

RESUMEN: Uno de los antibióticos mayormente recomendados en la terapia periodontal es la minociclina, la misma que presenta inconvenientes farmacológicos que limitan su uso, por lo que el desarrollo de sistemas de liberación controlada ha permitido su utilización. Esta investigación busca determinar el grado de conocimiento que los docentes de la Unidad de Atención Odontológica (UAO) Uniandes tienen sobre esta terapia, para lo cual se encuestaron los 28 docentes tutores obteniendo como resultados que la mayor parte de docentes encuestados presentan poco o ningún conocimiento sobre este antibiótico, sus formas farmacéuticas y su utilización dentro de la terapia periodontal.

Palabras clave: Conocimiento, antibacterianos, minociclina, microesferas, Enfermedades periodontales.

ABSTRACT: One of the most recommended antibiotics in periodontal therapy is minocycline, which has pharmacological problems that limit its use; therefore, the development of controlled release systems has allowed its use. The objective of this investigation is to determine the grade of knowledge that professor at the Dental Care Unit, UNIANDES have about this therapy, for which the 28 teacher-tutors were surveyed, obtaining as results that most of the teachers surveyed present little or any knowledge about this antibiotic, its pharmaceutical forms and its use in periodontal therapy.

Keywords: Knowledge, antibacterial, minocycline, microspheres, periodontal diseases.

35. Cheek CC, Heymann HO. Dental and oral discolorations associated with minocycline and other tetracycline analogs. *J Esthet Restor Dent*. 1999;11(1):43-8.

Dental and Oral Discolorations Associated with Minocycline and Other Tetracycline Analogs

CAROLINE CARVER CHEEK*
HARALD O. HEYMANN, DDS, MED[†]

ABSTRACT: It has been well acknowledged in recent literature that minocycline, a semisynthetic tetracycline derivative, causes discolorations in adult teeth and various other collagenous tissues. This article presents the most common patterns of minocycline staining in addition to comparing the staining patterns of other tetracycline analogs in the permanent dentition. It also reviews the literature's most prominent theories describing the process of minocycline discoloration, and evaluates their plausibility. It is a goal of this article to make dental practitioners aware of the possible effects of minocycline therapy and to highlight useful ways to treat or prevent these discolorations. Currently, conventional treatments include vital and nonvital bleaching, veneers, or crowns, depending on the severity of the discoloration. The literature shows that possible preventive efforts revolve around cessation of the drug or the use of large doses of vitamin C or other antioxidants in conjunction with minocycline therapy to prevent the formation of the pigment responsible for the staining.

CLINICAL SIGNIFICANCE: Minocycline and other tetracycline analogs are well known for causing discoloration of developing teeth in children. However, practitioners must be aware of the tooth staining potential of minocycline in adult populations as well. Studies suggest that the concomitant use of vitamin C may help prevent adult-onset pigmentation caused by minocycline.

The effects of tetracycline staining of permanent teeth have been well documented. However, minocycline hydrochloride, a drug used widely in the treatment of severe acne, has recently surfaced as a drug capable of causing pigmentations in adult teeth.¹ Since the onset of minocycline use, there have been numerous case reports about cutaneous pigmentation, as well as discoloration of bone, thyroid tissue, and nails, that occurs in patients being treated with this semisynthetic derivative of tetracycline.²⁻⁴

It is the purpose of this article to explore briefly the realm of systemic minocycline hyperpigmentation, while primarily focusing on the effects of minocycline therapy on young, permanent teeth. To differentiate the staining pattern of minocycline, it is important to understand the common patterns and color manifestations of other drugs and disorders on the dentition. These characteristics are reviewed along with several standing hypotheses regarding the actual process of minocycline staining.^{3,5-8}

It is imperative for dental practitioners to be knowledgeable of the effects of minocycline therapy on the teeth as well as the entire oral cavity. This knowledge is important not only for diagnosing staining patterns in patients but also for enabling practitioners to treat these cases in the most conservative and effective manner. Recently, there has been a growing interest in the palliative use of minocycline to treat rheumatoid arthritis. If treatment continues to follow this course, the use of minocycline will

**Predoctoral Student, University of North Carolina School of Dentistry, Chapel Hill, North Carolina*
†Professor and Chair, Department of Operative Dentistry, University of North Carolina School of Dentistry, Chapel Hill, North Carolina

36. Vennila V, Madhu V, Rajesh R, Ealla KKR, Velidandla SR, Santoshi S. Tetracycline-induced discoloration of deciduous teeth: case series. J Int oral Heal JIOH [Internet]. 2014;6(3):115–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25083046> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4109251>

Tetracycline-Induced Discoloration of Deciduous Teeth: Case Series

Vijayaree Vennila¹, Vasupalli Madhu², R Rajesh³, Kranti Kiran Reddy Balla⁴, Surekha Reddy Velidandla⁵, S Santoshi⁶

Contributors:

¹Assistant Professor, Department of General Pathology, Kamineni Institute of Medical Sciences, Nalgonda, Andhra Pradesh, India; ²Professor & Head, Department of Paediatric and Preventive Dentistry, KLR'S Lenora Institute of Dental Sciences, East Godavari, Andhra Pradesh, India; ³Senior Lecturer, Department of Paediatric and Preventive Dentistry, KLR'S Lenora Institute of Dental Sciences, East Godavari, Andhra Pradesh, India; ⁴Senior Lecturer, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, MNR Dental College, Sangareddy, Andhra Pradesh, India; ⁵Senior Lecturer, Department of Prosthodontics, MNR Dental College, Sangareddy, Andhra Pradesh, India.

Correspondence:

Dr. Ealla KKR, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, MNR Dental College, Sangareddy, Andhra Pradesh, India.

Phone: +919849409070. Email: drekkkr@yahoo.co.in

How to cite the article:

Vennila V, Madhu V, Rajesh R, Ealla KKR, Velidandla SR, Santoshi S. Tetracycline induced discoloration of deciduous teeth: Case series. J Int Oral Health 2014;6(3):115-9.

Abstract:

Tetracycline was the choice of antibiotic in some of the life-threatening bacterial infections. Due to its adverse effects and ability to cross-placental barrier, its use is contraindicated in pregnancy and in children. This is a case series of four patients with tetracycline-induced discoloration in primary teeth.

Key Words: Primary teeth, stains, tetracycline

Introduction

Invention of antibiotics has revolutionized the battle against bacterial infections. Self-medication and inappropriate administration by a regional medical practitioner is widely practiced in many parts of India without the knowledge of its adverse effects, indications, and contraindications. This may be crucial in drugs crossing placental barrier and in initial stages of organogenesis. Tetracycline is one such group of antibiotics.

Tetracycline group of antibiotics were discovered in 1945 and administered in 1948.¹ Tetracycline is a broad-spectrum antibiotic that crosses placental barrier.² Tetracycline was the first line of therapy in treating infections caused by *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydiae*, *Rickettsia*, and some *Spirochaetes*.³ It has a wide range of adverse effects and is known for a unique property of being incorporated into skeletal and dental tissues at sites of active mineralization and staining of these tissues. Under ultraviolet irradiation, the tissues exhibit fluorescence, a characteristic feature of tetracycline molecule. Because of these adverse effects, its administration is contraindicated

during pregnancy.⁴ Various awareness programs were started to reduce the use of tetracycline, which resulted in decline in the occurrence of tetracycline stains. This is a unique case series of tetracycline staining in primary teeth.

Case Reports

Case 1

A 7-year-old female patient reported to Department of Pediatric Dentistry, with a complaint of discoloration of teeth since childhood. Mother presented history of usage of tetracycline (restectin) drug during the 1st-3rd month of pregnancy, which was prescribed by a regional medical practitioner for fever (Figures 1-5).

On examination, there was a generalized grayish to yellowbrown discoloration seen in the cervical middle and incisal regions of primary maxillary and mandibular teeth. All the teeth were stained except 51 and 61. Stains were not scrapable by dental explorer or a scaler. The stains fluoresced when observed under ultraviolet (UV) light. For further investigation 61 was extracted



Figure 1a: Clinical image of teeth with distinct grayish discoloration of primary anterior teeth.



Figure 1b: Orthopantomogram image of teeth with normal enamel, dentin and bony patterns.

37. Llorente CC, Orosa ES, Rodriguez ER, María A, Crucio Á, Fariña Rodríguez J. Osteonecrosis mandibular: Un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos. Cad Aten Primaria Ano [Internet]. 2011;18:20–3.

Para saber de...

Osteonecrosis mandibular: Un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos

Osteonecrosis mandibular: Un problema importante poco conocido de la terapia con bifosfonatos

Carmen Casal Llorente¹, Elvira Someso Orosa², Edmundo Rey Rodríguez³, Ana María Álvarez Crucio⁴, Joaquín Fariña Rodríguez⁵

¹Farmacéutica de Atención Primaria, Área Sanitaria de A Coruña

²Médico de Familia, CS Os Mellos, Área Sanitaria de A Coruña

³Farmacéutico, Centro de Farmacovigilancia de Galicia, Subdirección Xeral de Farmacia, Serges

⁴Licenciada en Medicina, Licenciada en Odontología, Área Sanitaria de A Coruña

⁵Licenciado en Medicina, Especialista en Estomatología, Área Sanitaria de A Coruña

Cad Aten Primaria
Año 2011
Volumen 18
Págs. 20-23

PALABRAS CLAVE

Bifosfonatos, Necrosis maxilar, Efectos Adversos, Necrosis Avascular.

Nuestro objetivo es sensibilizar a los sanitarios de Galicia sobre la gravedad de este efecto adverso de la terapia con bifosfonatos. La osteonecrosis mandibular (ONM) se asoció al tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa en indicaciones oncológicas en el año 2003, como consecuencia de ello la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió en noviembre de 2005 una nota informativa en la que se comunicaba nueva información de seguridad relacionada con el uso de bifosfonatos administrados vía intravenosa y la aparición de casos de ONM en pacientes oncológicos¹. Posteriormente la AEMPS publicó una nueva nota informativa el 25 de Septiembre de 2009 de "Recomendaciones para la Prevención de la Osteonecrosis de maxilar asociada al tratamiento con bifosfonatos"².

A raíz de estas notas informativas decidimos revisar el tema. Para ello se aportan los datos de Farmacovigilancia de los últimos 5 años (hasta Mayo del 2010) de España y de Galicia.

La Osteonecrosis mandibular sigue siendo infrecuente pero los últimos datos demuestran que va en aumento y dado el envejecimiento poblacional el uso de bifosfonatos es previsible que aumente. Es una patología grave una vez instaurada por lo que su profilaxis es imprescindible. El Comité de expertos de la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS)³ indica la suspensión del tratamiento oral durante 3 meses previos a los procedimientos odontológicos detallados en los factores de riesgo que tratamos posteriormente.

Muchos de nuestros pacientes encajan en el grupo de riesgo de desarrollar ONM, no sólo aquellos que están a tratamiento con bifosfonatos orales para la osteoporosis sino, que a nuestras consultas acuden pacientes a tratamiento con corticoides de forma crónica, pacientes con EPOC o Asma a tratamiento corticoide, pacientes con enfermedades autoinmunes: enfermedad inflamatoria

intestinal(Colitis Ulcerosa o Enfermedad de Crohn, Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico ...), pacientes trasplantados que utilizan inmunosupresores, a veces combinados con corticoides.

Como los tratamientos con bifosfonatos orales son para largos periodos de tiempo y su vida media es tan larga debemos estar vigilantes por la posible aparición de efectos adversos de los bifosfonatos.

Tras su entrada en el organismo, se depositan ávidamente en el hueso, acumulándose en las zonas de resorción, Roger M et al⁴ describen que inyectando por vía IV en ratas [H]-alendronato marcado se detectaba este más en lugares de resorción ósea, donde el mineral óseo presumiblemente está más expuesto, que en lugares de formación ósea. Cuando los osteoclastos empiezan a actuar en una zona con bifosfonatos, estos pasan a su interior e inhiben su actividad facilitando su apoptosis, dado lugar a su efecto antiresorptivo, de utilidad en diversas situaciones clínicas: Enfermedad de Paget, hipercalcemia tumoral, metástasis óseas, osteoporosis, osteogénesis imperfecta.

El tratamiento prolongado con bifosfonatos puede suprimir la remodelación ósea, esencial para reparar las microlesiones que se producen de forma fisiológica, lo que hace que éstas persistan, dando lugar a un hueso hipodinámico y avascular⁵.

Desde el año 2003⁶ se han relatado numerosos casos de ONM asociado a la administración intravenosa y oral de bifosfonatos.

La ONM es el resultado de la incapacidad del hueso para aumentar el recambio ante determinadas circunstancias como la masticación, manipulación o infecciones dentarias, que ponen a prueba la reserva funcional ósea⁷.

Correspondencia

Carmen Casal Llorente
Elvira Someso Orosa
Email: carmen.casal.llorente@serges.es
Email: elvira.someso.rosa@serges.es

38. Lezcano FJB, Cagigal BP, Soto AS. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos : prevención y actitud terapéutica Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws : prevention and therapeutic. Rev Esp Cir ORAL yMaxilofacial. 2007;5:309–17.

Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: prevención y actitud terapéutica

Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: prevention and therapeutic approach

F.J. Barrientos Lezcano¹, B. Peral Cagigal¹, G. de la Peña Varela¹, L.A. Sánchez Cuéllar², J.M. García Cantero², A. Serrat Soto², A. Verrier Hernández³

Resumen: *Introducción.* La osteonecrosis maxilar o mandibular por bifosfonatos puede convertirse en una epidemia debido a la amplia difusión de estos fármacos entre la población.

Material y método. Se muestra un protocolo para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad. Se presentan tres casos de osteonecrosis maxilar/mandibular.

Resultados. Es difícil lograr una curación completa; sin embargo es posible detener la progresión de la enfermedad.

Discusión. La cirugía y la suspensión de la terapia con bifosfonatos han demostrado poca utilidad. Los antibióticos y los enjuagues con clorhexidina son las únicas medidas eficaces.

Conclusiones. Es imprescindible una planificación adecuada previa a la instauración del tratamiento con bifosfonatos. Ante una osteonecrosis establecida, la actitud debe ser conservadora.

Palabras clave: Bifosfonatos; Osteonecrosis; Necrosis avascular; Maxilar; Mandíbula.

Recibido: 24.04.06

Aceptado: 18.12.06

Abstract: *Introduction.* Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws might reach epidemic proportions due to the widespread use of this therapy.

Materials and methods. A protocol for prevention and treatment of this pathology is shown. Three clinical cases are reported.

Results. It is quite difficult to reach restitutio ad integrum, but stopping the progress of the disease is possible.

Discussion. Surgical treatment and cessation of bisphosphonate therapy are of no use. Only antibiotics and oral chlorhexidine have shown some benefits.

Conclusions. An accurate preventive attitude is mandatory prior to undergoing bisphosphonate therapy. If osteonecrosis of the jaws is present, management should be conservative.

Key words: Osteonecrosis; Bisphosphonates; Avascular necrosis; Jaws; Mandible.

1 Médico Residente.

2 Médico Adjunto.

3 Jefe de Servicio.

Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial.

Hospital Universitario Pío del Río Hortega, Valladolid, España

39. Pharmacists AS of H-S. a692030-es @ medlineplus.gov [Internet]. Simvastatina. 2021. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a692030-es.html>

Institutos Nacionales de la Salud / Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU.



Información sobre COVID-19

x

[Obtenga la información de salud pública más reciente de los CDC](#)

[Entérese sobre lo nuevo en investigación de los NIH](#)

[Encuentre información del HHS sobre el COVID-19 y usted](#)

[Página Principal](#) → [Medicinas, hierbas y suplementos](#) → Simvastatina

Dirección de esta página: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a692030-es.html>

Simvastatina

¿Para cuáles condiciones o enfermedades se prescribe este medicamento?

La simvastatina se utiliza junto con la dieta, pérdida de peso y ejercicio para reducir el riesgo de infarto y derrame cerebral y para reducir la probabilidad de que se necesite una cirugía de corazón en las personas que tienen una enfermedad cardíaca o que estén en riesgo de desarrollar una. La simvastatina está indicada también para reducir la cantidad de sustancias grasosas como colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) ("colesterol malo") y triglicéridos en la sangre y para aumentar la cantidad de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) ("colesterol bueno") en la sangre. La simvastatina también se puede usar para disminuir la cantidad de colesterol y otras sustancias grasosas en la sangre en niños y adolescentes 10 a 17 años de edad que tienen hipercolesterolemia homocigótica familiar (una condición hereditaria en la que el colesterol no se puede eliminar del cuerpo normalmente). La simvastatina pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Actúa al retrasar la producción de colesterol en el cuerpo para disminuir la cantidad de colesterol que se puede acumular en las paredes de las arterias y bloquear el flujo sanguíneo al corazón, cerebro y otras partes del cuerpo.

La acumulación de colesterol y grasas en las paredes de las arterias (un proceso conocido como aterosclerosis) disminuye el flujo de sangre y, por lo tanto, la oxigenación del corazón, del cerebro y de otras partes del cuerpo. Se ha demostrado que disminuir su nivel de colesterol y grasas en sangre con simvastatina puede prevenir la enfermedad cardíaca, angina (dolor de pecho), derrames cerebrales e infartos.

40. Santos BFE, Souza EQM, Brigagão MRPL, Lima DC de, Fernandes LA. Local application of statins in the treatment of experimental periodontal disease in rats. *J Appl Oral Sci.* 2017;25(2):168–76.



Local application of statins in the treatment of experimental periodontal disease in rats

Abstract

Bianca Fernanda Espósito SANTOS¹
Eduardo Quintão Manhanini SOUZA¹
Malsa Ribeiro Pereira Lima
BRIGAGÃO²
Daniela Coelho de LIMA²
Leandro Araújo FERNANDES²

Objective: The objective of this study was to evaluate the local effects of statins as adjuvants for treatment by scaling and root planing (SRP) of periodontal disease induced in rats. **Material and Methods:** Ninety rats were used in the present experiment. Periodontal disease was induced in all animals using a cotton thread placed in the left first mandibular molar. After 7 days of induction, the bandage was removed and the animals were divided into three groups: 1) NT group (n=30), no treatment; 2) SRP group (n=30): SRP and irrigation with control gel; 3) S group (n=30) - SRP and irrigation with Simvastatin. Ten animals from each group were euthanized at 7, 15 and 30 days after treatment. Gingival biopsy specimens were processed to analyze the expression of matrix metalloproteinase 8 (MMP-8). The mandibles were removed and submitted to radiographic and laboratory processing for histometric analysis. **Results:** The S group showed a significantly lower expression of MMP-8 compared to NT and SRP groups in all experimental periods. In the radiographic and histometric analyses between the groups, S group showed a significantly lower bone loss (BL) compared to NT and SRP groups in all experimental periods. **Conclusions:** Within the limits of this study, it can be concluded that locally applied statin was effective as an adjuvant treatment for SRP in rats with induced periodontal disease.

Keywords: Periodontitis. Alveolar bone loss. Simvastatin.

Submitted: March 31, 2016
Modification: October 7, 2016
Accepted: October 9, 2016

41. Mouchrek JCE, Macedo CG, Abdalla HB, Saba AK, Teixeira LN, E SilvaMouchrek AQ, et al. Simvastatin modulates gingival cytokine and MMP production in a rat model of ligature-induced periodontitis. Clin Cosmet Investig Dent. 2017;9:33–8.

Simvastatin modulates gingival cytokine and MMP production in a rat model of ligature-induced periodontitis

This article was published in the following Dove Press journal:
Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry
15 May 2017
Number of times this article has been viewed

José Carlos Elias Mouchrek Júnior¹
Cristina Gomes Macedo²
Henrique Ballassini Abdalla³
Ana Karina Saba¹
Lucas Novaes Teixeira¹
Adriana Quinzeiro e Silva Mouchrek²
Marcelo Henrique Napimoga¹
Juliana Trindade Clemente-Napimoga¹
Alvaro Henrique Borges⁴
Mateus Rodrigues Tonetto⁴
Shelon Cristina Souza Pinto⁵
Matheus Coelho Bandeca³
Elizabeth Ferreira Martinez¹

¹Laboratory of Cell and Molecular Biology, São Leopoldo Mandic Institute and Research Center, Camoimas, Camoimas, São Paulo, ²Department of Dentistry, CEUMA University, São Luís, Maranhão, ³Department of Integrated Dental Science, University of Cuiabá, Cuiabá, Mato Grosso, ⁴Department of Dentistry, Ponta Grossa State University, Ponta Grossa, Paraná, Brazil

Correspondence: Matheus Coelho Bandeca
CEUMA University, Rua Josue Montello, Número 01, 65075-120, São Luís, Maranhão, Brazil
Tel +55 98 3214 4127
Email mbandeca@gmail.com

Purpose: The aim of this study was to evaluate the effect of simvastatin on the synthesis of cytokines TNF- α and IL-10 and metalloproteinase (MMPs) 2 and 9 in a rat model of ligature-induced periodontitis.

Materials and methods: Twenty Wistar rats were used, and a cotton ligature was placed in a subgingival position encircling the entire cervix of the first molar of the left (ipsilateral) side of the mandible. The right (contralateral) side of the mandible had no ligature placed and was used as control. After the ligature placement, animals were randomly assigned to two experimental groups (n=10): 1) rats with ligature + vehicle (saline; 10 mL/kg; orally) and 2) rats with ligature + simvastatin (25 mg/kg; orally). After 14 days of treatment, the animals were euthanized by anesthetic overdose and the gingival tissue was removed and homogenized in appropriate buffer. MMP-2 and -9 release as well as the IL-10 and TNF- α levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical comparison was performed by unpaired Student's *t*-test, with *p*<0.05 representing significance.

Results: No differences were observed for TNF- α production between the groups (*p*>0.05). However, IL-10 was upregulated in simvastatin-treated animals (1.8-fold increase) in comparison with the vehicle-treated group (*p*<0.05). Simvastatin reduced the gingival levels of MMP-9 (64.3%) in comparison with vehicle-treated samples (*p*<0.05).

Conclusion: Oral treatment with simvastatin increased the release of IL-10 and reduced the MMP-9 in ligature-induced periodontitis model in rats.

Keywords: cytokines, metalloproteinases, periodontal disease, simvastatin

Introduction

Periodontitis is an inflammatory disease of the dental supporting tissues that leads to bone destruction and tooth loss. Its severe form affects ~11% of the adult population worldwide (reviewed by Kassebaum et al¹ and Richards²). It is now known that the underlying tissue damage observed in this disease results from an excessive immune response to subgingival pathogens.³ Different inflammatory components have been suggested to participate in this response, including cytokines and metalloproteinases (MMPs).^{4,5}

Abnormal recognition of bacterial products leads to the activation of resident cells such as fibroblasts and dendritic cells, in addition to promoting cell (neutrophils and mononuclear cells) influx in to the gums, triggering an ongoing scenario of inflammation the tissue.^{4,5} Innate immunity cytokines (TNF- α , IL-1, and IL-6) are then produced, which amplify the inflammation by increasing cell migration via upregulation of adhesion molecules and inflammatory mediators, promoting bone resorption

42. Curylofo-Zotti FA, Elburki MS, Oliveira PA, Cerri PS, Santos LA, Lee HM, et al. Differential effects of natural Curcumin and chemically modified curcumin on inflammation and bone resorption in model of experimental periodontitis. Arch Oral Biol. 2018;91(April):42–50.



Differential effects of natural Curcumin and chemically modified curcumin on inflammation and bone resorption in model of experimental periodontitis



Fabiana Almeida Curylofo-Zotti^{a,1}, Muna S. Elburki^b, Priscilla Aparecida Oliveira^c, Paulo Sérgio Cerri^f, Leandro Alves Santos^a, Hsi-Ming Lee^b, Francis Johnson^d, Lorne M. Golub^b, Carlos Rossa Junior^a, Morgana Rodrigues Guimarães-Stabili^{a,*}

^a Department of Restorative Dentistry School of Dentistry of Ribeirão Preto University of São Paulo Ribeirão Preto SP Brazil

^b Department of Oral Biology and Pathology, School of Dental Medicine, SUNY at Stony Brook, Stony Brook, USA

^c Laboratory of Histology and Embryology, School of Dentistry at Araraquara, UNESP, Araraquara, SP, Brazil

^d Department of Chemistry and Pharmaceutical Science, SUNY at Stony Brook, Stony Brook, USA

ARTICLE INFO

Keywords:

Bone resorption
Chemically modified curcumin (CMC2.24)
Periodontal disease
Lipopoly saccharide
Inflammation

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to compare the effects of the oral administration of natural curcumin and a chemically modified curcumin (CMC2.24) on osteoclast-mediated bone resorption, apoptosis, and inflammation in a murine model of experimental periodontal disease.

Design: Fifty male rats were distributed among the following treatment groups: (i) 2% carboxymethylcellulose, (ii) CMC2.24 30mg/kg body weight, (iii) Curcumin 100mg/kg body weight and (iv) no treatment. Compounds were administered daily by oral intubation over a 15-day period of time. Periodontal disease was induced by injections of LPS (lipopolysaccharide) into the gingival tissues three times per week. Contralateral sides were injected with the same volume of PBS (phosphate buffered saline) vehicle. After 15 days, hemimaxilla and gingival tissues were harvested. Bone resorption was assessed by μ CT (micro-computer tomography). Formalin-fixed, paraffin embedded histological sections were stained with haematoxylin/eosin (H/E) for the assessment of cellular infiltrate or subjected to immunohistochemistry for detecting TRAP (tartrate-resistant acid phosphatase)-positive cells and caspase-3. Apoptosis was assessed in the gingival tissues by DNA fragmentation.

Results: CMC2.24 and curcumin caused a significant reduction of the inflammatory cell infiltrate, however μ CT analysis showed that only CMC2.24 reduced bone resorption and the number of TRAP-positive multinucleated cells (osteoclasts). Curcumin, but not CMC2.24, significantly reduced the number of apoptotic cells in the gingival tissues and of osteocytes in the alveolar bone crest.

Conclusions: The results suggest that CMC2.24 and curcumin inhibit inflammation by different mechanisms, but only CMC2.24 was capable of reducing alveolar bone resorption in the LPS-induced model of periodontitis.

1. Introduction

Natural curcumin (diferuloylmethane) is a hydrophobic polyphenol composed of a mixture of three curcuminoids: curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin with various biological activities reported (Sheikhd, Park, Lee, & Lee, 2013). Diverse studies report on anti-inflammatory, anti-microbial and anti-neoplastic properties of curcumin in diverse conditions such as diabetes, cancer, auto-immune conditions and chronic inflammatory conditions including Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Despite the promising perspectives (Di Martino et al., 2017; Kumar, Ahuja, Ali, & Baboota, 2010), clinical use of curcumin is limited because of its poor absorption in the

gastrointestinal tract, short plasma half-life and low bioavailability after oral administration (Anand, Kumaramakan, Newman, & Aggarwal, 2007; Shoba et al., 1998).

Based on the reports of potent biological activities and on studies indicating its safety and virtual absence of unwanted side effects (Lao et al., 2006; Venillo, Ramamurthy, Golub, & Rifkin, 1994), there is great interest in developing synthetic analogues, with a defined and consistent chemical composition and improved pharmacological properties. The so-called chemically modified curcumins (CMC) combine low toxicity and potent inhibitory activity of matrix metalloproteinases (MMPs) (Zhang, Golub, Johnson, & Wishnia, 2012), properties that justify an assessment in vivo models. CMCs are part of a class of

43. Lu LG, Zeng M De, Mao YM, Li JQ, Wan M Bin, Li CZ, et al. Oxymatrine therapy for chronic hepatitis B: A randomized double-blind and placebo-controlled multi-center trial. *World J Gastroenterol.* 2003;9(11):2480–3.

• VIRAL HEPATITIS •

Oxymatrine therapy for chronic hepatitis B: A randomized double-blind and placebo-controlled multi-center trial

Lun-Gen Lu, Min-De Zeng, Yi-Min Mao, Ji-Qiang Li, Mo-Bin Wan, Cheng-Zhong Li, Cheng-Wei Chen, Qing-Chun Fu, Ji-Yao Wang, Wei-Min She, Xiong Cai, Jun Ye, Xia-Qiu Zhou, Hui Wang, Shan-Ming Wu, Mei-Fang Tang, Jin-Shui Zhu, Wei-Xiong Chen, Hui-Quan Zhang

Lun-Gen Lu, Min-De Zeng, Yi-Min Mao, Ji-Qiang Li, Shanghai Institute of Digestive Disease, Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200001, China
Mo-Bin Wan, Cheng-Zhong Li, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
Cheng-Wei Chen, Qing-Chun Fu, Liver Disease Research Center, Nanjing Military Command, Shanghai 200233, China
Ji-Yao Wang, Wei-Min She, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
Xiong Cai, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
Jun Ye, Shanghai Putuo District Central Hospital, Shanghai 200062, China
Xia-Qiu Zhou, Hui Wang, Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025, China
Shan-Ming Wu, Mei-Fang Tang, Shanghai General Hospital of Infectious Diseases, Shanghai 200083, China
Jin-Shui Zhu, Wei-Xiong Chen, Shanghai No.6 People's Hospital, Shanghai 200230, China
Hui-Quan Zhang, Shanghai Shibei Hospital, Shanghai 200073, China
Supported by the Key Project of Shanghai Medical Development Foundation (NO: 99ZD1001) and grants from 1999 Foundation of Chinese Liver Diseases Association for Yong Scholars
Correspondence to: Lun-Gen Lu, MD, Shanghai Institute of Digestive Disease, Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200001, China. lulgeng@online.sh.cn
Telephone: +86-21-33070834 Fax: +86-21-63364118
Received: 2003-05-13 Accepted: 2003-06-19

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of capsule oxymatrine in the treatment of chronic hepatitis B.

METHODS: A randomised double-blind and placebo-controlled multicenter trial was conducted. Injection of oxymatrine was used as positive-control drug. A total of 216 patients with chronic hepatitis B entered the study for 24 weeks, of them 108 received capsule oxymatrine, 36 received injection of oxymatrine, and 72 received placebo. After and before the treatment, clinical symptoms, liver function, serum hepatitis B virus markers, and adverse drug reaction were observed.

RESULTS: Among the 216 patients, six were dropped off, and 11 inconsistent with the standard were excluded. Therefore, the efficacy and safety of oxymatrine in patients were analysed. In the capsule treated patients, 76.47 % became normal in ALT level, 38.61 % and 31.91 % became negative both in HBV DNA and in HBeAg. In the injection treated patients, 83.33 % became normal in ALT level, 43.33 % and 39.29 % became negative both in HBV DNA and in HBeAg. In the placebo treated patients, 40.00 % became normal in ALT level, 7.46 % and 6.45 % became negative both in HBV DNA and in HBeAg. The rates of complete response and partial response were 24.51 % and 57.84 % in the capsule treated patients, and 33.33 % and

50.00 % in the injection treated patients, and 2.99 % and 41.79 % in the placebo treated patients, respectively. There was no significance between the two groups of patients, but both were significantly higher than the placebo. The adverse drug reaction rates of the capsule, injection and placebo were 7.77 %, 6.67 % and 8.82 %, respectively. There was no statistically significant difference among them.

CONCLUSION: Oxymatrine is an effective and safe agent for the treatment of chronic hepatitis B.

Lu LG, Zeng MD, Mao YM, Li JQ, Wan MB, Li CZ, Chen CW, Fu QC, Wang JY, She WM, Cai X, Ye J, Zhou XQ, Wang H, Wu SM, Tang MF, Zhu JS, Chen WX, Zhang HQ. Oxymatrine therapy for chronic hepatitis B: A randomized double-blind and placebo-controlled multi-center trial. *World J Gastroenterol* 2003; 9(11): 2480-2483
<http://www.wjgnet.com/1007-9327/9/2480.asp>

INTRODUCTION

Oxymatrine is a kind of alkaloid extracted from a Chinese herb *Sophora alopecuroides* L.^[1] Basic and clinical researches suggested that oxymatrine had the following pharmacological effects such as anti-virus, protecting hepatocytes, anti-hepatic fibrosis, immune regulation, etc.^[2-5] In particular, wide attention was paid to its inhibitory effect on hepatitis B virus (HBV) in recent years. Oxymatrine has been proved to have distinct anti-virus effect in the treatment of chronic hepatitis B (CHB)^[6-11]. But no information is available about the therapeutic efficacy and safety of oxymatrine capsule treated CHB. In this paper, we evaluated the therapeutic efficacy and safety of oxymatrine (kurorinone) capsule in the treatment of CHB based on a randomized multi-centre, double-blind and placebo-controlled clinical trial.

MATERIALS AND METHODS

Research design

This study was a clinical trial characterized by multi-centre, randomization, double blinding and placebo-control, which was fulfilled by Renji Hospital of Shanghai Second Medical University, Zhongshan Hospital of Fudan University, Changhai Hospital of Second Military Medical University.

Selection of subjects

Enrolled criteria: Age: 18-65 years old, regardless of sex, positiveness of serum HBeAg and HBV DNA for at least 6 months before enrolling, positiveness of serum HBeAg for at least 6 months before enrolling, abnormal serum value of alanine transaminase (ALT) twice or more with a value 1.2 times greater than normal upper limit and a duration more than 8 weeks between two tests within 6 months before enrolling, the serum

44. 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.



Oxymatrine alleviates periodontitis in rats by inhibiting inflammatory factor secretion and regulating MMPs/ TIMP protein expression¹

Ni Deng¹, Lili Xie², Yongwei Li³, Haishu Lin⁴, Renhui Luo⁵

¹MS, Department of Stomatology, Hainan General Hospital, Haikou, China. Acquisition of data, critical revision, final approval.

²MS, Department of Stomatology, Hainan General Hospital, Haikou, China. Statistical analysis, critical revision, final approval.

³MS, Department of Stomatology, Hainan General Hospital, Haikou, China. Design of the study, critical revision, final approval.

⁴MS, Department of Stomatology, Guangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Guangzhou, China. Design of the study, critical revision, final approval.

Abstract

Purpose: To investigate the effect of oxymatrine on periodontitis in rats and related mechanism.

Methods: Ninety SD rats were divided into control, model, 10, 20 and 40 mg/kg oxymatrine and tinidazole groups. The periodontitis model was established in later 5 groups. The 10, 20 and 40 mg/kg oxymatrine groups were intragastrically administrated with 10, 20 and 40 mg/kg oxymatrine, respectively. The tinidazole group was intragastrically administrated with 100 mg/kg tinidazole. The treatment duration was 4 weeks. The tooth mobility, gingival and plaque indexes, serum inflammatory factor levels and gingival tissue matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) protein levels were detected.

Results: After treatment, compared with model group, in 40 mg/kg oxymatrine group the rat general conditions were obviously improved, the tooth mobility, gingival index and plaque index were significantly decreased ($P<0.05$), the serum tumor necrosis factor- α , interleukin- 1β and prostaglandin E_2 levels were significantly decreased ($P<0.05$), the MMP-2 and MMP-9 protein levels were significantly decreased ($P<0.05$), and the TIMP-2 protein level was significantly increased ($P<0.05$).

Conclusions: Oxymatrine can alleviate the experimental periodontitis in rats. The mechanism may be related to its inhibiting inflammatory factor secretion and regulating MMPs/TIMP protein expression.

Key words: Periodontitis. Matrix Metalloproteinases. Rats.