

BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL CRONICA

Tesis presentada por **D. Carlos Mendieta Fiter**,
Licenciado en Medicina y Cirugía, Especialista en
Estomatología, Assistant Professor de Periodoncia
y Odontología Preventiva de la Universidad de
Columbia en Nueva York, para optar al Grado de
Doctor.



A handwritten signature in black ink, consisting of a vertical line on the left, a series of loops and curves in the middle, and a vertical line on the right that ends in a small hook.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Profesor Doctor D. José María Conde Vidal, Catedrático de Estomatología Médica de la Escuela de Estomatología de la Universidad de Barcelona, y Director de esta Tesis Doctoral su apoyo y facilidades prestadas para la realización y presentación de la misma.

Esta tesis se ha realizado durante la estancia del Doctorando en el Departamento de Periodoncia de la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota, a cuyo Chairman, el Dr. Charles M. Reeve expreso mi sincero agradecimiento, y en la Universidad de Columbia de Nueva York, en colaboración con la Cátedra de Estomatología Médica de la Universidad de Barcelona.

Mi más profundo agradecimiento para la Dra. Lina Badimon Maestro, Doctora en Farmacia por la Universidad de Barcelona, Associate Professor of Medicine del Mount Sinai School of Medicine de la City University of New York, sin cuya ayuda y apoyo esta Tesis nunca se hubiera realizado.

A Lina y Juan-Carlos

A mis padres

INDICE

INTRODUCCION

1. Clasificación	1
2. Etiología	2
3. Patogénesis	6
a) Lesión inicial	10
b) Lesión temprana	12
c) Lesión establecida	13
d) Lesión avanzada	15

PROSTAGLANDINAS

1. Vías sintéticas	17
a) Prostaglandin sintetasa	19
b) Síntesis de las prostaglandinas primarias y TxB ₂	22
c) Especificidad en la formación de metabolitos del ácido araquidónico	23
d) Lipoxigenasa	24
2. Catabolismo de las prostaglandinas	
a) Vías metabólicas	27
b) Especificidad de sustrato de la PGDH	29
c) Localización del 15-hidroxi prostaglandin dehidrogenasa	30

PROSTAGLANDINAS Y REABSORCION OSEA

1. Estudios en cultivos de tejido óseo	32
2. Estudios experimentales en animales de laboratorio	34
3. Estudios en tumores que sintetizan prostaglandinas	36
4. Estudios con productos que inhiben la síntesis de prostaglandinas	37

PROSTAGLANDINAS Y TEJIDO GINGIVAL

1. Presencia en tejido gingival de un factor estimulador de la reabsorción ósea	41
2. Medición de prostaglandinas en tejido gingival humano	42
3. Síntesis de prostaglandinas en tejido gingival	45

EL PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL CRONICA

48

HIPOTESIS

52

OBJETIVOS

53

MATERIALES Y METODOS

1. Índice gingival	54
2. Índice enfermedad periodontal	55
3. Obtención y procesado de muestras	57

4. Análisis histológico	58
5. Determinación de proteínas	62
6. Biosíntesis de prostaglandinas	64
7. Cromatografía en capa fina	65
8. Evaluación de resultados y análisis estadístico	67
9. Procedimiento seguido en el estudio clínico y de laboratorio	69

RESULTADOS

1. Evaluación clínica	72
a) Selección pacientes	
b) Índice gingival	
c) Pérdida de inserción Índice enfermedad periodontal (PDI)	
2. Análisis histológico	76
3. Biosíntesis de prostaglandinas	79
4. Relación entre parámetros clínicos	81
5. Relación entre parámetros clínicos y porcentaje de tejido conectivo ocupado por infiltrado inflamatorio denso	82
6. Relación entre índice gingival y perfil de biosíntesis de prostaglandinas	83
7. Relación entre índice de enfermedad periodontal y perfil de biosíntesis de prostaglandinas	83
8. Relación entre la pérdida de inserción y perfil de biosíntesis de prostaglandinas	84
9. Relación del porcentaje de tejido conectivo ocupado por infiltrado inflamatorio denso y perfil de biosíntesis de prostaglandinas	85
10. Efecto del sexo de los pacientes en los resultados obtenidos	86
11. Figuras y Tablas	88

DISCUSION

1. Evaluación clínica	214
2. Análisis histológico	214
3. Biosíntesis de prostaglandinas	215
4. Relación entre parámetros clínicos	223
5. Relación entre parámetros clínicos y porcentaje de tejido conectivo ocupado por infiltrado inflamatorio denso	224
6. Relación del índice gingival, índice de enfermedad periodontal y pérdida de inserción con el perfil de biosíntesis de prostaglandinas	225
7. Relación del porcentaje de tejido conectivo ocupado por infiltrado inflamatorio denso con el perfil de prostaglandinas	226
8. Efecto del sexo de los pacientes en los resultados obtenidos	227

CONCLUSIONES

229

REFERENCIAS

230

INTRODUCCION

La periodontitis crónica, causa más común de la pérdida de dientes en la población adulta, es la enfermedad más difundida de los tejidos que sostienen el diente. Se trata de una enfermedad de progresión lenta, indolora, que se caracteriza por inflamación de la encía causada por colonización bacteriana de superficies dentales adyacentes, y que extendida a tejidos periodontales más profundos, resulta en la formación de bolsas, destrucción del hueso alveolar, movilidad de los dientes y exfoliación de los mismos ¹. Este proceso ha sido subdividido clínicamente en gingivitis crónica y periodontitis, dependiendo de la profundidad respecto a la unión amelocementaria; sin embargo, la transición de la gingivitis crónica a la periodontitis es poco conocida, sugiriéndose que mientras que la gingivitis crónica puede predisponer a la periodontitis, se trata también de una enfermedad separada.

1. CLASIFICACION

La periodontitis, tal como hemos definido, es una enfermedad inflamatoria del periodonto que se caracteriza por la presencia de a) bolsa(s) periodontales y b) reabsorción ósea activa con inflamación aguda.

Cinco formas distintas de periodontitis se presentan en humanos:

1. Periodontitis prepuberal
2. Periodontitis juvenil

3. Periodontitis crónica del adulto
4. Periodontitis rápidamente progresiva
5. Gingivitis ulceronecrotizante aguda

2. ETIOLOGIA

Investigaciones realizadas en los últimos diez años han señalado definitivamente el papel primordial de las bacterias en el inicio de la enfermedad periodontal ^{2,3}. Ha sido muy importante la confirmación por otros autores del trabajo de Løe y cols.⁴ que indicaba una relación causa-efecto entre las bacterias y la inflamación gingival ⁵⁻⁸. Todos estos trabajos han servido de base para un estudio profundo de la gingivitis en perros Beagle ⁹ y para experimentos en animales con el objetivo de convertir una gingivitis crónica en periodontitis activa ¹⁰. Los resultados de estos estudios han confirmado la importancia de la acumulación de placa supragingival como prerequisite para la aparición de placa subgingival y consecuentemente de una periodontitis crónica. Por razones obvias, datos similares en humanos no han podido ser obtenidos. Sin embargo, estudios epidemiológicos ¹¹ y diferentes modelos terapéuticos longitudinales ¹²⁻¹⁵ han señalado una relación similar en humanos, entre los niveles de acumulación de placa y varios parámetros de enfermedad periodontal. En conjunto, los resultados de experimentos en animales y los datos de estudios epidemiológicos en humanos han demostrado una relación clara y consistente entre la acumulación de placa bacteriana y la enfermedad periodontal.

Se ha demostrado que la falta de limpieza de las superficies dentales propicia un cambio de salud gingival a gingivitis ⁴. En este mismo estudio, el análisis paralelo

de la placa microbiana demostró una asociación cada vez más compleja de microorganismos adheridos a las superficies dentales a medida que se desarrolla y progresa la gingivitis ¹⁶. Por otra parte, el cepillado dental y el uso de la seda dental eliminaron las bacterias y restauraron el estado de salud gingival ⁴. Asimismo, el uso de antibióticos retarda la acumulación de placa bacteriana y la aparición de gingivitis ¹⁷, mientras que el uso de un colutorio bucal de clorhexidina causa una supresión total de la placa bacteriana y previene la aparición de gingivitis ¹⁸.

Todos estos estudios demuestran claramente la relación entre la eliminación de depósitos bacterianos de la superficie dental y el retraso en la aparición de gingivitis y periodontitis, señalando a las bacterias como factores primordiales en la etiología de la enfermedad periodontal.

Estudios más recientes intentan demostrar una relación directa causal entre microorganismos específicos, presentes en la placa dental, y diferentes estadios y tipos de enfermedad periodontal. Así, en la encía sana predominan cocos y bacilos anaerobios facultativos gram-positivos, en su mayor parte de las especies *Actinomyces* y *Streptococos* ¹⁹⁻²¹. Entre los bacilos anaerobios facultativos, el *Actinomyces viscosus* tiene afinidad específica por la superficie radicular ²², mientras que entre los cocos anaerobios facultativos destaca el *Streptococcus sanguis* por ser el que se adhiere en mayor número al esmalte y al cemento ²³, y por producir monosacáridos extracelulares a partir de la sacarosa, los cuales desempeñan un papel importante en la acumulación de bacterias sobre los dientes; en un día, la cantidad de bacterias se multiplica de 100 a 1000 veces, siendo dicho incremento dependiente del crecimiento del *S. sanguis* sobre la superficie dental ²⁴.

La acumulación de bacterias a lo largo del margen gingival durante 3 ó 4 días da por resultado gingivitis. Los estudios microscópicos distinguen tres fases en el desarrollo de la flora microbiana en un período de 2 semanas ¹⁶. En la primera fase, la flora está dominada por cocos gram-positivos, bacilos gram-positivos y cocos gram-negativos, apareciendo en la segunda microorganismos filamentosos y durante la tercera fase los espirilos y espiroquetas ¹⁶. En la gingivitis establecida, el cultivo bacteriano demuestra un aumento en el número de bacterias anaerobias con respecto a las aerobias y facultativas ²⁵, y en el número de gram-negativos y formas móviles. Entre las bacterias anaerobias, es frecuente encontrar *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides melaninogenicus* subespecie *intermedius* ²⁶.

En las primeras fases de la periodontitis la flora bacteriana es similar a la de la gingivitis ^{27,28}. En los casos de periodontitis no tratada, el *Bacteroides gingivalis* constituye hasta el 40% de la flora cultivable y las espiroquetas hasta el 30%, mientras que en los casos tratados, el *Bacteroides gingivalis* no llega al 5% y no se detectan espiroquetas ²⁹. En los casos de periodontitis avanzada con inflamación, el *Bacteroides gingivalis* y el *Fusobacterium nucleatum* constituyen hasta el 75% de la flora total cultivable ³⁰. Sin embargo, y aunque algunos microorganismos aparezcan estrechamente relacionados a las lesiones periodontales crónicas del adulto, no se han obtenido pruebas concluyentes que impliquen a un microorganismo o grupo de microorganismos determinados como agentes etiológicos específicos de la periodontitis del adulto ³¹.

De la misma forma, tampoco el perfil inmunológico de estos pacientes aporta pruebas que impliquen a uno o más microorganismos como agentes causales ³²⁻³⁵. Se ha sugerido una correlación entre el *Bacteroides gingivalis* y un título de anticuerpos elevado en pacientes con periodontitis del adulto, pero no ha sido

suficientemente reproducibile y predecible cómo para implicar al *B. gingivalis* como agente etiológico único ³¹. Es posible que la ausencia de una elevación específica en el título de anticuerpos en pacientes con periodontitis crónica del adulto se deba a una activación policlonal que produciría una elevación generalizada de los títulos de anticuerpo ^{36,37}.

Sin lugar a dudas, el mayor obstáculo en el estudio de la especificidad bacteriana en la periodontitis crónica del adulto radica en la ausencia de un criterio absoluto de enfermedad periodontal activa, debido a la carencia de los medios diagnósticos necesarios para identificar con exactitud un "brote" de actividad destructiva, incluyendo el momento exacto de inicio y el de terminación. Con respecto a este punto, en un estudio reciente , Slots ³⁸ ha relacionado al *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, al *Bacteroides gingivalis* y al *Bacteroides intermedius* con "brotes" de enfermedad periodontal destructiva en un grupo de 196 pacientes con periodontitis avanzada.

Finalmente, en la periodontitis juvenil parece haber un mayor acuerdo, habiéndose señalado al *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ³⁹⁻⁴¹ como posible agente etiológico. Este microorganismo se encuentra en proporciones elevadas en las lesiones de pacientes con periodontitis juvenil localizada que además presentan títulos elevados de anticuerpos a *A. actinomycetemcomitans* Y4 ⁴²⁻⁴⁶, y que vuelven a la normalidad tras el tratamiento ⁴⁴.

En conclusión, las diversas formas de periodontitis son de etiología bacteriana y la información actual al respecto apoya la hipótesis de que bacterias o grupos de bacterias están específicamente relacionadas con ciertas formas clínicas. Las bacterias y sustancias que éstas segregan pueden causar alteraciones patológicas tisulares a través de los mecanismos siguientes:

- a) desplazamiento del epitelio de unión de la superficie del diente, mediante la fuerza física que crea el exudado o a través de acción enzimática, a fin de conseguir la extensión rápida en dirección apical ⁴⁷.
- b) producción de leucotoxinas que interfieren con el funcionamiento normal de mecanismos de defensa tales como los leucocitos encargados de la fagocitosis ^{45,48,49}.
- c) interacción con sistemas y células del huésped con el fin de provocar una inflamación aguda y posiblemente activar procesos inmunopatológicos que conducirán a alteraciones tisulares patológicas ^{3,36,50-54}.
- d) algunos componentes bacterianos, por ejemplo endotoxinas, pueden actuar directamente sobre células óseas causando reabsorción ⁵⁵⁻⁵⁷.

3. PATOGENESIS

En condiciones de salud, el diente se halla anclado al hueso alveolar merced a la presencia del ligamento periodontal, altamente vascularizado y bien innervado, compuesto de fibras de colágeno denso que unen el cemento que cubre la raíz del diente con el hueso alveolar. La mayor parte de la raíz del diente, con excepción de una zona de 1-2 mm inmediatamente apical y paralela a la unión amelocementaria, está dentro del hueso alveolar. La cresta ósea y la zona cervical están cubiertas por tejido gingival que está adherido al hueso alveolar y a la zona de raíz que protruye del alvéolo merced a fibras de colágeno denso. La encía también está unida al esmalte cervical por una banda de epitelio de unión que se continua con el epitelio del surco gingival y el epitelio oral que recubre la superficie vestibular de la encía.

La superficie del diente adyacente al surco gingival está normalmente colonizada por una fina capa de bacterias predominantemente Gram-positivas compatibles con un estado de salud periodontal ¹⁹⁻²¹. Conceptos previos, que únicamente concebían un estado de salud periodontal en la ausencia de bacterias, están siendo reemplazados por un concepto más real que contempla la presencia de una población microbiana residente normal, compatible con la salud periodontal, y que además, ayuda a mantenerla al ocupar un espacio ecológico que va a ser inaccesible a otros microorganismos menos deseables. Esta población microbiana residente normal está compuesta principalmente por Estreptococos y Actinomicetes, además de otras especies microbianas que son colonizadores iniciales de superficies sin bacterias. Cuando las superficies dentales se limpian con regularidad, estos microorganismos tienen la capacidad de recolonizar rápidamente estas superficies limpias ²³, propiedad que explica su preponderancia en denticiones bien mantenidas en estado de salud.

Una barrera epitelial intacta y el alto turnover epitelial con descamación rápida, impiden a las bacterias penetrar más profundamente. Por otra parte, las bacterias y/o sus productos exógenos que pueden alcanzar, a través del relativamente permeable epitelio de unión, el tejido conectivo más profundo, son eliminados por los mecanismos normales de defensa del huésped, limitándose de esta forma sus efectos patógenos ⁵⁸. La delgada banda de linfocitos que frecuentemente se observa paralela al epitelio de unión, aún en denticiones perfectamente sanas, es un reflejo morfológico de esta interacción parásito-huésped. Tejidos conectivos gingivales sin un mínimo infiltrado inflamatorio son muy raros, aún en casos de animales libres de gérmenes (germfree) ^{59,60}. Por otra parte, frecuentemente se observan en la zona del epitelio de unión linfocitos polimorfonucleares,

probablemente atraídos por el efecto quimiotáctico de productos bacterianos y componentes activados de la cascada del complemento.

A pesar de cambios sutiles de corta duración que pueden ocurrir en la composición de la población microbiana residente normal, o en la respuesta del huésped a su presencia, el estado de los tejidos tiende a permanecer estable por largos períodos de tiempo sin que se produzca una sustitución del colágeno por infiltrado inflamatorio.

Si factores ambientales, por ejemplo el control de placa bacteriana, se alteran de forma que permitan un cambio importante en el número y composición de la flora bacteriana ^{25,61,62}, el equilibrio normal entre parásito y huésped puede desbalancearse en favor del primero. Como resultado, puede haber un incremento en el número de microorganismos y pueden aparecer especies bacterianas nuevas, para las cuales el huésped no está preparado. Todo esto puede conducir a una intensificación de la reacción inflamatoria, con mayor presencia de polimorfonucleares neutrófilos en la zona del epitelio de unión, un mayor infiltrado linfocítico del tejido conectivo subyacente, aparición de células plasmáticas, que pueden convertirse en la célula predominante del infiltrado inflamatorio, y destrucción concomitante del colágeno gingival ^{54,63}. Clínicamente, estos cambios se traducen en tumefacción y enrojecimiento gingivales y en sangrado durante el sondaje periodontal, resultado éste último de la rotura de capilares multiplicados y dilatados adyacentes al epitelio de unión ⁶⁴.

Es posible que el huésped responda y se adapte a las nuevas condiciones de forma que se reestablezca un nuevo equilibrio entre el número incrementado de bacterias, las recientemente adquiridas nuevas bacterias y las defensas del huésped. Es interesante mencionar que este equilibrio puede alcanzarse en

presencia de un mayor volumen de tejido gingival infiltrado, de una predominancia de células plasmáticas, de una pérdida de colágeno gingival adyacente al diente, y de la presencia de un plexo vascular dilatado subyacente al epitelio de unión. Estos cambios tisulares se acompañan además de un incremento en el número de células y en la cantidad de flujo procedentes del surco gingival. Así pues, un nuevo equilibrio entre huésped y parásito puede alcanzarse en condiciones que ya no son compatibles con un periodonto sano y que tienden a mantener un estado de gingivitis crónica.

Desequilibrios en la relación huésped-parásito pueden resultar en ciclos con incremento o disminución en la intensidad de la respuesta inflamatoria, alternándose de esta forma períodos de remisión espontánea con períodos de destrucción tisular. Por tanto, cambios cíclicos son de esperar y han sido descritos en lo que se refiere a grado de inflamación gingival ^{14,65}. Estas periódicas exacerbaciones inflamatorias, con el paso del tiempo, pueden conducir a una destrucción tisular más severa, con pérdida de fibras dentogingivales y cresta ósea. En el momento en que el proceso destructivo afecta a las fibras de colágeno insertadas en el cemento, estamos ante una periodontitis.

La periodontitis se caracteriza por: 1) conversión del epitelio de unión en epitelio de la bolsa periodontal, que posteriormente se ulcera, 2) formación de un infiltrado inflamatorio denso compuesto por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, con participación variable de leucocitos polimorfonucleares, 3) reducción en la cantidad de colágeno presente en el tejido conectivo gingival que forma la pared lateral de la bolsa periodontal, 4) destrucción de la inserción del tejido conectivo al cemento, y 5) períodos cíclicos y variables de reabsorción osteoclástica con destrucción de hueso alveolar,

A medida que ocurren éstos cambios, la pláca bacteriana subgingival y los restos de epitelio de unión avanzan en dirección apical a lo largo de la raíz, lo cual resulta en formación y profundización de la bolsa periodontal, extendiéndose de esta forma el proceso destructivo a zonas más apicales del periodonto.

Atendiendo a las características histopatológicas de la lesión periodontal, Page y Schroeder ⁵⁴ han descrito cuatro estadios en la progresión de la enfermedad periodontal:

- a) Lesión inicial
- b) Lesión temprana
- c) Lesión establecida
- d) Lesión avanzada

a) Lesión inicial

La lesión inicial, que aparece en tejido normal a los 2-4 días de acumulación de placa bacteriana, está limitada a la zona del surco gingival y entre los tejidos afectados se incluyen una zona del epitelio de unión y la zona más cervical del tejido conectivo. La zona de tejido conectivo afectado raramente excede del 5-10% del total ⁶⁶⁻⁶⁸, aunque a medida que se forma la bolsa periodontal, en estadios posteriores, la reacción inflamatoria se extiende en dirección apical y lateral.

Durante el estadio inicial, los vasos del plexo gingival se dilatan y gran número de polimorfonucleares neutrófilos emigran en dirección al epitelio de unión y el surco

gingival; algunos macrófagos y linfocitos también pueden verse en el epitelio de unión y el tejido conectivo ⁶⁹.

Una parte del colágeno perivascular desaparece y el espacio es ocupado por fluido, proteínas séricas y células inflamatorias ^{66,69}. Los mecanismos que causan esta pérdida de colágeno son desconocidos pero se ha sugerido la acción de diversas enzimas ^{50,69}. La fibrina es especialmente evidente. Diversas inmunoglobulinas, especialmente IgG, y complemento aparecen en espacios extravasculares del tejido gingival ⁵¹, pero no hay estudios suficientes que determinen el papel de estas sustancias, si es que ejercen alguna, en este estadio inicial.

Esta lesión inicial es probablemente una respuesta tisular a estímulos antigénicos y quimiotácticos en la región del surco gingival ^{70,71}; en realidad, esta reacción inflamatoria aguda puede ser provocada con la simple aplicación en el margen gingival de sustancias quimiotácticas procedentes de la placa bacteriana ⁷².

Las características de esta lesión inicial son:

1. Vasculitis de los vasos subyacentes al epitelio de unión.
2. Migración de leucocitos en dirección al epitelio de unión y el surco gingival
3. Extravasación de proteínas séricas, especialmente fibrina.
4. Presencia de exudado en el surco gingival.
5. Alteración de la zona más coronal del epitelio de unión.
6. Pérdida de colágeno perivascular.

b) Lesión temprana

Inicialmente descrita en 1927 por James y Counsell ⁷³, la lesión temprana es una continuación de la lesión inicial sin una clara línea divisoria ^{66,69}. Aparece en el lugar de la lesión inicial a los 4-7 días de acumulación de placa bacteriana y, fundamentalmente, es el resultado de la formación y acumulación de un infiltrado denso de células linfoides en el tejido conectivo gingival, constituyendo éstas el 75% del total de células. Cantidades importantes de inmunoblastos aparecen en todo el infiltrado, mientras que las células plasmáticas, cuando están presentes, ocupan únicamente zonas periféricas del infiltrado. El infiltrado afecta un 5-15% del tejido conectivo gingival ⁶⁸, la pérdida de colágeno en la zona afectada es de un 60-70% y la mayoría de los fibroblastos presentan alteraciones celulares ^{66,68,74}. Característicamente, estos fibroblastos presentan núcleo lúcido, mitocondrias hinchadas, vacuolización del retículo endoplásmico rugoso y rotura de la membrana celular, siendo aproximadamente tres veces mayores que los fibroblastos del tejido conectivo sano adyacente ^{68,74-78}. Las características celulares del infiltrado y la naturaleza de las alteraciones patológicas que se observan sugieren que una reacción de hipersensibilidad celular puede ser un componente importante de la lesión temprana ^{53,66,74}.

Los cambios agudos con presencia de exudado inflamatorio persisten en la lesión temprana. La presencia de componentes del suero y leucocitos en el líquido crevicular alcanzan su punto máximo entre los 6 y 12 días después del inicio de la gingivitis clínica ⁹, siendo la cantidad de líquido crevicular un fiel indicador del tamaño de la reacción inflamatoria en el tejido conectivo ^{69,79,80}. En el epitelio de unión pueden verse cantidades variables de polimorfonucleares neutrófilos y células mononucleares, especialmente linfocitos. En algunas zonas, especialmente las más coronales, el epitelio de unión puede estar infiltrado con leucocitos al

extremo de que parecen microabscesos ^{76,81,82}. En esta lesión temprana empieza la proliferación de células basales del epitelio de unión.

Las características de la lesión temprana son:

1. Acentuación de las características de la lesión inicial.
2. Acumulación de células linfoides inmediatamente subyacentes al epitelio de unión en el lugar de la inflamación aguda.
3. Alteraciones celulares patológicas de los fibroblastos.
4. Mayor pérdida de colágeno.
5. Comienzo de proliferación de células basales del epitelio de unión.

c) Lesión establecida

En adultos, la lesión establecida se desarrolla a las 2-3 semanas de acumulación de placa bacteriana ⁸³. En niños y adolescentes la lesión temprana se convierte rápidamente en lesión establecida tras la colocación de bandas metálicas de ortodoncia en los dientes ⁸⁴. La característica que distingue a la lesión establecida es la predominancia de células plasmáticas en el tejido conectivo afectado, en un estadio que antecede a la destrucción ósea. Como en estadios anteriores, la lesión está centrada alrededor del fondo del surco gingival y confinada a una zona relativamente pequeña del tejido conectivo gingival. Sin embargo, las células plasmáticas no están confinadas al foco inflamatorio y aparecen en racimos a lo largo de los vasos sanguíneos y entre los haces de fibras de colágeno en zonas profundas del tejido conectivo. Aunque la mayoría de células plasmáticas producen IgG, un pequeño, pero significativo número, contiene IgA, mientras que células

conteniendo IgM se ven muy raramente ^{51,85}. En ocasiones puede verse una subpoblación de células plasmáticas en proceso degenerativo ^{75,78,86}.

Además de la presencia de células plasmáticas, continúan presentes, y frecuentemente acentuadas, las características descritas en estadios anteriores de la lesión ⁷⁸.

El epitelio de unión y el epitelio del surco pueden proliferar y migrar en dirección al tejido conectivo infiltrado y a lo largo de la superficie de la raíz. El surco gingival puede profundizarse y la zona más coronal del epitelio de unión puede convertirse en epitelio de la bolsa.

Grandes cantidades de inmunoglobulinas están presentes en todo el tejido conectivo y epitelial ^{51,85}, y se ha demostrado la presencia de complemento y complejos antígeno-anticuerpo, especialmente alrededor de los vasos sanguíneos ⁵¹. La pérdida continua de colágeno es visible en la zona del infiltrado así como la fibrosis en zonas más distantes.

El hecho de que la lesión establecida sea reversible se desconoce; asimismo, se desconoce si progresa a lesión avanzada. Lo que sí parece evidente es que la mayoría de lesiones establecidas permanecen estables durante largos períodos de tiempo sin progresar a lesiones avanzadas ^{13,87,88}.

Las características de la lesión establecida son:

1. Persistencia inflamación aguda.
2. Predominancia células plasmáticas pero sin pérdida ósea apreciable.
3. Presencia de inmunoglobulinas en espacios extravasculares, en tejido conectivo y en el epitelio de unión.

4. Continúa la destrucción de colágeno.

5. Proliferación, migración apical y extensión lateral del epitelio de unión. Formación de bolsas incipientes puede estar presente.

d) Lesión avanzada

La lesión avanzada corresponde a una franca periodontitis que clínicamente se caracteriza por formación de bolsa periodontal con ulceración y supuración, fibrosis gingival, destrucción del hueso alveolar y ligamento periodontal, movilidad del diente y eventualmente pérdida del mismo.

Las características histopatológicas incluyen pérdida de hueso alveolar, fibrosis gingival, extensas manifestaciones inflamatorias y daño tisular. La lesión ya no está localizada y puede extenderse apical y lateralmente alrededor de la raíz del diente. Continúan los signos de vasculitis exudativa aguda, en presencia de una inflamación crónica, y con un infiltrado inflamatorio denso compuesto de células plasmáticas, linfocitos y macrófagos. Grupos de células plasmáticas, con cambios degenerativos, pueden verse en zonas profundas del tejido conectivo entre restos de colágeno y alrededor de los vasos sanguíneos.

Normalmente, la destrucción ósea empieza en la cresta alveolar del tabique interradicular y, al quedar los espacios medulares expuestos, la médula ósea sufre un proceso de degeneración fibrótica.^{73,89,90.}

Mientras que los grupos de fibras de la encía marginal pierden completamente su orientación y disposición ⁹¹, las fibras transeptales se regeneran continuamente a medida que la lesión progresa apicalmente. Este grupo de fibras parece separar el infiltrado inflamatorio del hueso alveolar, aún en casos en que el hueso interdental

ha sido reabsorbido hasta el tercio apical de la raíz. En la zona del infiltrado crónico, las fibras de colágeno han prácticamente desaparecido, mientras que aparece una fibrosis densa en la zona adyacente. Por otra parte, bandas de epitelio de unión proliferan en dirección apical a lo largo de la raíz y prolongaciones del epitelio de la bolsa se extienden a zonas más profundas del tejido conectivo.

Períodos de exacerbación aguda, con formación de abscesos y pus, se alternan con períodos de remisión. En general, signos de necrosis tisular están ausentes y muchas de las características de esta lesión avanzada coinciden con las de otras conectivopatías crónicas de etiología desconocida, tales como la artritis reumatoide 92.

Las características de la lesión avanzada son:

1. Persistencia de las características de la lesión establecida.
2. Extensión de la lesión al hueso alveolar y ligamento periodontal con importante destrucción ósea.
3. Pérdida continuada del colágeno inmediatamente subyacente al epitelio de la bolsa con fibrosis en zonas más distantes.
4. Células plasmáticas con cambios degenerativos.
5. Formación de bolsas periodontales.
6. Períodos de exacerbación y remisión.
7. Extensas manifestaciones inflamatorias y reacciones inmunopatológicas tisulares.

PROSTAGLANDINAS

El estudio de las prostaglandinas empezó en 1930 cuando dos ginecólogos de la Universidad de Columbia Kurzrok y Lieb ⁹³ descubrieron, durante sus investigaciones sobre inseminación artificial, que el semen humano era capaz de provocar violentas contracciones uterinas y que esta actividad podía ser fácilmente reproducida *in vitro*. Posteriormente, Goldblatt ⁹⁴ (1933) en Inglaterra y von Euler ⁹⁵ (1935) en Suecia, descubrieron, en estudios independientes, una potente actividad estimuladora del músculo liso en el plasma seminal. von Euler estudió el plasma seminal de diferentes especies y encontró efectos similares en el mono, carnero y macho cabrío. von Euler preparó entonces extractos lipídicos de glándulas seminales y encontró esta actividad asociada con la fracción que contenía ácidos solubles en lípidos y denominó a este factor activo prostaglandina, creyendo, que era sintetizada por la próstata.

Tras un largo paréntesis, posiblemente impuesto por la segunda guerra mundial, y a sugerencia de von Euler, Sune Bergström inició sus estudios destinados a la purificación y determinación de la estructura química de las prostaglandinas. En 1957, Bergström y cols ⁹⁶⁻⁹⁸, aislaron por primera vez las primeras prostaglandinas (PGE_1 y $\text{PGF}_1 \alpha$). Hasta esa fecha, la información sobre los ácidos grasos esenciales y los ácidos grasos poliinsaturados se había obtenido mediante una tecnología ardua que precisaba destilación fraccionada y alcalinización a fin de conjugar los enlaces dobles para su posterior lectura por espectrofotometría de

absorción en ultravioleta. La introducción de la cromatografía gas-líquido en los años sesenta permitió el estudio en detalle de los ácidos grasos esenciales y su metabolismo. La biosíntesis de PGE₂ fue realizada en 1964-65 en el Karolinska Institute de Suecia, en Unilever en Holanda y en el laboratorio de la compañía Upjohn de los Estados Unidos ⁹⁹⁻¹⁰¹. En 1969, Weinheimer y Spraggins ¹⁰² descubrieron dos derivados de las prostaglandinas, el 15-epi-PGA₂ y su derivado diéster en importantes cantidades.

Los endoperóxidos PGG₂ y PGH₂ fueron descubiertos por Hamberg y Samuelsson ¹⁰³⁻¹⁰⁵ al incubar por corto tiempo ácido araquidónico con la fracción microsomal de homogenados de glándula seminal de carnero. En 1975, Hamberg y cols. ¹⁰⁶ describieron la biosíntesis del Tromboxano A₂ que, al igual que los endoperóxidos, es capaz de contraer la aorta de conejos y de causar agregación plaquetaria *in vitro*.

En 1976, Moncada y cols.¹⁰⁷ describieron que la fracción microsomal de la aorta de conejo y cerdo transforma los endoperóxidos cíclicos en un nuevo producto altamente inestable que relaja a algunos vasos sanguíneos y previene la agregación plaquetaria. Este producto posteriormente identificado y denominado Prostaciclina o PGI₂, tiene como metabolito estable a la 6-keto-prostaglandina F_{1α} (6-k-PGF_{1α}) que también tiene actividad antiagregante plaquetar.

El estudio de la oxidación del ácido araquidónico en los polimorfonucleares neutrófilos condujo a la identificación del ácido 5-hidroxi-eicosatetraenoico, como el principal metabolito de la vía de la lipoxigenasa ¹⁰⁸. Posteriormente, y en rápida secuencia, se identificaron otros metabolitos hidroxilados del ácido araquidónico, los leucotrienos (LT), para los cuales Samuelsson ¹⁰⁹ propuso en 1981 su nomenclatura. Por último, es interesante señalar que aunque la actividad

fisiológica de los ácidos grasos esenciales, prostaglandinas y leucotrienos había sido descrita en los años 1920-30, el hecho de que las prostaglandinas y los leucotrienos son productos derivados de los ácidos grasos esenciales, no se confirmó hasta los años 1960-70.

Las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos son metabolitos oxidados de ciertos ácidos grasos poli-insaturados de 20 átomos de carbono. En este estudio, sobre la síntesis de prostaglandinas en tejido gingival, voy a centrarme en una breve presentación de la síntesis y catabolismo de los productos del enzima prostaglandin-sintetasa.

Tanto *in vivo*, como en tejidos aislados, la síntesis y el catabolismo de las prostaglandinas y tromboxanos ocurre mayormente en el mismo tejido y probablemente en el mismo grupo de células, por lo que se han llamado hormonas locales. Por tanto, la valoración de las cantidades que ejercen efectos biológicos deben de considerar las vías sintéticas y catabólicas en conjunto.

1. VIAS SINTETICAS

a) Prostaglandin sintetasa (PGS)

En la figura 1 se presenta un esquema de esta vía enzimática en la que puede observarse el carácter limitante de la reacción catalizada por la prostaglandin sintetasa. El paso inicial en la síntesis de los productos de la prostaglandin sintetasa consiste en la incorporación de dos moléculas de oxígeno en la cadena de átomos de carbono del ácido graso, actividad ciclo-oxigenasa, y aunque el

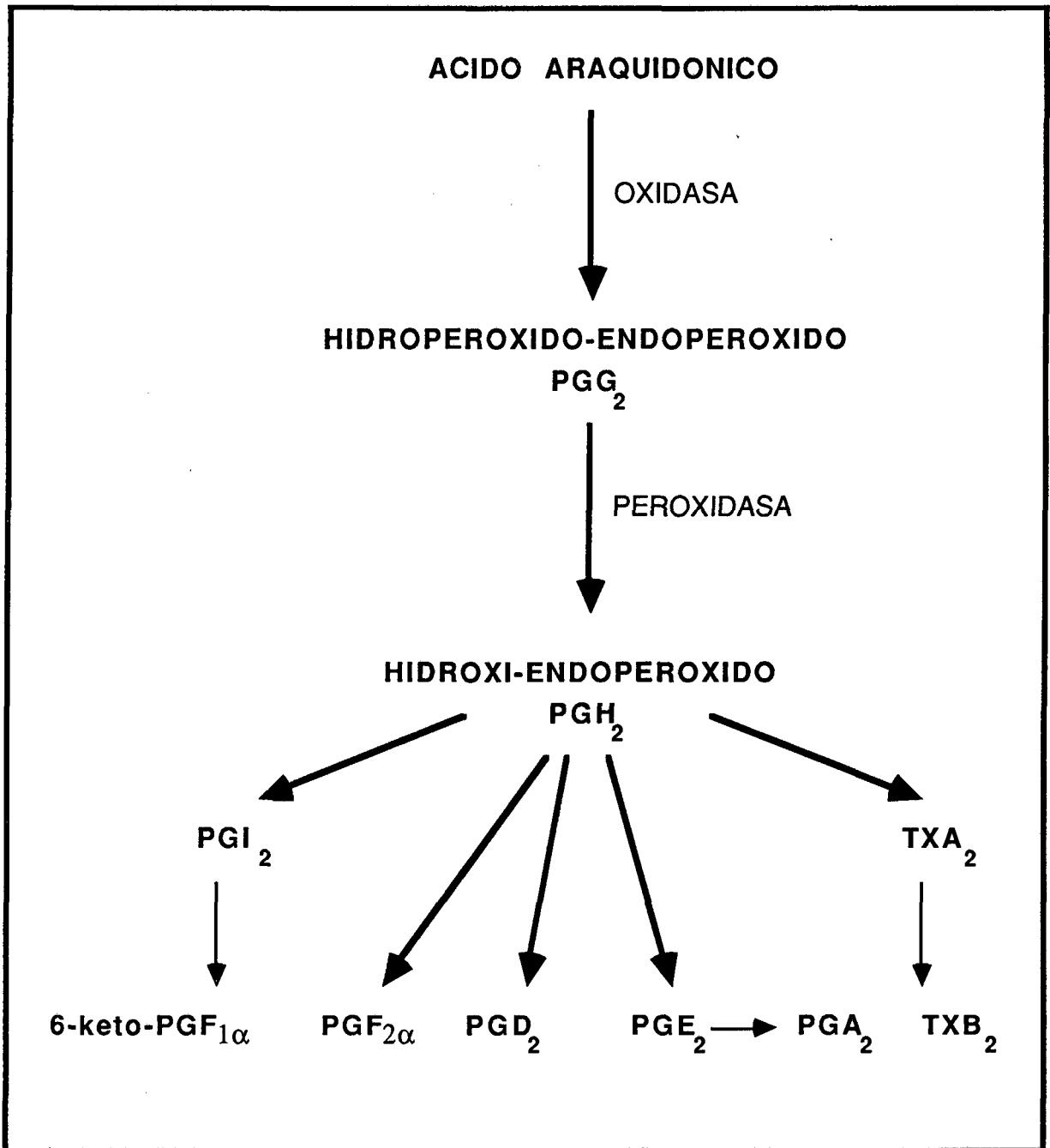


FIGURA 1

hidroperóxido-endoperóxido PGG₂ es el primer producto de la cadena metabólica, el enzima PG-sintetasa purificado posee también actividad de tipo peroxidasa por lo que rápidamente genera los hidroxindoperóxidos (PGH₂) con la consiguiente liberación de una especie molecular oxidante ¹¹⁰. La reacción catalizada por la PG-sintetasa muestra varias especificidades:

* Tres ácidos eicosapolienoicos naturales son sustratos para el enzima, el ácido trienoico o dihomo-gamma-linoleico, el ácido tetraenoico o araquidónico y el ácido pentaenoico. De ellos, el araquidónico es el más abundante en animales.

* El sustrato ha de ser el ácido graso libre, no esterificado. Aunque el ácido araquidónico está ampliamente distribuido en el cuerpo, prácticamente todo está esterificado con fosfolípidos o lípidos neutros ¹¹¹. Esto indica que la hidrólisis del ácido araquidónico esterificado es el primer paso de control de la tasa de producción de los metabolitos del araquidónico mediante la limitación de la cantidad de sustrato para la PG-sintetasa.

* La actividad enzimática PG-sintetasa está tan ampliamente distribuída como su sustrato y en todos los casos se forman los mismos productos, con equivalente especificidad de sustrato y mecanismo. La conversión de PGG₂ en PGH₂ requiere actividad peroxidasa proporcionada por la misma PG-sintetasa o por otras peroxidases, como por ejemplo la glutation-peroxidasa. Las especies moleculares oxidativas liberadas pueden también ser utilizadas por enzimas oxidativos bastante separados de la vía de las prostaglandinas. Así, la "co-oxigenación" del benzo[a]pireno, conocido carcinógeno, producida por la adición de ácido araquidónico a un homogenado de pulmón ilustra un efecto colateral de la síntesis de productos de la prostaglandin-sintetasa particularmente interesante ¹¹². Como el pulmón presenta mucha actividad PG-sintetasa y está expuesto a hidrocarburos

policíclicos en el humo del tabaco, esta co-oxigenación despierta posibles mecanismos carcinogénicos en este tejido.

b) Síntesis de las prostaglandinas primarias y tromboxano A₂

Aunque casi todos los tejidos sintetizan PGG₂ y PGH₂, y estos endoperóxidos tienen actividades biológicas, los efectos más importantes de los productos de degradación del araquidónico son adscritos a las llamadas prostaglandinas primarias y tromboxano A₂ (Figura 1), productos de conversión de los endoperóxidos.

En la mayoría de los sistemas biológicos se produce más de una prostaglandina, junto con TxA₂. Como cada prostaglandina tiene un efecto biológico diferente, el efecto resultante es el de dos fuerzas opuestas ¹¹³, así por ejemplo, el efecto vasoconstrictor del TxA₂ y el vasodilatador de PGE₂ y PGI₂.

Para TxA₂ y PGI₂ se han descrito dos sistemas enzimáticos, la tromboxano-sintetasa y la prostaciclina-sintetasa respectivamente, catalizando las transformaciones. Sin embargo, para las otras prostaglandinas hay todavía discusión sobre si su formación está o no mediada enzimáticamente. Así, PGF_{2α} se cree que es producto de transformación química de los endoperóxidos y podría por tanto ser un producto constante de cualquier transformación del araquidónico, especialmente cuando las vías de transformación enzimática han sido bloqueadas. Una PGE₂-sintetasa ha sido aislada ¹¹⁴ y aunque son conocidos enzimas capaces de reducir PGE₂ o PGF_{2α} (9-oxo-PG-reductasa) ¹¹⁰ o de catalizar la reacción inversa (9-hidroxi prostaglandin dehidrogenasa) ¹¹⁵, su significado *in vivo* no ha sido establecido todavía. La prostaglandina primaria menos investigada, la PGD₂,

ha sido sin embargo descrita en varios tejidos, cerebro, células cebadas, plaquetas y pulmón ¹¹⁶⁻¹¹⁸. En pulmón, se ha descrito un enzima que cataliza la producción de PGD₂; la PGD₂ se puede formar también en presencia de proteínas séricas y glutatión ¹¹⁹, pero no está claro si ésta representa una vía verdaderamente no-enzimática.

Otra transformación metabólica que podría tener significado biológico, es la oxidación del producto inactivo de degradación química de la PGI₂, 6-oxo-PGF_{1α}, para formar el producto activo 6-oxo-PGE₂, probablemente por el enzima 9-hidroxi prostaglandin dehidrogenasa. Esta vía ha sido descrita en plaquetas por varios autores ^{120,121} pero otros no la han podido detectar ¹²².

c) Especificidad en la formación de metabolitos del ácido araquidónico

Existe especificidad en células, tejidos y especies en el tipo de prostaglandinas formadas. Dicha especificidad no es absoluta sino que puede modificarse alterando la concentración del sustrato ¹²³. Una conclusión general a extraer es que las concentraciones bajas favorecen la síntesis de PGI₂ sobre la de TxA₂ y a concentraciones altas la síntesis de TxA₂ aumenta desproporcionadamente. Es, sin embargo, importante recordar que el paso limitante, en condiciones normales, es la provisión de sustrato, ya sea ácido araquidónico o endoperóxidos. Por tanto, en condiciones fisiológicas, concentraciones bajas de sustrato son más frecuentes.

El ejemplo más claro de esta especificidad en la síntesis de prostaglandinas, es la incapacidad de las plaquetas de sintetizar prostaciclina y del endotelio de formar TxA₂, aunque se ha logrado la síntesis de este último en cultivos de células endoteliales ¹²⁴. Las células cebadas sintetizan mayormente PGD₂ ¹¹⁸, y otros

tipos celulares muestran *in vitro* su propio perfil de síntesis de prostaglandinas ¹²⁵. Incluso se da esta especificidad entre diferentes áreas en un mismo tejido, tales como pulmón, útero y riñón ¹²⁶⁻¹²⁸. En vista de esta especificidad celular, no es de extrañar que diferentes tejidos muestren distintos perfiles en la síntesis de prostaglandinas aún cuando la actividad de la prostaglandin-sintetasa en cada tejido sintetize los mismos endoperóxidos.

Si a todo esto añadimos que hay importantes diferencias en cuanto a especies con respecto a síntesis de prostaglandinas, ya que mientras que en el pulmón de cobaya y hamster la prostaglandina principal es el TxA₂ ¹²⁹, en el de rata y en humanos es la prostaciclina ¹³⁰, se llega a la conclusión de que el único modelo válido para el estudio de la síntesis de prostaglandinas por cualquier tejido humano es el uso del mismo tejido humano ya que los resultados en estudios en animales pueden ser inexactos o incluso totalmente erróneos.

d) Lipoxigenasa

Desde hace más de 40 años se ha sabido de la existencia de este enzima en plantas, como requisito para la hidropoxidación, pero su descubrimiento en animales y humanos ha sido reciente. Nugteren ¹³¹, en 1975, demostró la presencia, en una suspensión de plaquetas, de un enzima soluble que convertía una serie de ácidos poliinsaturados en su correspondiente hidropérido. Este enzima es la 12-lipoxigenasa, que cataliza la inserción de radicales de oxígeno en las posiciones 5, 12, y 15 de varios ácidos eicosanoicos, siendo los ácidos hidropéridico-eicosatetraenoico (HPETE) los productos resultantes. Así, la lipoxigenasa plaquetar convierte el ácido araquidónico en ácido 12-hidropéridico-eicosanoico (12-HPETE) (Figura 2).

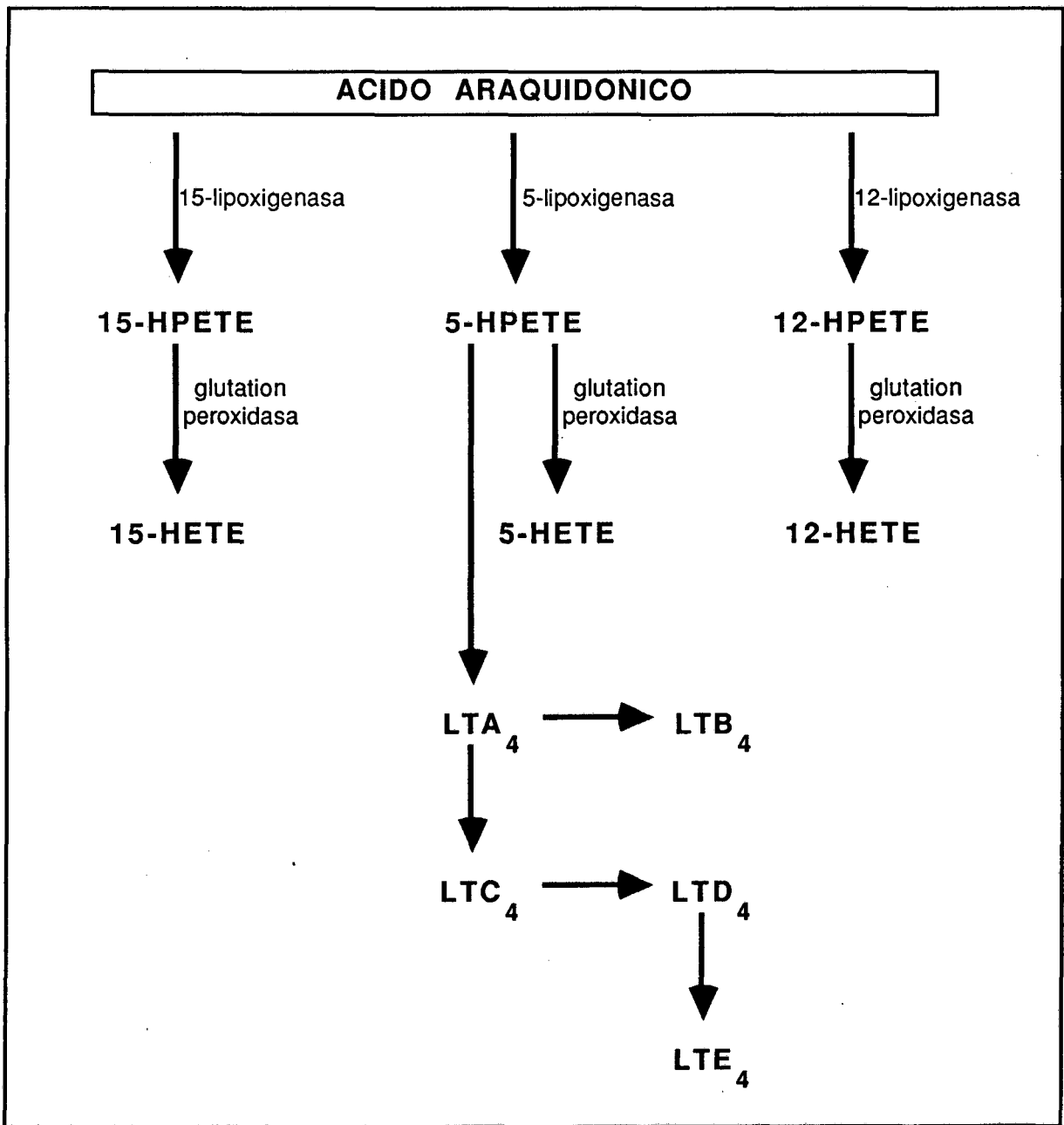


FIGURA 2

Estos HPETE pueden sufrir diferentes transformaciones metabólicas. Una de ellas es la conversión en ácidos hidroxi-eicosa-tetraenoico (HETE), mediante reducción del grupo hidropéroxido en grupo alcohol por pérdida de dos electrones. Tras la demostración de la 12-lipoxigenasa en plaquetas, Borgeat y cols.¹⁰⁸ demostraron la conversión del ácido araquidónico en ácido 5-hidroxi-eicosa-6,8,11,14-tetraenoico (5-HETE), en una suspensión de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos de conejo, sin que esta transformación bioquímica pudiera ser inhibida con indometacina, lo cual indica que el 5-HETE no es un producto de la vía prostaglandin-sintetasa. Se han descrito metabolitos de esta vía lipoxigenasa en diverso tejidos y sistemas. El 5-HETE ha sido descrito en macrófagos alveolares de conejo, el 11-HETE en células cebadas de rata y en macrófagos alveolares, el 15-HETE en riñón y el 12-HETE en tejido renal, macrófagos peritoneales, tejido vascular, pituitaria y células cebadas de ratas, y en la epidermis de humanos ¹³². El papel fisiológico de estos HETE no es bien conocido. Se sabe que tienen actividad quimiotáctica sobre los neutrófilos ¹³³ y que es posible que intervengan en la regulación de la transformación del ácido araquidónico en prostaciclina ¹³⁴. Posiblemente, la importancia biológica de estos metabolitos se clarificará a través del conocimiento de la estructura de los leucotrienos, que constituyen un grupo de metabolitos afines, como vamos a ver a continuación.

Otra de las transformaciones metabólicas de los HPETE es la conversión, mediante deshidratación, en ácidos grasos con un grupo epoxi. Estos ácidos grasos con grupo epoxi y los ácidos epoxi-eicosatetraenoicos contienen una unidad conjugada trieno y se denominan leucotrienos (LT), productos derivados del ácido araquidónico mediante la acción del enzima 5-lipoxigenasa. En los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, el 5-HPETE es transformado en una combinación de 5-HETE y leucotrieno A₄ (LTA₄), producto intermedio e inestable que es

rápidamente hidrolizado y convertido en otros leucotrienos ¹³². Esta hidrólisis puede ser no-enzimática, y los productos resultantes, todos ellos del grupo HETE, carecen de importancia biológica. Sin embargo, la hidrólisis enzimática convierte este LTA₄ en metabolitos con importancia biológica como el leucotrieno B₄ (LTB₄), leucotrieno C₄ (LTC₄), leucotrieno D₄ (LTD₄), y leucotrieno E₄ (LTE₄) ¹³⁵. Esta vía enzimática para generación de leucotrienos ha sido descrita en pulmón, arteria pulmonar y en diferentes cultivos celulares entre los cuales se incluyen las células cebadas. Estudios recientes señalan que los HPETE y los HETE pueden actuar como reguladores internos en la biosíntesis de leucotrienos ¹³².

2. CATABOLISMO DE LAS PROSTAGLANDINAS

a) Vías metabólicas

El catabolismo de las prostaglandinas, habitualmente mediante más oxidación, conlleva pérdida de la actividad biológica. La inactivación de las prostaglandinas es rápida, en un simple paso a través de la circulación pulmonar, en pulmones aislados *in vivo*, un 90% de PGE₂ y PGF_{2α} es inactivada. La inactivación *in situ* es también rápida; más del 70% de los metabolitos del ácido araquidónico identificados en los efluentes de pulmón aislado de cobayo están ya en forma inactiva ¹³⁶.

Las vías metabólicas mayoritarias de inactivación (Figura 3) y los enzimas participantes están ampliamente distribuidos ¹³⁷. El enzima limitante, 15-hidroxi prostaglandina dehidrogenasa (PGDH), y el enzima subsiguiente Δ¹³-prostaglandina reductasa (PGR) son enzimas solubles intracelulares. El único

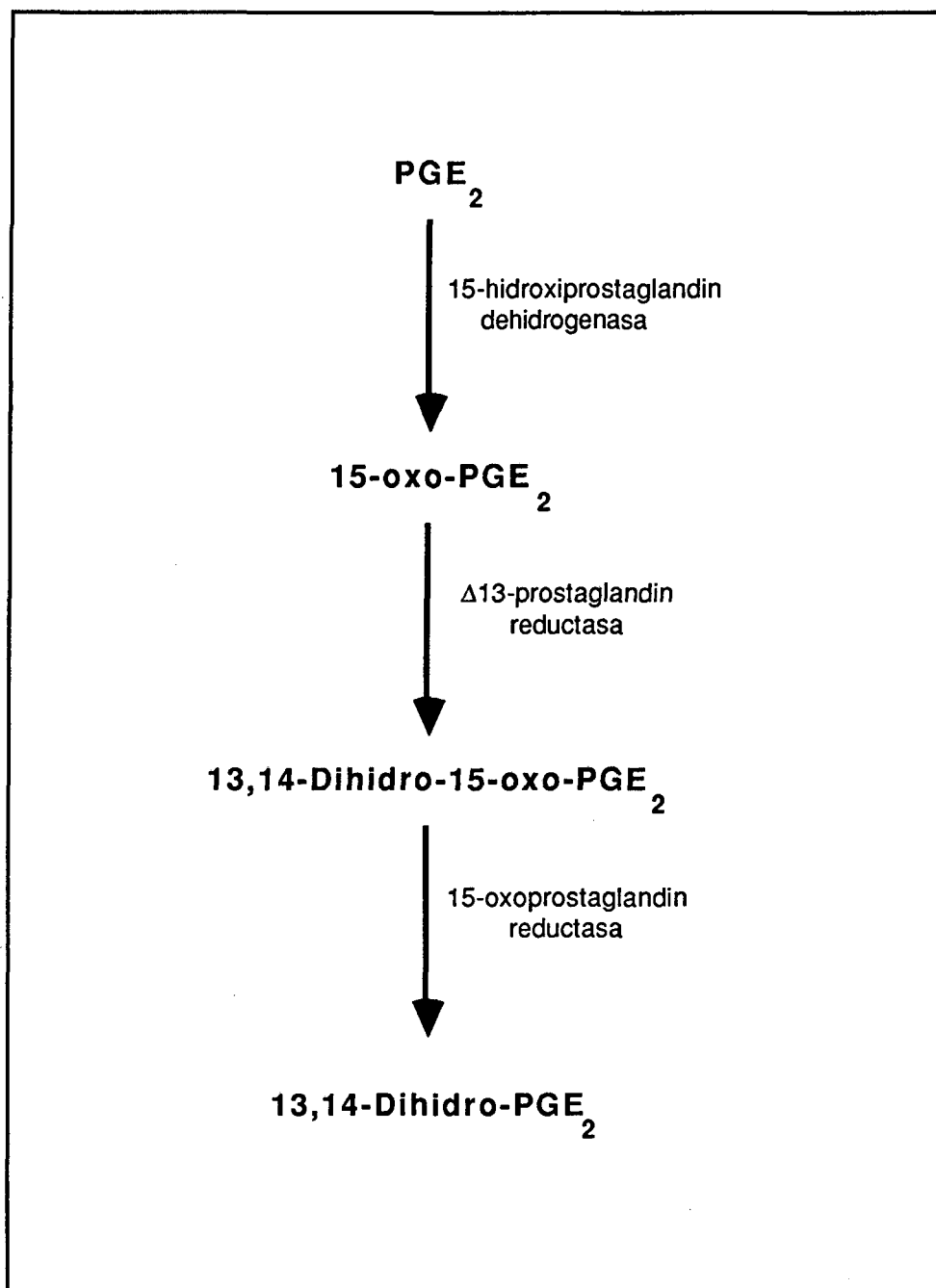


FIGURA 3

substrato para PGR es la 15-oxo-PG¹¹⁰ y por tanto éste depende de PGDH para mantener la provisión de substrato. La formación de 15-oxo-PG es el paso limitante en la inactivación biológica.

b) Especificidad de substrato de la PGDH

Estudios *in vitro* sobre la PGDH han demostrado que la PGE₂, PGF_{2α}, PGH₂, PGA₂ y prostaciclina son todas ellas substratos, no siéndolo el tromboxano B₂ y la PGD₂, aún cuando éstas últimas poseen el grupo 15-hidroxilo, punto de ataque enzimático^{137,138}. Sin embargo, recientemente ha sido demostrada, en pulmón perfundido, la metabolización del tromboxano B₂ hacia el derivado 15-oxo¹³⁹. Además, en tejido cerebral, una PGDH que utiliza NADP, oxidando selectivamente la PGD₂, ha sido aislada y separada de la PGDH "normal", que prefiere la PGE₂ y la PGF_{2α} a la PGD₂¹⁴⁰. Estos dos hallazgos anómalos, tienen una gran importancia como veremos a continuación.

Con respecto al tromboxano B₂, esto sugiere que la valoración de niveles de tromboxano A₂, a través del radioinmunoensayo del tromboxano B₂ como medio de valoración único, puede inducir a serios errores puesto que no se ha hecho una valoración previa del metabolismo del tromboxano B₂¹⁴¹. Con respecto a la PGD₂, y puesto que ésta es una de las principales prostaglandinas en tejido cerebral, la presencia de un sistema de inactivación específico, refuerza la posibilidad de que la PGD₂ puede tener un importante papel modulador de la función del sistema nervioso central¹⁴².

La reacción final en la figura 3 está catalizada por la PGDH y conduce a la formación de un metabolito, más activo que los derivados 15-oxo, pero todavía

menos activo que la prostaglandina progenitora ¹⁴³. Estas dihidroprostaglandinas no son constituyentes importantes del perfil de prostaglandinas encontradas *in vivo*.

c) Localización del 15-hidroxi prostaglandin dehidrogenasa

La localización intracelular de la PGDH implica que el substrato extracelular necesita cruzar la membrana celular para que la inactivación tenga lugar. Este paso a través de la membrana celular tiene una especificidad que difiere de la especificidad de la PGDH, y esta diferencia conduce a una serie de anomalías. En primer lugar, las prostaglandinas metiladas (15-metil-PGE₂; 16,16-dimetil-PGE₂), son substratos para el paso celular pero no para la PGDH; así pues, estas prostaglandinas pueden ser tomadas por el pulmón y posteriormente ser liberadas sin cambio ¹⁴⁴. En segundo lugar, y quizás más importante, la prostaciclina, que es un substrato para la PGDH *in vitro*, no lo es para el paso por el tejido pulmonar y, por tanto, la prostaciclina pasa de sangre venosa a arterial sin cambio ¹⁴⁵. Otra prostaglandina que también es resistente a la degradación pulmonar es la PGA₂, otro de los substratos para la PGDH *in vitro* ¹⁴⁶. Sin embargo, esta selectividad en la degradación de prostaglandinas no se da en el hígado, ya que todas ellas son degradadas a su paso por la circulación portal ^{145,146}.

Aunque una posible localización celular para la PGDH podría ser la célula endotelial, los cultivos de células endoteliales o de células del músculo liso de los vasos pulmonares, no exhiben actividad de la PGDH ¹⁴⁷. Sin embargo, es posible que la actividad enzimática se pierda durante el proceso de cultivo de las células, o bien es posible que ésta sea una propiedad reservada al endotelio capilar

pulmonar, que está ausente en el endotelio de los grandes vasos pulmonares estudiados.

Así pues, está claro que la mayoría de sistemas biológicos que sintetizan productos catalizados por el enzima prostaglandin-sintetasa, tienen también la capacidad de inactivarlos rápidamente. Por tanto, el perfil de prostaglandinas formadas por una célula o un tejido determinados, representa el balance entre síntesis e inactivación, y la alteración de cualquiera de estos mecanismos afectará el perfil final.

PROSTAGLANDINAS Y REABSORCION OSEA

1. ESTUDIOS EN CULTIVOS DE TEJIDO OSEO

Klein y Raisz ¹⁴⁸ publicaron por vez primera en 1970 que las prostaglandinas pueden producir reabsorción ósea, demostrando que estimulan directamente la reabsorción ósea en cultivo de tejido. Los efectos de varias prostaglandinas en la reabsorción ósea eran similares a las producidas por la parathormona. Las prostaglandinas E₁ (PGE₁) y E₂ (PGE₂) fueron efectivas a concentraciones de hasta 10⁻⁸ M. Los efectos morfológicos producidos consistieron en zonas localizadas de pérdida de hueso que histológicamente mostraban reabsorción osteoclástica.

En 1974, el mismo grupo ¹⁴⁹ publicó un estudio en el que se inhibía selectivamente la síntesis de colágeno en el cráneo de feto de rata al incubarlo durante 24 horas con PGE₂ en bajas concentraciones (10⁻⁶ a 10⁻⁴ M), sugiriendo que este efecto de las prostaglandinas se debía a una inhibición selectiva y específica de la actividad osteoclástica. Dietrich y cols.¹⁵⁰ comunicaron que este efecto de la PGE₂, estimulador de la reabsorción ósea, decrecía a concentraciones superiores a 10⁻⁵ M, resultados que fueron posteriormente confirmados por Santoro y cols.¹⁵¹ en 1977. Tashjian y cols.¹⁵² demostraron que este efecto de la PGE₂ era por lo menos 1000 veces superior al de los endoperóxidos de las prostaglandinas, siendo la PGE₂ unas 500 veces más potente que sus metabolitos. En un estudio similar Raisz y cols.¹⁵³ comunicaron que los endoperóxidos PGG₂ y PGH₂ provocaban una liberación transitoria de calcio sin causar reabsorción

continuada, sugiriendo la posibilidad de que los metabolitos de la PGE₂ y otros productos de la cascada del ácido araquidónico, tales como el tromboxano o la prostaciclina podrían estimular la actividad osteoclástica.

Posteriormente, Raisz y cols.¹⁵⁴ han demostrado la capacidad de la prostaciclina (PGI₂) para liberar Ca⁴⁵ previamente incorporado a hueso de feto de rata, en cultivo de tejido, a las concentraciones de 10⁻⁵ a 10⁻⁹ M. Esta observación sugiere que la PGI₂ puede ser un estimulador de la reabsorción ósea, y que puesto que los vasos sanguíneos sintetizan PGI₂ es posible que la secreción de la misma sea responsable de la frecuente asociación entre invasión vascular y reabsorción de hueso o cartílago calcificado que se observa en el remodelado fisiológico y en la osteolisis patológica.

Al mismo tiempo, Ali y cols.¹⁵⁶ comunicaron que mientras que la PGI₂ y la PGE₂ causaban una reabsorción ósea importante, la 6-keto-PGF_{1α} (producto de degradación de la inestable PGI₂), tenía un efecto débil a bajas concentraciones, pero causaba inhibición a concentraciones muy altas, resultados consistentes con el papel de la PGI₂ en enfermedades con destrucción ósea. Ali y cols. concluyeron que a menos que la PGE y la PGF sean liberadas en la circulación arterial, es muy improbable que ejerzan algún efecto sistémico sobre la reabsorción ósea puesto que son rápidamente degradadas en la circulación pulmonar, mientras que la PGI₂, al sobrevivir el paso por los pulmones ¹⁵⁵, puede estimular la reabsorción ósea sistémicamente si cantidades importantes alcanzan el hueso antes de que se produzca su degradación ¹⁵⁷. Sin embargo, más recientemente se ha demostrado que la prostaciclina y demás prostaglandinas no tienen un efecto tipo "hormona" sino efecto local ¹⁵⁸.

Heersche y Jez ¹⁵⁹ estudiaron la potencia del imidazol y análogos (productos que inhiben selectivamente la conversión enzimática por los microsomas plaquetares

de los endoperóxidos PGG₂ y PGH₂ a tromboxano A₂), como inhibidores de la reabsorción ósea y la compararon con su efectividad como inhibidores de la actividad del enzima tromboxano-sintetasa de los microsomas plaquetares. Sus resultados señalaron que la relativa potencia de estos productos con respecto a estos dos parámetros es similar, sugiriendo que la inhibición de la reabsorción ósea por el imidazol está relacionada con la inhibición de la formación de tromboxano A₂, lo cual es una evidencia indirecta de que los tromboxanos están implicados en la regulación *in vitro* de la actividad celular del tejido óseo.

Raisz y cols.¹⁶⁰, al estudiar las posibles interacciones de endotoxina con PGE₂, con parathormona (PTH) y con el factor activador del osteoclasto (OAF), todos ellos potentes estimuladores de la reabsorción ósea, encontraron un efecto sinérgico. La adición de pequeñas cantidades de endotoxina a concentraciones submaximales de PGE₂, PTH y OAF produce un efecto total sobre la liberación de Ca⁴⁵ que es mayor que el que se obtiene al sumar la liberación de Ca⁴⁵ producida individualmente por cada uno de ellos, lo cual sugiere que estas interacciones podrían ser importantes en la patogenia de la pérdida ósea de la enfermedad periodontal y en otras formas de osteolisis patológica.

2. ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN ANIMALES DE LABORATORIO

En 1974, Goodson y cols.¹⁶¹ confirmaron *in vivo* el efecto de la PGE₁ sobre la reabsorción ósea. La inyección subcutánea de PGE₁ sobre el cráneo de ratas macho adultas durante 7 días causó una visible lesión intraósea en el lugar de la inyección. La rapidez y extensión de la reabsorción ósea tras la inyección de

prostaglandina sugiere que la síntesis local de pequeñas cantidades durante un período largo de tiempo puede tener importancia en la pérdida ósea observada en la periodontitis crónica.

Kafrawy y Mitchell ¹⁶² estudiaron los efectos de PGE inyectada localmente sobre el hueso alveolar de cuarenta ratas y el exámen microscópico señaló que tanto el grupo experimental (30 animales) como el grupo control (10 animales inyectados sólo con el vehículo) mostraban diversos grados de inflamación, reabsorción ósea y formación ósea en el lugar de la inyección y zona adyacente. Sin embargo, el análisis estadístico señaló una diferencia significativa entre el grupo experimental y el control. Asimismo, y para reevaluar un posible efecto generalizado de la PGE, se prepararon secciones de la zona contralateral al lugar de la inyección, sin que se observaran los cambios encontrados en el lugar de la inyección.

Baron y cols.¹⁶³, usando diferentes concentraciones de PGE₁ y PGE₂ (desde 10⁻⁴ M a 10⁻¹ M), inyectando en diferentes zonas, usando vehículos distintos y con diferentes períodos de tiempo entre inyección y sacrificio del animal, no pudieron demostrar reabsorción ósea en ratas. Sin embargo, estos resultados pueden explicarse con el estudio de Dietrich y cols.¹⁵⁰ que demostraron una disminución en la estimulación de la reabsorción ósea a concentraciones superiores a 10⁻⁵ M. Santoro y cols.¹⁵¹ publicaron que la inyección intraperitoneal diaria de 10 mg. de un producto análogo sintético de PGE₂ en diferentes grupos de ratones producía una pérdida media del 33% de hueso trabecular y un incremento del 140% en el volumen de osteoclastos que bordean el hueso.

Arendorf ¹⁶⁴ ensayó en hamsters el efecto de la administración depot de PGE₂ en forma de emulsión aplicada sobre la superficie vestibular del proceso alveolar adyacente a las raíces de los molares de la mandíbula. El exámen microscópico

reveló erosión irregular en la superficie del periostio, apareciendo en algunas zonas la placa cortical totalmente erosionada y con aparente reabsorción cementaria y dentinaria, sugiriéndose que la PGE₂ puede ser responsable de la reabsorción de cemento y dentina que se puede observar en la enfermedad periodontal, quistes de mandíbula y tumores.

3. ESTUDIOS EN TUMORES QUE SINTETIZAN PROSTAGLANDINAS

Tashjian y cols.¹⁶⁵ demostraron en 1972 que el potente factor estimulador de la reabsorción ósea en el "fibrosarcoma transplantable de ratón HSDM₁" es la PGE₂, señalando que el síndrome hipercalcémico asociado con tumores podría ser debido a esta prostaglandina.

Esta reabsorción ósea ha sido demostrada en quistes dentales benignos ¹⁶⁶, sinovia reumatoidea ¹⁶⁷, y tiroides fetales ¹⁶⁸, tejidos todos ellos capaces de sintetizar grandes cantidades de PGE₂. Estos hallazgos sugieren que las prostaglandinas sintetizadas por tumores podrían ser responsables de la reabsorción ósea asociada con muchas neoplasias. De hecho, y merced a estos efectos, las prostaglandinas podrían preparar lugares adecuados para la siembra en los huesos de células tumorales circulantes, facilitando de esta forma la aparición de metástasis óseas. Esta teoría ha sido estudiada en buen número de tumores experimentales, entre ellos el fibrosarcoma de ratón HSDM₁ ¹⁶⁵, el carcinoma de conejo VX₂ ¹⁶⁹, carcinosarcomas Walker en ratas ¹⁷⁰, así como en neoplasias humanas como adenocarcinoma renal ¹⁷¹, cáncer de mama ¹⁷² y otros, todos los cuales sintetizan grandes cantidades de prostaglandinas. En estas neoplasias, la hipercalcemia parece ser debida a la reabsorción ósea. Robertson ¹⁷³ ha estudiado este síndrome en un total de 63 pacientes, de los cuales 31

mostraron niveles endógenos elevados de PGE₂; demostrándose en todos ellos una disminución de la calcemia durante el tratamiento con medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas.

4. ESTUDIOS CON PRODUCTOS QUE INHIBEN LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

Goodson y Bowles ¹⁷⁴, publicaron que la administración diaria de 800 mg. de vitamina E (antioxidante que inhibe la síntesis de prostaglandinas) durante 21 días había disminuido el flujo de líquido crevicular en un grupo de 14 pacientes con enfermedad periodontal, mientras que el de un grupo placebo de 12 pacientes no había variado. En 1974, Dewhirst y Goodson ¹⁷⁵ señalaron que el eugenol, creosol, capsaicina, timol y guaiacol inhibían la síntesis de prostaglandinas, siendo el eugenol el más potente de todos ellos ya que bloqueó completamente la síntesis, lo cual sugiere que el efecto de estos productos usados en endodoncia para preparación de canales, en el tratamiento de la alveolitis y en apósitos quirúrgicos periodontales, podría ser debido a su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas. Rasheed y cols.¹⁷⁶ en una carta al *New England Journal of Medicine* confirmaron este efecto inhibitor en un estudio con aceite de nuez moscada (rico en eugenol y derivados), señalando que el eugenol era el más potente y además tenía un efecto inhibitor sobre la agregación plaquetar y la síntesis de tromboxano B₂, sugiriendo el uso del eugenol como antiinflamatorio. A modo anecdótico cabe señalar que el aceite de nuez moscada alivia las diarreas inducidas tras la administración de prostaglandinas, siendo el eugenol el producto responsable de esta inhibición ^{177,178}.

Fármacos antiinflamatorios no esteroides bloquean la vía prostaglandin-sintetasa de la cascada del ácido araquidónico produciendo de esta forma una reducción en la vasodilatación, edema, colagenolisis y actividad osteoclástica. Por otra parte, y a diferencia de los derivados esteroides, no inhiben la quimiotaxis y fagocitosis de los polimorfonucleares neutrófilos y no disminuyen la respuesta del huésped a la infección. Por todo ello, han sido objeto de diversos estudios dirigidos a su posible uso en el control y tratamiento de la enfermedad periodontal. En el primer estudio, Goldhaber y Rabadjija ¹⁷⁹, usando una dosis de aspirina alta (200 mg/ml), demostraron una reducción significativa en la reabsorción ósea en cultivo de tejido. Más tarde, Goodson y cols.¹⁸⁰ señalaron una disminución del crecimiento óseo en fetos de ratas tratadas con indometacina.

Hay que señalar que no todos estos fármacos antiinflamatorios no-esteroides se comportan de la misma forma en su capacidad de inhibir la inflamación en el periodonto. El Attar y cols.¹⁸¹ comunicaron que la indometacina, ibuprofen, piroxicam, flurbiprofen y zomepirac inhibían la síntesis de prostaglandinas *in vitro*, mientras que el anprofen y el tolmetin sódico no tenían ningún efecto. Por ello, es importante averiguar cuál de los derivados antiinflamatorios no-esteroides puede ser eficaz en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

En humanos, algunos estudios retrospectivos han señalado que algunos de estos fármacos pueden inhibir la inflamación y destrucción periodontales. Waite y cols.¹⁸², en un estudio en 22 pacientes con artritis y espondilitis, que habían tomado indometacina y aspirina durante por lo menos 1 año, demostraron menor inflamación gingival y bolsas periodontales menos profundas que un grupo control de la misma edad y con similar índice de placa; sin embargo, no hubo diferencias entre ambos grupos con respecto a pérdida de inserción.

En 1983, Feldman y cols.¹⁸³ estudiaron un grupo de 75 pacientes que durante por lo menos 5 años habían tomado aspirina y/o indometacina para el tratamiento de la artritis. El examen radiográfico, usando la regla de Schei, demostró en este grupo de pacientes un menor ($p < 0.05$) número de puntos interproximales con una pérdida ósea del 10% o superior que un grupo control de 75 pacientes de la misma edad.

El único estudio prospectivo en humanos es el de Vogel y cols.¹⁸⁴. Este grupo estudió el efecto de la administración de Sulindac (150 mg. dos veces al día) durante 22 días a un grupo de estudiantes de odontología, sin que se demostrara ninguna diferencia entre grupo experimental y grupo control con respecto a cantidad de flujo gingival, índice de sangrado o análisis histológico de tejido gingival. Es posible que estos resultados se debieran a la corta duración del estudio, a la posibilidad de que el Sulindac no inhiba los enzimas específicos que regulan la producción de prostaglandinas en tejido gingival, o bien a que el Sulindac no tiene ningún efecto inhibitorio en la respuesta del tejido gingival a la acumulación de placa bacteriana.

Estudios prospectivos en animales han sido más exitosos y ha habido varios que han demostrado la utilidad de estos fármacos en la inhibición de la inflamación y destrucción periodontales. Nyman y cols.¹⁸⁵ comunicaron una reducción de la reabsorción ósea alveolar en 3 perros Beagle con periodontitis experimentalmente inducida y que fueron tratados durante 28 días con indometacina (1mg/Kg dos veces al día); sin embargo, no hubo cambios en el grado de inflamación gingival. Weaks-Dybvig y cols.¹⁸⁶, utilizando el mismo modelo experimental en monos, señalaron una reducción en la reabsorción ósea tras 2 semanas de administración subcutánea de 5 mg/Kg de indometacina diarios sin que tampoco se observaran cambios en el grado de inflamación gingival.

En el estudio prospectivo más completo y largo realizado, Williams y cols.^{187,188} de la Universidad de Harvard, administraron flurbiprofen (0.02 mg/Kg diarios) a un grupo de cinco perros Beagle mientras que otros seis perros Beagle fueron tratados con placebo en forma de cápsulas de gelatina vacías. Todos estos perros sufrían pérdida ósea alveolar entre moderada y avanzada. Al iniciarse el tratamiento, los dientes superiores e inferiores de un lado de la boca fueron tratados quirúrgicamente, cepillados semanalmente y se les hizo una profilaxis oral cada 3 meses. De esta forma pudieron compararse cuatro grupos de dientes: 1) tratados quirúrgicamente en el grupo placebo, 2) sin cirugía en grupo placebo, 3) cirugía y tratamiento con flurbiprofen, y 4) sólo flurbiprofen. La progresión de la pérdida ósea alveolar se estudió radiográficamente. El flurbiprofen fue administrado durante 12 meses al grupo experimental y se demostró una reducción en la cantidad media de pérdida ósea alveolar a los 3,6,9 y 12 meses de tratamiento, en los dos grupos de dientes tratados con y sin cirugía. El grupo placebo no mostró reducción en la progresión de la pérdida ósea alveolar. Ninguno de los dos grupos experimental y control mostró cambios en la inflamación gingival. En un seguimiento posterior de estos perros, el mismo grupo señaló que tras cesar el tratamiento con flurbiprofen, el nivel de pérdida ósea alveolar volvió a incrementarse durante los 6 primeros meses ¹⁸⁹.

En el estudio más reciente, Vogel y cols.¹⁹⁰ han investigado el efecto de un derivado de la oxazolopiridina, fármaco particularmente interesante por cuanto es activo en forma tópica y es metabolizado totalmente tras un primer paso por el hígado, lo cual implica minimización de efectos sistémicos. Tras la aplicación tópica sobre la encía dos veces diarias durante 14 días a monos con periodontitis inducida experimentalmente se demostró, histológicamente, una reducción en la inflamación gingival, en la pérdida de inserción y en la reabsorción ósea.

PROSTAGLANDINAS Y TEJIDO GINGIVAL

1. PRESENCIA EN TEJIDO GINGIVAL DE UN FACTOR ESTIMULADOR DE LA REABSORCION OSEA

En 1971, Goldhaber ¹⁹¹ comunicó que fragmentos de encía humana aumentaban la reabsorción ósea en el cráneo de ratón; de las 37 muestras de encía ensayadas, procedentes de 28 pacientes de 22 a 65 años de edad, 36 produjeron un aumento en la reabsorción ósea. Más tarde, en 1972, Jacobsen y Goldhaber ¹⁹², señalaron que este factor estimulador de la reabsorción ósea, presente en la encía humana, estaba localizado tanto en el epitelio como en el tejido conectivo gingivales; las secciones histológicas preparadas mostraban a los seis días signos de degeneración y desintegración de parte del tejido blando, señalando que esta actividad estimulante de la reabsorción ósea podría ser debida a productos secretados durante la función celular normal o como consecuencia de la destrucción celular. El mismo grupo ¹⁹³, en 1973, demostró que esta actividad estimuladora de la reabsorción ósea se presentaba en células parecidas a los fibroblastos, que no se manifestaba durante el crecimiento normal de la célula y que parecía estar relacionada con la desintegración celular.

Estos estudios no permitieron relacionar esta actividad de estos "fibroblastoides" presentes en tejido gingival con la producción de colagenasa o prostaglandinas, u otro factor estimulante de la reabsorción ósea ¹⁹³. Dos meses más tarde, el mismo grupo publicó que, durante el crecimiento de fragmentos de tejido gingival en un medio sin suero, se formaba un potente factor estimulante de la reabsorción ósea

"cuyo mecanismo de acción está relacionado con una vía metabólica que es inhibida por la indometacina", droga parecida a la aspirina y que bloquea el enzima prostaglandin-sintetasa ¹⁹⁴.

Krygier y cols.¹⁹⁵, usando 8 fragmentos de encías de monos, comunicaron que tanto el tejido clínicamente normal como el francamente inflamado eran capaces de estimular la reabsorción ósea en cultivo de tejido, sugiriendo que esta actividad estaba siempre presente en tejido gingival y que sus efectos sobre el hueso alveolar dependían de la activación de otro factor(es). Gomes y cols.¹⁹⁶ señalaron que fragmentos gingivales de mono secretaban prostaglandinas en el medio de cultivo, y que la indometacina reducía en un 90% la cantidad de prostaglandina secretada, lo cual indicaba que por lo menos el 90% de la prostaglandina era secretada durante la incubación y que la actividad estimulante de la reabsorción ósea de los fragmentos de encía podía ser totalmente adjudicada a sustancias afines a las prostaglandinas, sugiriéndose como responsables a la PGE₁ y PGE₂.

2. MEDICION DE PROSTAGLANDINAS EN TEJIDO GINGIVAL HUMANO

Goodson y cols.¹⁹⁷ midieron en 1974, por primera vez, y mediante radioinmunoensayo, los niveles de PGE₂ en tejido gingival clínicamente sano de 6 pacientes y en tejido clínicamente inflamado de 4 pacientes. Los niveles de PGE₂ en tejido inflamado fueron 10 veces superiores a los niveles en tejido normal, siendo los niveles de PGE₂ en el exudado purulento procedente de infecciones periodontales, iguales o superiores a 10⁻⁶ M, niveles que por otra parte coinciden con los usados por Klein y Raisz ¹⁴⁸ para estimular la reabsorción ósea en cultivo de tejido.

El Attar y Lin ¹⁹⁸ publicaron niveles similares de PGE₂ , también mediante radioinmunoensayo, en una muestra de 12 encías normales y 24 inflamadas. En este estudio, la adición de 17β-estradiol o de una mezcla de 17β-estradiol y progesterona al medio de incubación con encía normal o inflamada, causó un aumento significativo en los niveles endógenos de PGE₂, lo cual sugiere que los niveles elevados de esteroides durante el embarazo puede causar un aumento en la inflamación gingival a través de un aumento en la síntesis de prostaglandinas. En 1977, este mismo grupo señaló niveles de PGE₂, en 43 muestras de encía inflamada, cuatro veces superiores a los de 20 muestras de encía normal ¹⁹⁹.

El Attar y Lin ²⁰⁰, al medir los niveles endógenos de PGE y PGF en extractos de encía procedentes de 27 pacientes con periodontitis crónica, encontraron gran variación en las concentraciones de estas prostaglandinas en cada muestra examinada. Puesto que la PGE es pro-inflamatoria, mientras que la PGF es básicamente anti-inflamatoria, estos autores sugirieron una regulación de las prostaglandinas dentro de su propia familia. De acuerdo con esta teoría, el grado de inflamación del tejido gingival vendría determinado por la relación entre PGE y PGF. Sin embargo, las variaciones de un individuo a otro en el nivel de prostaglandinas podría ser atribuidas a las variaciones en la concentración de células inflamatorias en el tejido conectivo ya que en este estudio todos los pacientes recibieron tratamiento prequirúrgico consistente en curetaje subgingival, raspado y pulido radiculares. Desafortunadamente, no se hizo un estudio histológico y tampoco se midieron los niveles en tejido normal.

Rifkin y Tai ²⁰¹, midieron tromboxano B₂, el metabolito estable del tromboxano A₂, mediante radioinmunoensayo, en tejido gingival clínicamente normal de perros Beagle y en tejido gingival de perros Beagle con gingivitis y periodontitis. Los animales con gingivitis tenían niveles de tromboxano B₂ que eran el doble del de

los animales con encía clínicamente normal, mientras que la encía de perros con periodontitis tenía niveles tres veces y media mayores que la de los normales y dos veces superiores a la de los animales con gingivitis. En un estudio similar, Dewhirst y cols.²⁰² midieron, mediante radioinmunoensayo, los niveles de PGE₂, TxB₂ y prostaciclina en muestras de tejido gingival procedente de bolsas profundas, bolsas superficiales y tejido gingival normal no-inflamado procedente de cuña distal de terceros molares. Se detectaron niveles cuantificables de PGE₂ en el 73% de las muestras de bolsas profundas, en el 50% de las muestras de las bolsas superficiales, sin que se detectara su presencia en tejido normal; niveles cuantificables de TxB₂ sólo se detectaron en el 50% de las muestras procedentes de bolsas profundas, mientras que el metabolito estable de la prostaciclina, la 6-keto-PGF₁α, fué detectada en todas las muestras inflamadas y normales, con niveles ligeramente más bajos en éstas últimas.

El estudio más completo de los niveles endógenos de prostaglandinas en encía normal, gingivitis y periodontitis, es el realizado por Ohm y cols.²⁰³, que midieron el perfil de prostaglandinas mediante cromatografía líquida de alta presión y radioinmunoensayo. En este estudio se detectaron niveles incrementados de TxB₂, 6-keto-PGF₁α, PGE₂, PGE₁ y PGF₂α en relación con el grado de destrucción periodontal, basado este último en criterios radiográficos y clínicos, sugiriéndose que los metabolitos de la vía prostaglandin-sintetasa juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad periodontal en humanos.

Offenbacher y cols.²⁰⁴ han desarrollado un método para la detección de PGE en líquido crevicular. Este refinado radioinmunoensayo permite la detección de concentraciones de hasta 10⁻⁸ M de PGE₂ en 1 ml de líquido crevicular. Siete pacientes con periodontitis tenían una concentración media de PGE₂ significativamente superior a la de 5 pacientes con gingivitis. El líquido crevicular

se obtuvo de 54 puntos gingivales distintos; y mientras que algunos de ellos presentaban niveles bajos de PGE, otros tenían concentraciones diez veces mayores, lo cual sugiere la presencia de lesiones activas e inactivas.

Este mismo grupo ^{205,206} ha estudiado recientemente la relación entre niveles de PGE₂ en líquido crevicular y pérdida de inserción con el objetivo de desarrollar un método diagnóstico para la predicción de actividad periodontal destructiva. En este estudio longitudinal, realizado en 41 individuos con periodontitis crónica durante un período de 18 meses a 3 años, se midieron a intervalos de 3 meses los niveles de PGE₂ y los niveles de inserción. Los resultados indicaron niveles medios de PGE₂ significativamente elevados en pacientes con pérdida de inserción, con respecto a niveles previos en los mismos pacientes. Además, los puntos con pérdida de inserción mostraron niveles de PGE₂ significativamente más elevados (305.6±56.5 vs 65.7±6.89 ng/ml) que puntos contralaterales sin pérdida de inserción, y estos niveles volvían a la normalidad después de un mes de tratamiento consistente en rapado subgingival y pulido radicular. En este mismo estudio se señaló que los pacientes con pérdida de inserción tenían niveles medios de PGE₂ elevados 6 meses antes de que se detectara clínicamente la pérdida de inserción y que esta elevación era significativa al compararla con los niveles medios de PGE₂ de los pacientes sin pérdida de inserción, concluyendo que este método, con alto grado de sensibilidad y especificidad, podía ser usado para predecir un episodio de pérdida de inserción periodontal.

3. SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS EN TEJIDO GINGIVAL

Wong y cols.²⁰⁷, incubando un homogenizado de tejido gingival humano clínicamente inflamado con ácido araquidónico marcado, demostraron la formación

de 6-keto-PGF_{1α}, el metabolito estable de la prostaciclina, sin que se detectara su biosíntesis en tejido calificado como clínicamente normal, sugiriendo que la prostaciclina puede tener un papel importante en el proceso inflamatorio periodontal, al incrementar la permeabilidad vascular y tener la capacidad de provocar dolor e inducir la reabsorción ósea. Por otra parte, se detectó biosíntesis de PGE₂, PGF_{2α} y PGD₂, en tejido clínicamente inflamado, pero sólo en presencia de glutatión añadido como cofactor al medio de incubación, considerándose la biosíntesis de estos metabolitos de la vía prostaglandin-sintetasa como artefactos del método ²⁰⁷.

Hirata y cols.²⁰⁸, señalaron la capacidad de la encía de rata de sintetizar PGE₂ en cultivo de tejido al incubarla con ácido araquidónico; la adición de estradiol incrementó la síntesis de PGE₂, y este efecto no se vió al añadir progesterona o testosterona.

El Attar y Lin ²⁰⁹ comunicaron que la fracción microsomal de la encía de ocho pacientes con periodontitis crónica transformó el ácido araquidónico en PGE₂ y PGF_{2α}, siendo la primera la sintetizada en mayor cantidad, no realizándose el estudio en encía normal. Sin embargo, glutatión, como cofactor, fué añadido al medio de incubación, con lo cual estos resultados difieren de los de Wong y cols.²⁰⁷.

Sidhagen y cols.²¹⁰ detectaron biosíntesis de 12-HETE, metabolito de la vía lipoxigenasa, en muestras de tejido gingival humano clínicamente inflamado, sin que se sintetizaran niveles apreciables de las prostaglandinas PGF_{2α}, PGD₂, PGI₂, TxB₂ ó 12-HHT, detectándose, sin embargo, biosíntesis de PGE₂, al añadir EDTA como cofactor, en 6 de las 31 muestras., sugiriéndose que la vía lipoxigenasa puede ser la vía principal de metabolización del ácido araquidónico

en el tejido gingival humano inflamado. No se realizó estudio en encía normal y las muestras estudiadas fueron calificadas como inflamadas basándose en criterios clínico sin que se realizara estudio histológico.

Recientemente, El Attar y Lin ^{211,212} han comunicado resultados similares al incubar tejido gingival inflamado con ácido araquidónico marcado y detectar transformación del 23% del ácido araquidónico en metabolitos de la vía lipoxigenasa, mientras que el 4,41% del mismo era transformado en metabolitos de la prostaglandin-sintetasa, señalándose al 12-HETE como principal metabolito del ácido araquidónico en tejido gingival inflamado.

EL PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL CRONICA

La pérdida anormal de hueso que se observa en algunas enfermedades parece ser debida a un desequilibrio entre la reabsorción y la formación óseas, según se desprende de estudios recientes sobre el proceso de remodelado óseo en estado de salud y en la enfermedad. Por tanto, los procesos patológicos que conllevan pérdida ósea podrían ser tratados efectivamente con medidas terapéuticas encaminadas a corregir dicho desequilibrio.

Uno de los primeros fenómenos que se observa en el proceso del remodelado óseo es el de la eliminación, a cargo del osteoclasto, de pequeñas zonas mineralizadas (cristales de fosfato cálcico), y de matriz (fibras de colágeno). Esta fase de reabsorción tiene una duración aproximada de un mes y tras ella se produce a) en primer lugar, una infiltración de monocitos, b) en segundo lugar, un nuevo estadio de formación de matriz, a cargo de los osteoblastos, y c) finalmente, la remineralización de este nuevo tejido osteoide ²¹³.

En condiciones normales, este proceso de remodelado óseo dura unos 6 meses. Las dos fases del remodelado óseo, reabsorción ósea y formación ósea, están funcionalmente ligadas y probablemente coordinadas a través de comunicaciones intercelulares, siendo responsables de este acoplamiento factores locales secretados durante la reabsorción ósea ²¹³.

Dos factores locales parecen estar relacionados con la reabsorción ósea que se observa en la periodontitis crónica, el "factor activador del osteoclasto" (OAF) y las prostaglandinas. Inicialmente se consideró a las prostaglandinas como "hormonas" porque se creyeron capaces de modular fenómenos biológicos a distancia. Sin

embargo, se ha comprobado su rápida inactivación al pasar por la circulación pulmonar ¹⁵⁸, por lo que se consideran como "hormonas locales". Las prostaglandinas podrían jugar un importante papel en la reabsorción ósea que se observa en la enfermedad periodontal, ya que la reabsorción ósea alveolar, causada por el estímulo inflamatorio crónico, tiende a estar localizada y, probablemente, depende de la secreción de factores producidos localmente. El factor activador del osteoclasto es una linfoquina producida, en presencia de prostaglandinas, por linfocitos activados ²¹⁴, y por algunas células linfoides neoplásicas ²¹⁵. El factor activador del osteoclasto es un potente mediador de la reabsorción ósea que actúa directamente sobre los osteoclastos, aumentando su tamaño ²¹⁶, lo cual resulta en un incremento de su capacidad para destruir la matriz ósea.

En la enfermedad periodontal crónica (Figura 4), productos bacterianos, con capacidad antigénica y mitogénica, presentes en la placa dental, estimulan la producción, por parte de los linfocitos, de linfoquinas que modulan directamente la función de los macrófagos. Entre estas linfoquinas se encuentran factores quimiotácticos (CTX), factores que inhiben la migración de los macrófagos (MIF) y factores que los activan (MAF). Así pues, estas linfoquinas atraen a los macrófagos al foco inflamatorio, impiden su migración y los estimulan para la secreción de colagenasa ²¹⁷, pero sólo en presencia de prostaglandinas. Por otra parte, productos bacterianos presentes en la placa dental, tales como endotoxinas, son capaces de activar directamente la producción de prostaglandinas por parte de los monocitos circulantes y los macrófagos tisulares ²¹⁸.

Los mecanismos por los cuales las prostaglandinas podrían producir reabsorción ósea en la enfermedad periodontal crónica son los siguientes:

1. Estimulación en la producción de factor activador del osteoclasto (OAF) en los linfocitos activados. El linfocito activado es la célula responsable de la secreción del OAF cuya producción está directamente mediada por la presencia de prostaglandinas secretadas por los monocitos ^{219,220}.
2. Estimulación de la formación de nuevos osteoclastos. Varios estudios han demostrado que las prostaglandinas son responsables del incremento en el número de osteoclastos que se observa en la vecindad de las metástasis de cáncer de mama ²²¹, y que éste aumento está relacionado con hipercalcemia en tumores experimentales *in vivo* ²²², e *in vitro* ^{223,224}.
3. Estimulación de la actividad de los osteoclastos preexistentes, aumentando su tamaño, con lo cual aumenta el borde rugoso de cada osteoclasto, potenciándose su capacidad osteoclástica ^{151,216,224}.
4. Inhibición temporal de la motilidad del osteoclasto *in vitro*, causando un efecto similar al de la calcitonina ²²⁵. Sin embargo, este estudio fue realizado sobre una superficie de plástico, y su relevancia en cuanto a la conducta del osteoclasto *in vivo* y sobre hueso no está confirmada.
5. Estimulación y aceleración de la secreción de enzimas lisosomales y colagenasa por parte de los macrófagos ^{226,227}, productos necesarios para la disolución de cristales de fosfato cálcico y de la matriz de colágeno, fenómeno inicial en el proceso de reabsorción ósea. La síntesis y secreción de prostaglandinas por parte de los macrófagos es un prerequisite esencial para la liberación lisosomal de colagenasa y proteasas neutras ²²⁸.

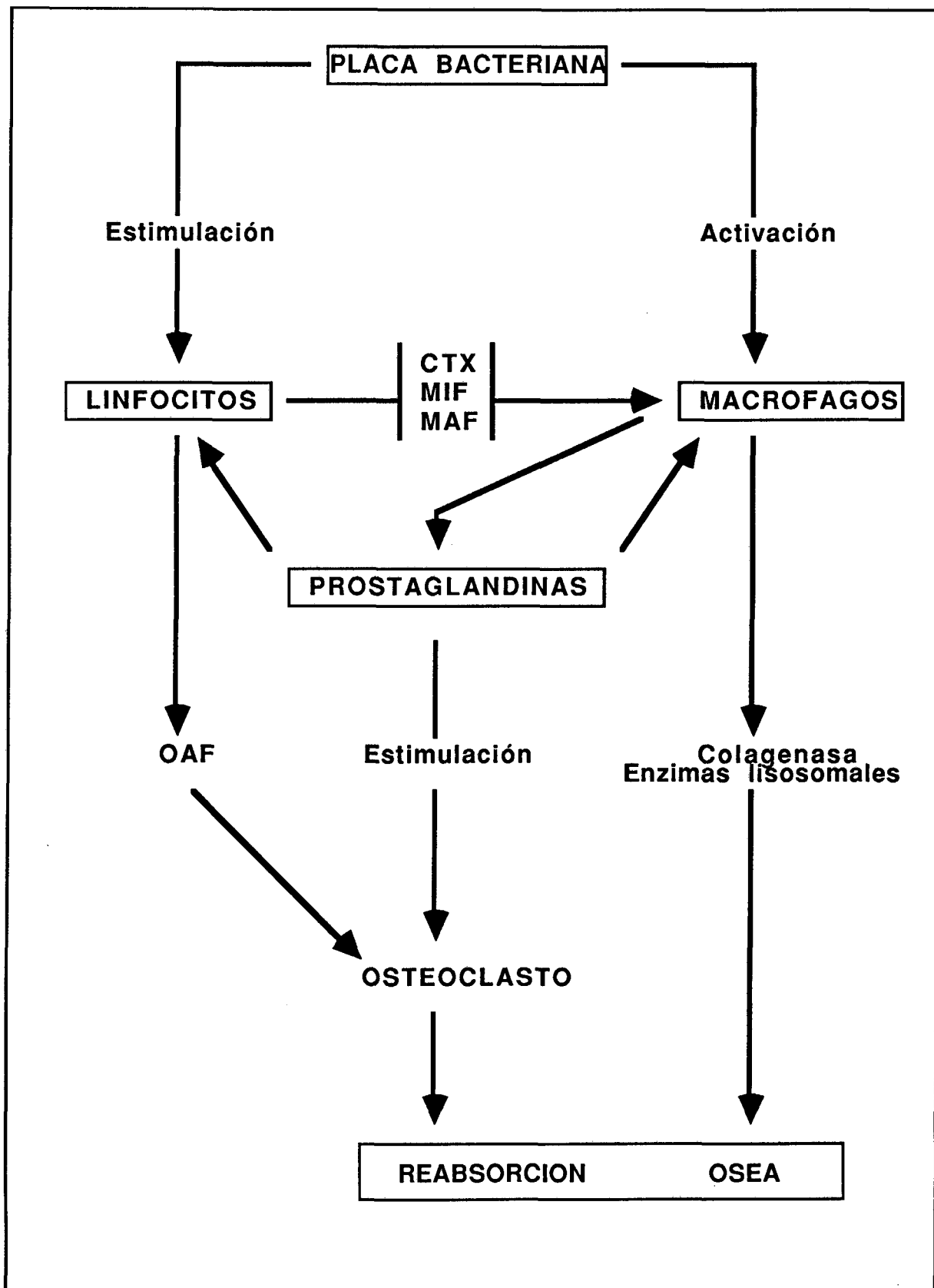


FIGURA 4

HIPOTESIS

Las prostaglandinas parecen jugar un papel primordial y central en la patogenia de la reabsorción ósea en general. La pérdida de hueso alveolar es el problema más crítico en la enfermedad inflamatoria periodontal. Por tanto, la hipótesis de trabajo de esta tesis ha sido demostrar que las prostaglandinas son factores potencialmente responsables de la reabsorción ósea alveolar que se observa en la enfermedad periodontal crónica.

La patogénesis de la periodontitis crónica es un problema complejo que precisa de la identificación de los factores potencialmente responsables de la reabsorción ósea. Se ha observado, por ejemplo, que en la proximidad de infiltrados inflamatorios se produce reabsorción osteoclástica. Sin embargo, no se ha estudiado ni establecido definitivamente la correlación, y sus causas, de reabsorción osteoclástica con el grado de infiltrado inflamatorio del periodonto. Es posible que los productos liberados por células inflamatorias, como las prostaglandinas, sean causantes de la estimulación de los osteoclastos en la enfermedad periodontal. La demostración de que un factor en particular es el responsable de esta reabsorción ósea necesita de su identificación en la zona. Esta es la finalidad primordial de esta tesis: la demostración de que la encía de pacientes con enfermedad periodontal crónica produce una mayor biosíntesis de prostaglandinas en comparación con la producida en la encía de pacientes normales, y en relación a la densidad del infiltrado inflamatorio. Puesto que las células no almacenan prostaglandinas, y la liberación de prostaglandinas depende de la biosíntesis de las mismas, la medición de la biosíntesis de prostaglandinas por el tejido gingival aporta más información, respecto a la regulación enzimática y metabólica de la encía, que la medición de concentraciones endógenas basales.

OBJETIVOS

Puesto que las prostaglandinas son factores potencialmente causantes de la reabsorción ósea, y la reabsorción ósea alveolar se observa en la enfermedad periodontal, los objetivos de esta tesis son:

1. Estudiar el perfil completo de biosíntesis de prostaglandinas, a partir de [¹⁴C] ácido araquidónico, en el tejido gingival de pacientes con enfermedad periodontal crónica.
2. Comparar el perfil de biosíntesis en pacientes con periodontitis crónica con el de pacientes normales sin enfermedad periodontal, a fin de determinar la importancia relativa de cada prostaglandina en la patogenia de la enfermedad periodontal crónica.
3. Estudiar la correlación entre las variaciones en la densidad del infiltrado inflamatorio y el perfil de biosíntesis de prostaglandinas.
4. Estudiar la conveniencia de el uso de los niveles de prostaglandinas como medio diagnóstico de brotes de actividad y remisión en la destrucción periodontal.
5. Estudiar la relación entre la severidad de la enfermedad periodontal, diagnosticada clínicamente mediante el índice gingival, el índice de enfermedad periodontal y la pérdida de inserción periodontal, y el perfil de biosíntesis de prostaglandinas.
6. Estudiar las relaciones entre los parámetros clínicos y la densidad del infiltrado inflamatorio a fin de determinar su utilidad en la detección de los cambios histopatológicos asociados con brotes de actividad y remisión en la destrucción periodontal.

MATERIALES Y METODOS

La metodología y el procedimiento clínico seguidos en la realización de esta tesis se presentan en este apartado.

1. Índice gingival
2. Índice de enfermedad periodontal
3. Obtención y procesado de muestras
4. Análisis histológico
5. Determinación de proteínas
6. Biosíntesis de prostaglandinas
7. Cromatografía en capa fina
8. Evaluación de resultados y análisis estadístico
9. Procedimiento seguido en el estudio clínico y de laboratorio

1. INDICE GINGIVAL

El índice gingival de Ramfjord ²²⁹ se usa para valorar el grado de inflamación de los tejidos gingivales. Este índice gingival es parte del Índice de Enfermedad Periodontal (PDI) que consiste en una evaluación conjunta del grado de inflamación gingival y del estado de destrucción periodontal, en una forma simplificada, ya que se valora únicamente en seis dientes, a saber, el número 3

(primer molar superior derecho), número 9 (incisivo central superior izquierdo), número 12 (primer premolar superior izquierdo), número 19 (primer molar inferior izquierdo), número 25 (incisivo central inferior derecho), y número 28 (primer premolar inferior derecho). El estudio de estos seis dientes se ha demostrado como un indicador fiel del estado gingival del resto de la boca ²³⁰. Se valora el tejido gingival alrededor de cada uno de los dientes citados, atendiendo a la siguiente puntuación y criterios:

0= ausencia de signos inflamatorios.

1= cambios inflamatorios leves que no afectan todo el diente.

2= cambios inflamatorios moderados que afectan todo el diente.

3= gingivitis severa caracterizada por enrojecimiento, tumefacción, tendencia al sangrado y ulceración.

Un valor numérico para el estado gingival del paciente se obtiene sumando la puntuación de cada uno de los dientes y dividiendo por el número de dientes (máximo 6).

2. INDICE DE ENFERMEDAD PERIODONTAL. PERDIDA DE INSERCIÓN

El índice de enfermedad periodontal (PDI) de Ramfjord ²²⁹ se usa para valorar la presencia y la severidad de la enfermedad periodontal, tratándose del mejor método cuantitativo para la valoración del estado del soporte periodontal. Como ya se ha citado anteriormente, consiste en una valoración conjunta del grado de inflamación gingival y de la destrucción periodontal, usando únicamente seis dientes (números 3,9,12,19,25,28). Tras la valoración del estado gingival, usando

la puntuación y criterios indicados, se mide "la profundidad del surco gingival en relación a la unión amelocementaria", medida que equivale a la pérdida de inserción, siendo esta valoración clínica la de mayor importancia en el estudio del estado del periodonto. Para ello se utiliza una sonda periodontal graduada, redondeándose todas las medidas al mm.

Si el margen gingival está en cemento se miden a) la distancia desde la unión amelocementaria al margen gingival, y b) la distancia desde el margen gingival hasta el fondo del surco gingival o bolsa periodontal. La pérdida de inserción es en dicho caso la suma de estas dos medidas.

Si el margen gingival está en una situación coronal respecto a la unión amelocementaria se miden a) la distancia desde el margen gingival a la unión amelocementaria, y b) la distancia desde el margen gingival hasta el fondo de la bolsa periodontal, siendo en este caso la diferencia entre estas dos medidas equivalente a la pérdida de inserción.

Las mediciones se hacen en dos zonas de cada diente: a) en la superficie vestibular en un punto equidistante de las superficies proximales mesial y distal, y b) en el punto más interproximal de la superficie mesial. La puntuación y criterios son los siguientes:

4= la pérdida de inserción en cualquiera de las dos zonas no excede de 3 mm (incluyéndose los 3 mm).

5= la pérdida de inserción en cualquiera de las dos zonas es de entre 3 a 6 mm (incluyéndose los 6 mm).

6= la pérdida de inserción en cualquiera de las dos zonas es superior a los 6 mm.

El índice de enfermedad periodontal (PDI) para cada paciente es el resultado de la suma de las puntuaciones para cada diente dividida por el número de dientes (máximo 6).

3. OBTENCION Y PROCESADO DE MUESTRAS

El tejido gingival necesario se obtuvo durante la realización de la cirugía periodontal. En los pacientes con periodontitis crónica, el tejido utilizado corresponde al collarete de tejido que queda alrededor de los dientes, tras la incisión interna biselada, en el momento de levantar el colgajo. Este es precisamente la parte de tejido gingival más infiltrada con células inflamatorias y cuya eliminación es parte del objetivo de la cirugía periodontal en estos pacientes. En algunos casos la obtención de tejido se hizo mediante gingivectomía. El tejido gingival normal fue obtenido en el momento de la extracción quirúrgica de terceros molares impactados. En todos los casos se evitó la utilización de adrenalina para evitar la interferencia en los resultados, ya que podría actuar como cofactor, potenciando la biosíntesis de prostaglandinas.

En el momento de la resección del tejido, una parte del mismo se conservó en una solución de formalina al 10%, para el posterior procesamiento histológico, mientras que el resto fue sumergido inmediatamente en nitrógeno líquido para su congelación instantánea. Las muestras fueron mantenidas a -70° C hasta el momento de su utilización.

4. ANALISIS HISTOLOGICO

Las muestras fijadas en formalina (10%) fueron embebidas en parafina. Cortes histológicos perpendiculares a la superficie oral se prepararon cada 5 micras, procesándose con tres tinciones, hematoxilina-eosina, azul de toluidina y tinción de Van Gieson 231.

1. Tinción hematoxilina-eosina

Soluciones madre

A. Hematoxilina triple

Hematoxilina, CI 75290	6 g
Iodato sódico	0,6 g
Sulfato de Aluminio	52,8 g
Agua destilada	690 ml
Etilenglicol	250 ml
Acido acético glacial	60 ml

B. Eosina (1%)

Eosina Y.C.I. 45389	1 g
Agua destilada	20 ml
Etanol (95%)	80 ml

Soluciones para tinción

A. Hematoxilina triple (concentrada)

B. Eosina

Solución madre de eosina	1 parte
Etanol (80%)	3 partes
Acido acético glacial	0,5 ml*

(*añadidos a cada 100 ml de solución para la tinción inmediatamente antes de su uso)

C. Acido / alcohol	
Acido clorhídrico concentrado	20 ml
Etanol (70%)	1000 ml

Técnica de tinción

1. Sumergir la preparación en agua destilada, durante 10 segundos.
2. Teñir con hematoxilina triple, 1-2 horas.
3. Enjuagar brevemente con agua corriente.
4. Diferenciar en solución ácido/alcohol, 5 a 10 segundos.
5. Enjuagar con agua corriente, 15 minutos.
6. Secar con corriente de gas inerte, seco y limpio.
7. Teñir con eosina, 5-10 minutos.
8. Enjuagar en acetona por dos veces, 1 minuto.
10. Secar (gas inerte, seco y limpio).
11. Montar las secciones teñidas con el cubreobjetos.

Resultados : Los núcleos tiñen en azul y el citoplasma en rosa.

2. Tinción de fucsina-azul de toluidina

Soluciones para tinción

A. Azul de Toluidina, CI 52040	0.05 g
Tampón acetato (pH, 4,4) csp	100 ml
B. Fucsina ácida, CI 42685	1 g
Agua destilada, csp	100 ml

Técnica de tinción

1. Sumergir las preparaciones en solución de Fucsina al 1%, de 15 segundos a 5 minutos.
2. Aclarar brevemente en agua.
3. Sumergir en solución de Azul de Toluidina de 30 segundos a 2 minutos.
4. Enjuagar brevemente en agua destilada y secar en corriente de gas inerte, seco y limpio.
5. Las preparaciones pueden ser reteñidas con una o ambas tinciones si es

necesario.

Resultados: Los núcleos tiñen azul, el citoplasma rojo y los eritrocitos en rojo brillante.

3. Tinción de van Gieson

Soluciones madre

A. Azul de celestin B

Azul de celestin B, C.I. 551050	0.5 g
Sulfato amónico-férrico	5 g
Agua destilada	100 ml

B. Hematoxilina de Weigert

(1) Hematoxilina, CI 75290	10 g
Etanol (95%)	100 ml
(2) Cloruro férrico	11,6 g
Agua destilada	980 ml
Acido clorhídrico concentrado	10 ml

C. Solución de Van Gieson

(1) Fucsina ácida, CI 42685	1 g
Agua destilada	100 ml
(2) Acido pícrico	3 ml
Agua destilada	100 ml

D. Solución ácido / alcohol

Acido clorhídrico (7%)	20 ml
Etanol	1000 ml

Soluciones para tinción

A. Solución madre de azul celestin B

B. Hematoxilina de Weigert

Solución A	10 ml
Solución B	50 ml
Etanol absoluto	40 ml

C. Solución de Van Gieson

Fucsina ácida al 1%	20 ml
Acido pícrico	25 ml

Técnica de tinción

1. Teñir las preparaciones en la solución madre de Azul de celestin B, 10 minutos.
2. Teñir en Hematoxilina de Weigart, 30 minutos.
3. Enjuagar en agua corriente.
4. Diferenciar en ácido / alcohol y aclarar en agua, una inmersión rápida.
5. Sumergir en hidróxido amónico diluido.
6. Teñir en solución de Van Gieson, 7 minutos.
7. Enjuagar en agua y secar las secciones en corriente de gas inerte, seco y limpio.
8. Cubrir con cubreobjetos.

Resultados: Los núcleos tiñen en negro, el músculo en amarillo y el colágeno en rojo.

4. Análisis morfométrico de las preparaciones histológicas

Además del análisis patológico habitual de las preparaciones para la diferenciación entre normales e inflamados, se realizó una valoración a ciegas (sin conocimiento de origen o nombre de la preparación histológica en el momento del análisis) por un método morfométrico que de esta forma resultó objetivo y cuantitativo.

La evaluación cuantitativa de las preparaciones histológicas se realizó

determinando el área de tejido conectivo ocupado por un infiltrado inflamatorio denso mediante un sistema de análisis manual de las observaciones microscópicas. Las secciones se observaron en un microscopio Zeiss (magnificación 100x) y el perímetro de cada área de infiltrado inflamatorio denso se trazó manualmente usando el sistema ZIDAS (Zeiss Interactive Digital Analysis System). Los trazados digitizados se transformaron en áreas de infiltración con respecto al área total de tejido conectivo de la preparación. Cinco cortes consecutivos se observaron en cada muestra .

Las preparaciones se evaluaron por duplicado y los resultados para cada paciente, expresados como porcentaje de tejido conectivo ocupado por infiltrado inflamatorio denso, se promediaron. Estos resultados se evaluaron estadísticamente y se relacionaron con los demás parámetros de estudio de esta tesis.

5. DETERMINACION DE PROTEINAS

La determinación de proteínas se hace siguiendo el método de Lowry ^{232,233} en la forma siguiente:

A. Reactivos

NaOH	0,4%	
Na ₂ CO ₃	2%	Solución A (1000 ml)
CuSO ₄	1%	Solución B ₁ (100 ml)
NaK Tartrato	2%	Solución B ₂ (100 ml)
Folin (Fenol)		2N (comercial)
Seroalbúmina bovina (BSA)		1 mg/ml (100 ml)

Sulfato dodecyl sódico

1% (SDS)

.B. Soluciones

Preparar frescas para cada ensayo:

1 ml solución B₁ + 1 ml solución B₂ = solución B

25 ml solución A + 25 ml solución B = solución C

3 ml Fenol + 3 ml agua destilada (3x) = 1N Folin

C. Método

Preparación de standards:

BSA standard (μl)	Blanco	10μg	20μg	40μg	60μg	80μg	100μg
+ H ₂ O destilada 3x (μl)	100	90	80	60	40	20	0
+ 1% SDS (μl)	100	100	100	100	100	100	100

Volumen total de cada uno= 200 μl

Muestra de estudio (por duplicado):

10 μl muestra + 100 μl 1% SDS + 90 μl H₂O destilada 3x

1. Añadir 1 ml de solución C a cada tubo y agitar.
2. Tubos en reposo durante 10 min a temperatura ambiente.
3. Añadir 100 μl de Folin 1N a cada tubo y agitar.
4. Tubos en reposo durante 30 min a temperatura ambiente.

5. Usando espectrofotómetro a 550 nm, leer control, standards y muestras.

6. BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

Las muestras gingivales, con un peso entre 300 y 500 mg, se homogeneizaron en una solución tampón de fosfato potásico 0,1M, pH=7,6 (1 ml por cada 100 mg de muestra) (Polytron, Kinematica, GmbH, Brinkman Instruments). La concentración proteica del homogenado se determinó por el método de Lowry ^{232,233}, que se ha detallado anteriormente.

Una alícuota del tejido preparado (4 mg de proteínas por ml), se añadió a un tubo de vidrio siliconizado conteniendo 3 μ l de [¹⁴C]-ácido araquidónico (20 μ Ci/ml; New England Nuclear, Boston, MA) en solución tampón de fosfato potásico 0,1M, pH=7,6. El volumen de incubación es de 1 ml. La incubación se realizó durante 60 min a 37° C en baño de agua con ligera agitación. Se paró la incubación y reacción añadiendo solución de ácido cítrico hasta conseguir un pH de 3,1.

Cada muestra se ensayó por duplicado, y se prepararon controles (blancos) para cada muestra mediante incubación paralela del sustrato marcado (¹⁴C-ácido araquidónico) con solución tampón, a la que se añadió la correspondiente cantidad de tejido homogeneizado después de parar la reacción por acidificación.

Standards fríos (no-marcados) de cada una de los prostanoídes se añadieron a cada tubo para facilitar migración e identificación en la cromatografía. Se usaron concentraciones de 1-2 mg/ml (en etanol, excepto 6-keto en acetona), y se añadieron 25 μ l de PGF₂ α , PGE₂, PGD₂, TxB₂, 6-keto-PGF₁ α (50 μ l) y ácido araquidónico. Asimismo, se añadieron 5 ml de solución de Cl Na al 0,1% a fin de

facilitar la extracción orgánica de las prostaglandinas.

La separación entre fases orgánica e inorgánica fue completa a las dos horas, descartándose la inorgánica. La fase orgánica, conteniendo hasta el 97% de la radioactividad añadida, se evaporó a 37^o C en atmósfera de nitrógeno. El residuo seco se conservó para ser analizado por cromatografía en capa fina.

7. CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Los residuos secos reconstituídos con 200 μ l de cloroformo:metanol (2:1) se aplican cuidadosamente usando una micropipeta de 25 μ l, en una banda fina en el origen de placas cromatográficas (placas de sílica de E. Merck, Darmstadt, West Germany). Placas standard usando 25 μ l de cada uno de los prostanoïdes fríos, se preparan simultáneamente a las de las muestras como control del revelado.

Las placas cromatográficas se desarrollan dos veces en tanques equilibrados conteniendo el siguiente sistema solvente: etilacetato:n-hexano:ácido acético glacial:agua, en las proporciones 57:26:12:60. Las bandas correspondientes a cada prostaglandina fueron visualizadas mediante exposición de las placas cromatográficas a vapores de yodo (0.5 mg/100 ml CHCl₃). Teniendo como referencia las placas de los prostanoïdes standards, se identifican las bandas correspondientes a cada prostaglandina. Las bandas de sílica correspondientes se separan y se colocan en viales de contaje radioactivo.

Con la fase móvil utilizada la PGE₂ y el Tromboxano B₂ migran juntos en la placa cromatográfica. Una segunda cromatografía es necesaria para su resolución. La sílica correspondiente a la banda PGE₂-Tx B₂ se extrae con 5 ml de cloroformo:metanol (2:1) dos veces consecutivas. Se evapora en atmósfera de

nitrógeno, y se reconstituye el residuo seco con 200 µl de cloroformo:metanol (2:1), que se aplica cuidadosamente a una segunda placa cromatográfica. Dichas placas se desarrollan por dos veces en el siguiente sistema solvente: cloroformo:metanol:ácido acético glacial en las proporciones 90:10:5. Tras el doble desarrollo y secado, las bandas en las placas cromatográficas se visualizan mediante exposición a vapores de yodo. Las bandas correspondientes a la PGE₂ y TxB₂ se identifican usando como referencia placas reveladas de los standards fríos. Las bandas de sílica correspondientes a cada una de estas prostaglandinas se separan y colocan en viales de contaje radioactivo.

Para el contaje de cada vial se añaden 10 ml de líquido de centelleo (Aquassure, New England Nuclear, Boston, MA). Los viales fueron contados en un contador de partículas beta.

El porcentaje de distribución y la concentración de los metabolitos transformados a partir del ácido araquidónico se calcularon como se esquematiza a continuación:

- a) cálculo del porcentaje de eficiencia para el ¹⁴C
- b) cálculo de las desintegraciones por minuto (dpm) a partir de las cuentas por minuto (cpm)
- c) cálculo del porcentaje del total para cada producto (en dpm)
- d) cálculo del porcentaje neto de actividad en dpm, mediante corrección por la actividad en cada banda del control blanco

$$\% \text{ neto dpm} = 1 - [\% \text{dpm blanco} / \% \text{dpm muestra}]$$

- e) cálculo de actividad neta en dpm

$$\text{dpm netas} = \% \text{dpm netas} \times \text{dpm}(b)$$

f) cálculo del porcentaje del total de las dpm netas para cada banda

g) cálculo de la actividad transformada y conversión en picomoles

$$\text{pM} = \% \text{ del total en dpm} \times \text{pM de ácido araquidónico}$$

sabiendo que 1) $1\text{Ci} = \text{dpm totales} / 2.22 \times 10^{12}$

2) $g = \text{Ci} \times \text{actividad específica} (5,6\text{g/Ci})$

3) $\text{molaridad} = g / 304,45^*$

(*peso molecular del ácido araquidónico)

8. EVALUACION DE RESULTADOS Y ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados de cada grupo han sido expresados con medidas de tendencia central, media aritmética, desviación estándar de la muestra (DS), error estándar de la media (ESM) y varianza. El análisis estadístico comparativo entre grupos se ha realizado mediante el test de la t-Student para valores apareados o independientes (según tipo de dato), cuando los grupos cumplían el test de la igualdad de las varianzas (f-Snedecor), o mediante el test de la U de Mann-Whitney para grupos con desigualdad de las varianzas. Relaciones entre los diferentes parámetros estudiados se establecieron mediante regresión lineal y correlación lineal.

La significación del coeficiente de correlación (R) entre cada dos parámetros se analizó por el test de análisis de la varianza. El nivel de significación se fijó de antemano en $p \leq 0,05$.

Siempre que fué posible el estudio se realizó a ciegas, es decir, sin tener información del origen de la muestra o preparación al realizar la valoración o cuantificación de resultados.

El estudio estadístico se ha basado en las directrices enunciadas por Zar ²³⁴ y se ha realizado mediante el programa Stat-View 512+, de Brain Power Inc. ²³⁵. Puesto que este programa fué diseñado en Inglés, hay ciertos textos pertenecientes a tablas que no pueden ser introducidos en Castellano. A continuación se detalla traducción de la terminología que aparece en dichas tablas:

Unpaired	No apareado
DF	Grados de libertad
Value	Valor
Prob (2 tail)	Probabilidad (2p)
Group	Grupo
Count	Número de datos
Mean	Media
Std. Dev	Desviación estandar
Std. Error	Error estandar de la media
Simple Regression	Regresión Simple
R	R (coeficiente de correlación)
R-squared	R^2
Adj. R-squared	R^2 ajustado
Analysis of Variance	Análisis de la varianza
Table	Tabla
Source	Origen
Sum squares	Suma de los cuadrados
Mean squares	Media de los cuadrados
F-test	F-test para la regresión

Regression	Regresión
SS[e(i)-e(i-1)]	Suma de los cuadrados de los residuales [i] e [i-1]
DW test	Durbin-Watson test
Beta Coefficient	Coeficiente de regresión
Intercept	Ordenada en el origen
Slope	Pendiente
t-value	t-test para la regresión
Confidence Intervals	Intervalos de confianza
Lower	Límite inferior
Upper	Límite superior

9. PROCEDIMIENTO SECUENCIAL SEGUIDO EN EL ESTUDIO CLINICO Y DE LABORATORIO

Este estudio se ha desarrollado en las siguientes fases (ver figura 5):

La selección de pacientes con periodontitis crónica se realizó atendiendo a la presencia radiográfica de destrucción ósea alveolar generalizada. Para el diagnóstico radiográfico se utilizaron una serie de 14 radiografías periapicales y 4 radiografías en aleta mordida. También se consideró la presencia de bolsas periodontales que hiciesen necesaria la intervención quirúrgica, puesto que durante la misma se obtuvo el tejido gingival para estudio.

La selección de pacientes normales se realizó atendiendo a la información radiográfica, es decir, pacientes que tenían terceros molares incluídos que iban a ser extraídos quirúrgicamente, y que no mostraban reabsorción ósea de la cresta alveolar. Para ello también se utilizaron una serie de 14 radiografías periapicales y 4 radiografías en aleta de mordida junto con una ortopantomografía para el diagnóstico y localización de los terceros molares impactados.

Con anterioridad al acto quirúrgico, se realizó una evaluación clínica de cada

paciente con respecto a índice gingival, índice de enfermedad periodontal y pérdida de inserción. Estos valores clínicos se evaluaron estadísticamente y se usaron en el análisis de datos en relación con el perfil de biosíntesis de las prostaglandinas y el análisis histológico de las muestras.

El tejido gingival necesario se obtuvo durante la realización de la cirugía periodontal en pacientes con periodontitis crónica. El tejido gingival normal se obtuvo en el momento de la extracción quirúrgica de terceros molares impactados, utilizándose el tejido no inflamado que los cubre y que se deshecha durante el acto quirúrgico. En cada sujeto, normales y pacientes con enfermedad periodontal crónica, el tejido extraído se dividió en dos aliquotas. Una parte se fijó en formalina al 10% para el estudio histológico, y la otra se congeló instantáneamente, por inmersión en N₂-líquido, y se conservó a -70°C hasta su utilización en la biosíntesis de prostaglandinas.

Ambos estudios, análisis histológico y biosíntesis e identificación de las prostaglandinas, se llevaron a cabo en paralelo. Los datos obtenidos se evaluaron estadísticamente y, posteriormente, estos resultados se evaluaron en el análisis general de datos en relación con los parámetros clínicos.

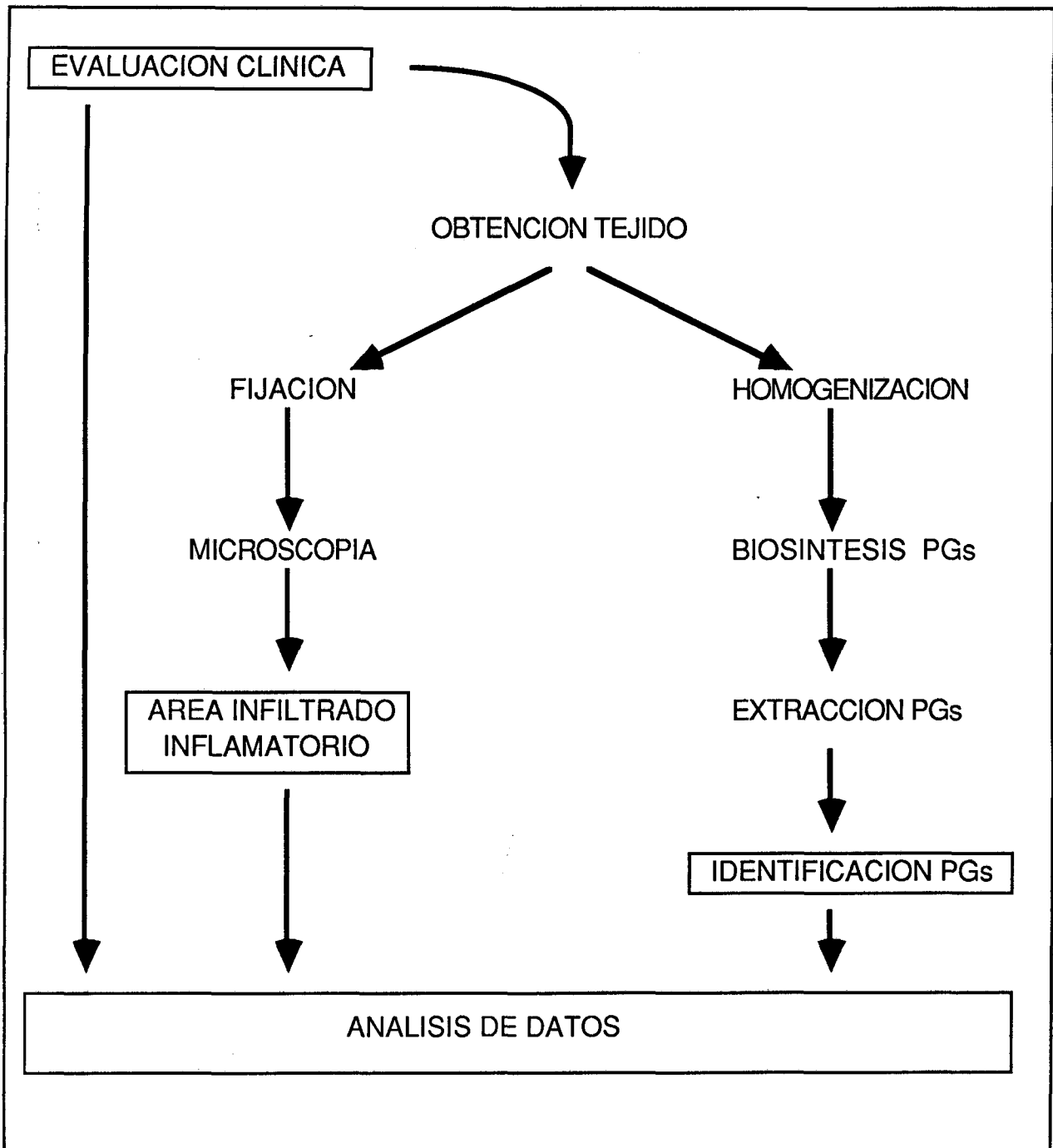


FIGURA 5

RESULTADOS

1. EVALUACION CLINICA

a) Selección pacientes.

Atendiendo a las características radiográficas se seleccionaron 13 pacientes con periodontitis crónica de grado moderado y avanzado. En las figuras 6 y 7 se presentan fotografías de dos casos representativos de este grupo. Ocho de los pacientes eran hombres (edad media = $45,1 \pm 11,4$) y cinco mujeres (edad media = $47 \pm 9,4$), siendo la edad media general $45,8 \pm 10,3$ años.

Se seleccionaron 6 pacientes con terceros molares incluídos y sin evidencia de reabsorción ósea alveolar. En la figura 8 se presenta una fotografía de un caso representativo de este grupo control. Dos de los pacientes eran hombres (edad media = $18 \pm 2,8$ años) y cuatro mujeres (edad media = $21,2 \pm 3,9$ años), siendo la edad media general de este grupo de pacientes normales de $20,2 \pm 3,7$ años.

b) Índice gingival

El índice gingival del grupo con periodontitis osciló en un rango de 0,5-2,6 mientras que el del grupo de pacientes normales osciló en un rango de 0-0,6. El índice gingival medio del grupo con periodontitis fué de $1,74 \pm 0,16$ mientras que el del grupo control de pacientes normales fué de $0,25 \pm 0,11$ siendo la diferencia entre los dos grupos estadísticamente significativa ($p=0,0001$) (Tabla 1).

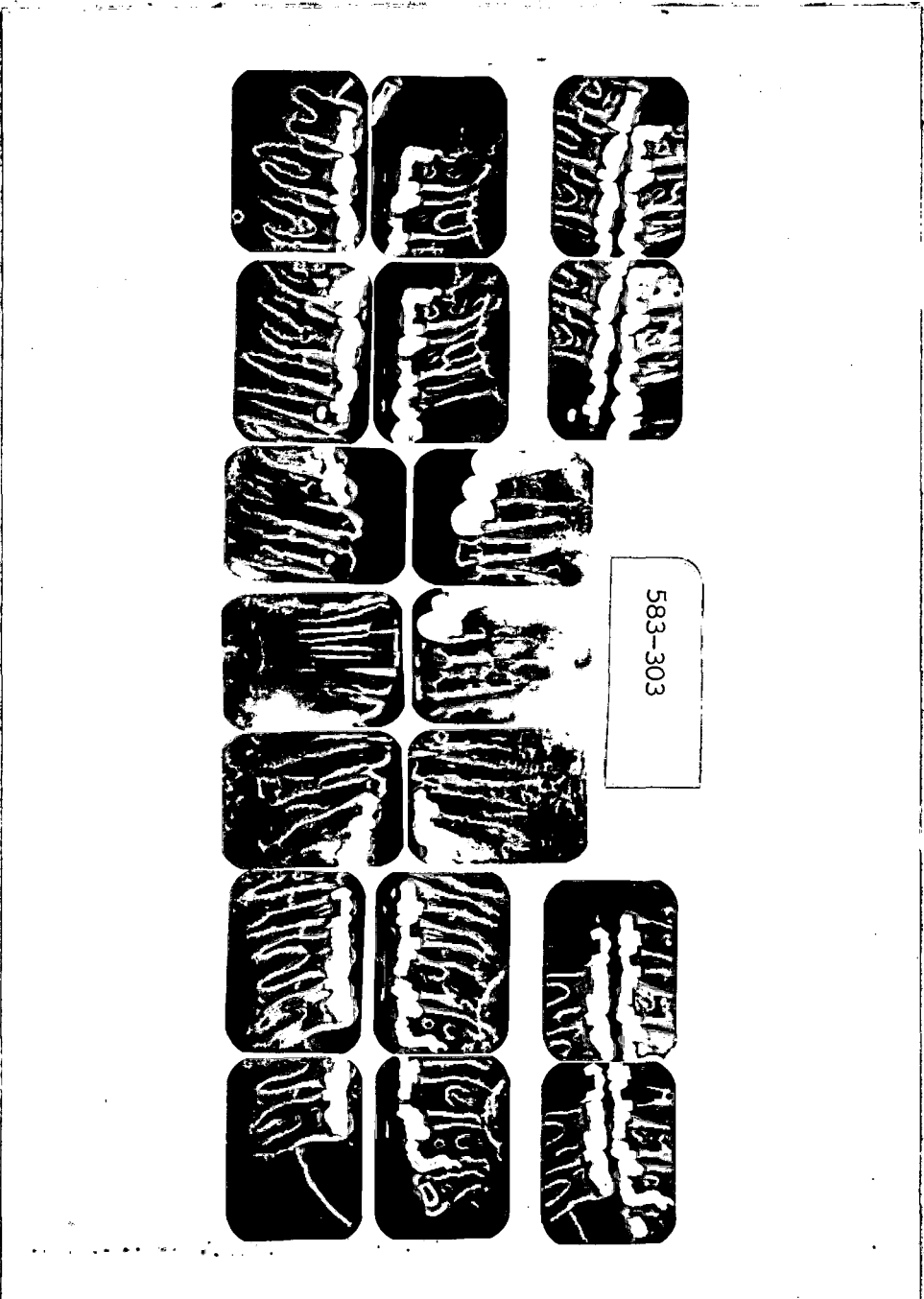


Figura 6. Radiografías de paciente con periodontitis crónica moderada

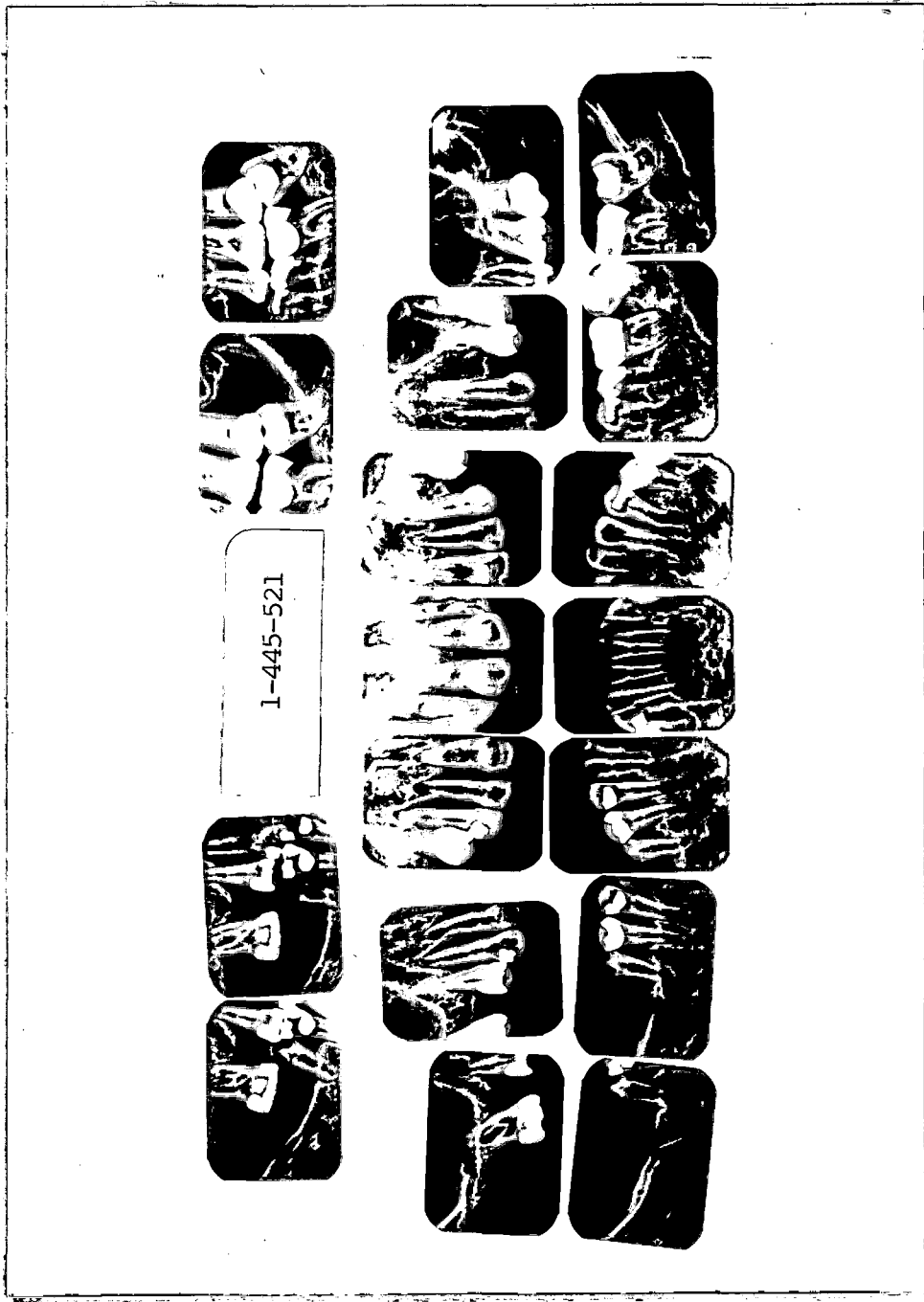


Figura 7. Radiografias de paciente con periodontitis crónica avanzada



Figura 8. Orttopantomografía de paciente normal con terceros molares incluidos

c) Pérdida de inserción. Índice de enfermedad periodontal (PDI)

La pérdida de inserción de los pacientes con periodontitis osciló entre 2 y 9 mm, con valores medios en un rango de 2,2-4,5 mm. En el grupo de pacientes normales las mediciones oscilaron entre 0 y 2 mm, con valores medios en un rango de 0,9-1,6 mm.

La pérdida de inserción en el grupo con periodontitis fué de $3,4 \pm 0,21$ mm, mientras que en los pacientes normales fué de $1,2 \pm 0,1$, siendo la diferencia entre los dos grupos estadísticamente significativa ($p=0,0001$) (Tabla 2).

El índice de enfermedad periodontal del grupo con periodontitis osciló en un rango de 4-5,7, mientras que el PDI de todos los pacientes normales fué 0 ya que al no existir pérdidas de inserción superiores a los 3 mm., se valora únicamente el índice gingival. El PDI medio del grupo con periodontitis fué de $4,69 \pm 0,14$, siendo la diferencia entre este grupo y el grupo control estadísticamente significativa ($p=0,0001$) (Tabla 3).

2. ANALISIS HISTOLOGICO

El porcentaje de tejido conectivo ocupado por infiltrado inflamatorio denso osciló, en el grupo con periodontitis, en un rango medio de 24,22-65,82%, siendo el porcentaje medio de $43,57 \pm 3,5\%$. El infiltrado inflamatorio estaba compuesto fundamentalmente de linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y polimorfonucleares neutrófilos, detectándose células cebadas en la tinción con azul de toluidina. En las figuras 9 y 10 se presentan dos fotografías de la histología

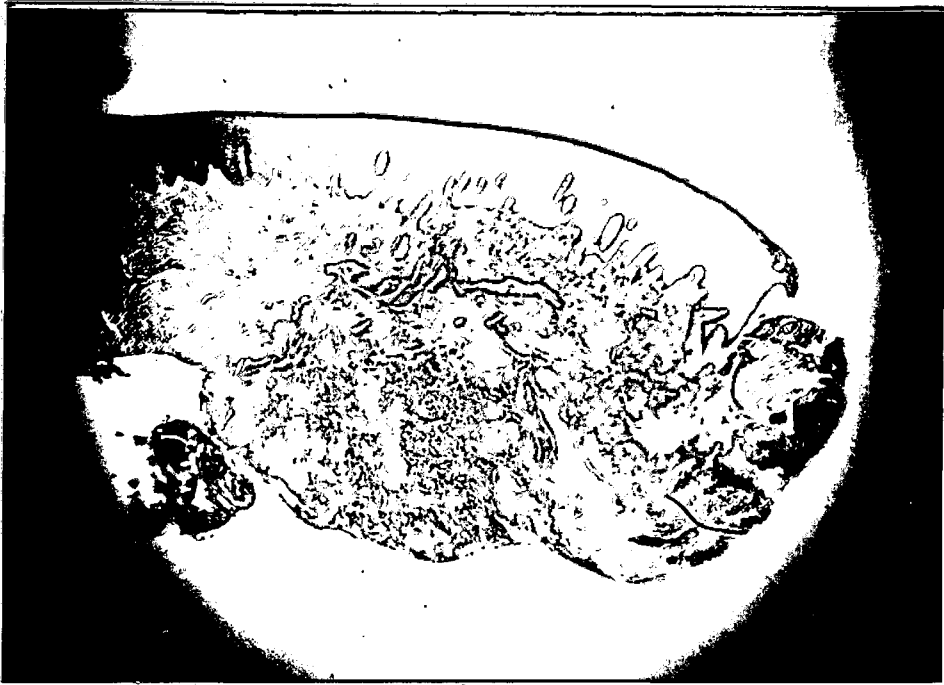


Figura 9. Tejido gingival de un paciente con periodontitis crónica (100x)



Figura 10. Tejido gingival de paciente de figura 9 (400x)



Figura 11. Tejido gingival de un paciente normal (100x)



Figura 12. Tejido gingival de paciente de figura 11 (400x)

de un caso representativo de este grupo.

En el grupo control de pacientes no se obtuvieron muestras para histología de dos de los pacientes. El análisis histológico de las cuatro muestras restantes presentó áreas de leve infiltración inflamatoria. Dichas áreas menos celulares fueron de toda forma cuantificadas, siendo el porcentaje de infiltración medio de un $10,38 \pm 3,1\%$, con un rango de 6,8-19,68%. En figuras 11 y 12 se presentan dos fotografías de la histología de un caso representativo de este grupo.

El análisis estadístico de las medias de los dos grupos demostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0002$) (Tabla 4).

3. BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

Tanto el tejido procedente de pacientes con periodontitis crónica como el de pacientes normales mostraron capacidad de biosintetizar prostaglandinas a partir del ácido araquidónico marcado. En tablas 5 a 23 se presentan los resultados de biosíntesis en cada uno de los pacientes, siendo los números 1 al 13 pacientes con periodontitis crónica y los números 14 al 19 pacientes normales.

El porcentaje de conversión de ácido araquidónico en metabolitos de la prostaglandin-sintetasa (ciclooxigenasa) osciló, en los pacientes con periodontitis crónica, en un rango de 3,33-7,03%, mientras que en el grupo de pacientes normales osciló en un rango de 0,59-3,55%.

El porcentaje medio de biosíntesis de metabolitos de la prostaglandin-sintetasa fué, en el grupo con enfermedad periodontal, de $5,17 \pm 0,34\%$, mientras que en el grupo

control fué de $2,55 \pm 0,48\%$, siendo la diferencia entre los dos grupos estadísticamente significativa ($p=0,0005$) (Figura 13).

La encía de los pacientes con periodontitis crónica convirtió el ácido araquidónico marcado en las siguientes prostaglandinas de la prostaglandin-sintetasa (ciclooxigenasa), ordenadas en magnitud descendente: 6-keto-PGF_{1α} ($78,23 \pm 8,8$ picomoles), PGA₂ ($50,73 \pm 3,6$ picomoles), PGF_{2α} ($36,64 \pm 6,9$ picomoles), PGD₂ ($22,74 \pm 3,5$ picomoles), PGE₂ ($22,17 \pm 3,7$ picomoles), y Tromboxano B₂ ($6,75 \pm 0,82$ picomoles) (Figura 14).

El tejido gingival normal convirtió el ácido araquidónico marcado en las siguientes prostaglandinas de la prostaglandin-sintetasa, también ordenadas en magnitud descendente: 6-keto-PGF_{1α} ($44,88 \pm 9,1$ picomoles), PGA₂ ($22,23 \pm 5,2$ picomoles), PGF_{2α} ($19,36 \pm 6,7$ picomoles), PGE₂ ($16 \pm 4,1$ picomoles), PGD₂ ($10 \pm 2,2$ picomoles), y Tromboxano B₂ ($2,73 \pm 0,6$ picomoles) (Figura 14).

La biosíntesis en tejido gingival de pacientes con enfermedad periodontal crónica fué mayor y estadísticamente significativa, respecto a la biosíntesis en tejido gingival normal, en las siguientes prostaglandinas de la prostaglandin-sintetasa: 6-keto-PGF_{1α} ($p=0,03$) (Figura 15), Tromboxano B₂ ($p=0,006$) (Figura 16), PGD₂ ($p=0,03$) (Figura 17), y PGA₂ ($p=0,0004$) (Figura 18).

La biosíntesis de la prostaglandina PGF_{2α}, aunque mayor en el grupo con periodontitis, no presentó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,14$) (Figura 19) con respecto al grupo de pacientes normales.

Asimismo, la biosíntesis de la prostaglandina PGE₂, aunque mayor en el grupo con periodontitis, tampoco presentó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,33$) (Figura 20) con respecto al grupo de pacientes normales. Sin embargo, la

biosíntesis de la prostaglandina PGA_2 , producto catabólico resultante de la deshidratación de la PGE_2 , fué significativamente elevada en el grupo con periodontitis crónica y su biosíntesis debe ser analizada conjuntamente con la de la prostaglandina PGE_2 , lo cual da como resultado que la biosíntesis de las prostaglandinas relacionadas con la PGE ($PGE_2 + PGA_2$), fué mayor en el grupo con periodontitis crónica, siendo la diferencia, con respecto al grupo de pacientes normales, estadísticamente significativa ($p=0,005$) (Figura 21).

La encía de pacientes con periodontitis crónica y la encía de pacientes normales convirtieron una importante cantidad del ácido araquidónico marcado en metabolitos que migran hasta la banda cromatográfica con un $R_f= 0,81$. Estos metabolitos son productos de la vía lipooxigenasa, tratándose fundamentalmente de la prostaglandina 12-HETE. La biosíntesis de estos metabolitos fué mayor en el grupo con periodontitis crónica ($32,5\pm 2,7\%$), siendo la diferencia, con respecto a la biosíntesis en el grupo de pacientes normales ($10,9\pm 2,7\%$), estadísticamente significativa ($p=0,0002$) (Figura 22). Esta transformación metabólica, vía lipooxigenasa, fué mucho mayor, tanto en los pacientes con enfermedad periodontal como en los normales, que la transformación por la enzima prostaglandin-sintetasa (Figura 23).

4. RELACION ENTRE PARAMETROS CLINICOS

El estudio de la regresión simple lineal entre el índice gingival, el índice de enfermedad periodontal y la pérdida de inserción, señaló una relación estadísticamente significativa entre cada una de estas variables. Esta relación

lineal fué estadísticamente significativa tanto en el grupo de muestra total (periodontitis + normales) (Tablas 24 a 26), como en el grupo de pacientes con periodontitis crónica (Tablas 27 a 29).

5. RELACION ENTRE PARAMETROS CLINICOS Y PORCENTAJE DE TEJIDO CONECTIVO OCUPADO POR INFILTRADO INFLAMATORIO DENSO

a) En muestra total de estudio (periodontitis + normales)

El estudio de la regresión simple lineal demostró una relación estadísticamente significativa del porcentaje de tejido conectivo infiltrado con el índice gingival ($R=0,663$, $p=0,003$), con el índice de enfermedad periodontal ($R=0,797$, $p=0,0001$), y con la pérdida de inserción periodontal ($R=0,689$, $p=0,002$). (Tablas 30 a 32).

b) En grupo de pacientes con periodontitis crónica

En este grupo, sin embargo, el estudio de la regresión simple lineal no señaló una relación estadísticamente significativa del porcentaje de tejido conectivo infiltrado con ninguno de los parámetros clínicos examinados. (Tabla 33 a 35).

6. RELACION ENTRE INDICE GINGIVAL Y PERFIL DE BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

a) En muestra total de estudio (periodontitis + normales)

El estudio de la regresión simple lineal demostró una relación estadísticamente significativa del índice gingival con la biosíntesis de las prostaglandinas 6-keto-PGF_{1α} (R=0,51 , p=0,025), PGF_{2α} (R=0,45 , p=0,05), TxB₂ (R=0,58 , p=0,008), PGD₂ (R=0,42 , p=0,07), PGA₂ (R=0,62 , p=0,004), PGE₂+PGA₂ (R=0,56 , p=0,01), y con los porcentajes de biosíntesis de metabolitos de la prostaglandin-sintetasa (R=0,75 , p=0,0002), y lipooxigenasa (R=0,86 , p=0,0001). (Tablas 36 a 44).

b) En grupo de pacientes con periodontitis crónica

En este grupo, el estudio de la regresión simple lineal, únicamente demostró una relación estadísticamente significativa entre el índice gingival y el porcentaje de biosíntesis de metabolitos de la vía lipooxigenasa (R=0,65 , p=0,01). (Tablas 45 a 53).

7. RELACION ENTRE INDICE DE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y PERFIL DE BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

a) En muestra total de estudio (periodontitis + normales)

El estudio de la regresión simple lineal demostró una relación estadísticamente

significativa del índice de enfermedad periodontal con la biosíntesis de las prostaglandinas 6-keto-PGF_{1α} (R=0,47 , p=0,04), TxB₂ (R=0,56 , p=0,01), PGA₂ (R=0,71 , p=0,0006), PGE₂+PGA₂ (R=0,6 , p=0,006), y con los porcentajes de biosíntesis de metabolitos de la prostaglandin-sintetasa (R=0,7 , p=0,0008) y lipooxigenasa (R=0,8 , p=0,0001). (Tablas 54 a 62).

b) En grupo de pacientes con periodontitis crónica

En este grupo, el estudio de la regresión simple lineal no señaló ninguna relación estadísticamente significativa entre el índice de enfermedad periodontal y el perfil de biosíntesis de prostaglandinas. (Tablas 63 a 71).

8. RELACION ENTRE LA PERDIDA DE INSERCIÓN PERIODONTAL Y EL PERFIL DE BIOSÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS

a) En muestra total de estudio (periodontitis + normales)

El estudio de la regresión simple lineal demostró una relación estadísticamente significativa de la pérdida de inserción periodontal con la biosíntesis de las prostaglandinas TxB₂ (R=0,48 , p=0,03), PGA₂ (R=0,64 , p=0,002), PGE₂+PGA₂ (R=0,54 , p=0,01), y con los porcentajes de biosíntesis de los metabolitos de la prostaglandin-sintetasa (R=0,64 , p=0,003) y lipooxigenasa (R=0,84 , p=0,0004) (Tablas 72 a 80).

b) En grupo de pacientes con periodontitis crónica

En este grupo, el estudio de la regresión simple lineal, señaló una relación estadísticamente significativa de la pérdida de inserción con el porcentaje de biosíntesis de metabolitos de la vía lipooxigenasa ($R=0,63$, $p=0,01$). (Tablas 81 a 89).

9. RELACION DEL PORCENTAJE DE TEJIDO CONECTIVO OCUPADO POR INFILTRADO INFLAMATORIO DENSO CON EL PERFIL DE BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

a) En muestra total de estudio (periodontitis + normales)

El estudio de la regresión simple lineal demostró una relación estadísticamente significativa del porcentaje de tejido conectivo infiltrado con la biosíntesis de las prostaglandinas TxB_2 ($R=0,5$, $p=0,03$), PGE_2 ($R=0,53$, $p=0,02$), PGD_2 ($R=0,54$, $p=0,02$), PGA_2 ($R=0,65$, $p=0,004$), PGE_2+PGA_2 ($R=0,7$, $p=0,001$), y con los porcentajes de biosíntesis de metabolitos de la prostaglandin-sintetasa ($R=0,54$, $p=0,02$) y lipooxigenasa ($R=0,66$, $p=0,003$) (Tablas 90 a 98).

b) En grupo de pacientes con periodontitis crónica

En este grupo, el estudio de la regresión simple lineal demostró una relación estadísticamente significativa del porcentaje de tejido conectivo infiltrado con la biosíntesis de las prostaglandinas PGE_2 ($R=0,65$, $p=0,01$) y PGE_2+PGA_2 ($R=0,64$,

$p=0,01$) (Tablas 99 a 107).

10. EFECTO DEL SEXO DE LOS PACIENTES EN LOS RESULTADOS OBTENIDOS

A fin de determinar el efecto del sexo de los pacientes en los resultados se aplicó el test de la t-Student y U-Mann-Whitney comparando parámetros clínicos, análisis histológico y perfil de biosíntesis de prostaglandinas entre pacientes de sexo masculino y femenino.

a) En muestra total de estudio (periodontitis + normales)

En este grupo no se observó diferencia significativa debida al sexo en ninguno de los resultados (Tablas 108 a 120).

b) En grupo de pacientes con periodontitis crónica

En el grupo con periodontitis crónica se observó diferencia debida al sexo en los valores en los valores del índice de enfermedad periodontal ($p=0,02$), pérdida de inserción ($p=0,01$) y biosíntesis de metabolitos de la vía lipoxigenasa ($p=0,02$), todos ellos significativamente más altos en pacientes de sexo masculino (Tablas 121 a 133).

c) En grupo de pacientes normales

En este grupo no se observó diferencia debida al sexo en los valores del indice gingival , en la pérdida de inserción, en el infiltrado inflamatorio ni en ninguno de los metabolitos de las vías de la cicloxigenasa o lipoxigenasa.

BIOSINTESIS PRODUCTOS PROSTAGLANDIN-SINETASA

Unpaired t-Test X₁: TYPE Y₁: % CO-Metab.

DF:	Unpaired t Value:	Prob. (2-tail):
17	-4.323	5.0000E-4

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
NORMALES	6	2.557	1.177	.48
PERIODONTITIS	13	5.17	1.245	.345

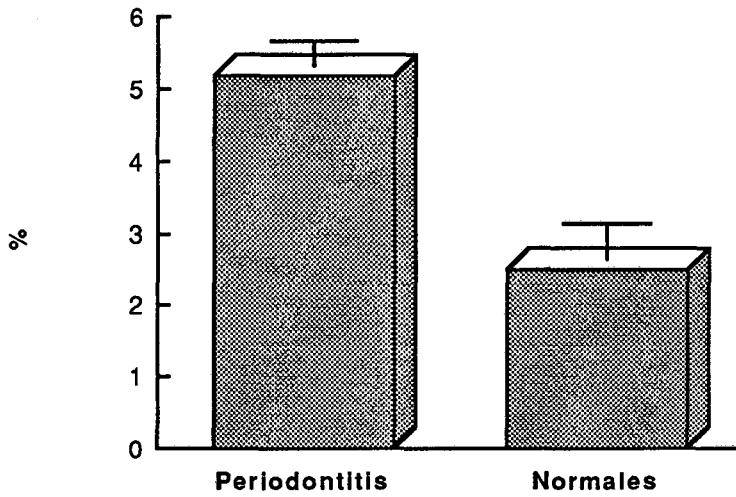


FIGURA 13

BIOSINTESIS PRODUCTOS PROSTAGLANDIN-SINTETASA

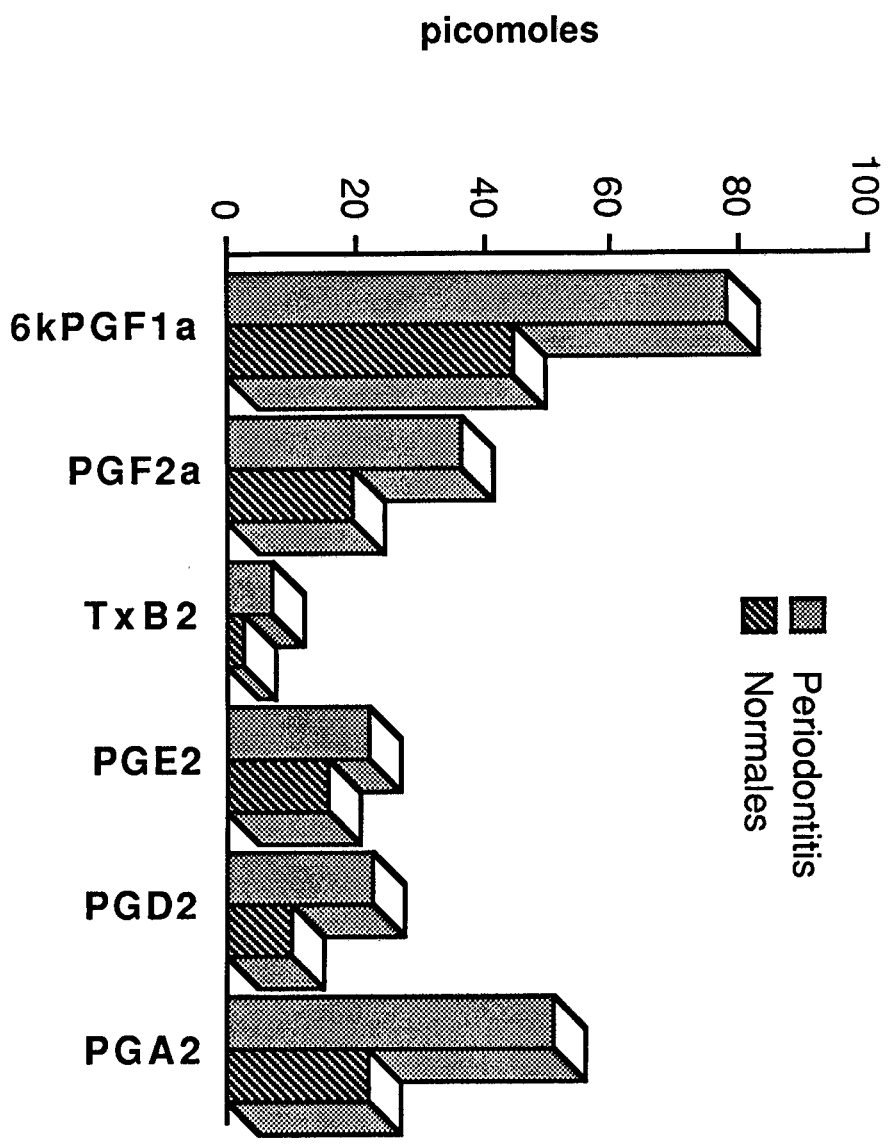


FIGURA 14

BIOSINTESIS DE 6-KETO-PGF1alfa EN PERIODONTITIS CRONICA Y NORMALES

Unpaired t-Test X₁: TYPE Y₁: 6KETO-PGF1ALPHA

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-2.296	.0346
----	--------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
NORMALES	6	44.885	22.31	9.108
PERIODONTITIS	13	78.235	31.924	8.854

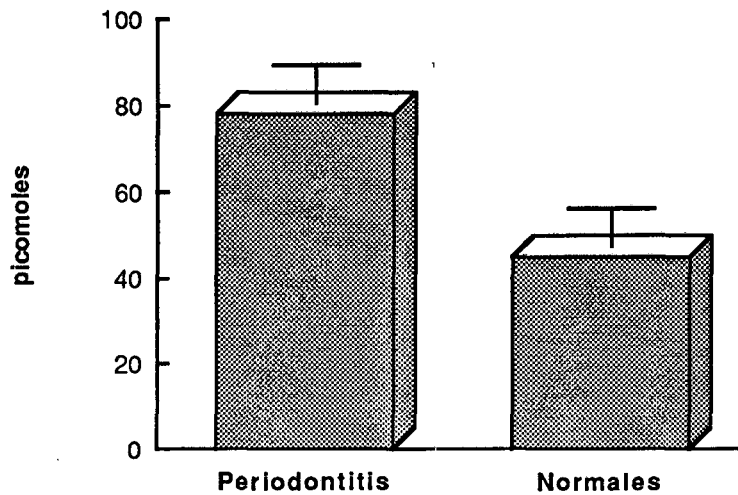


FIGURA 15

BIOSINTESIS DE TxB2 EN PERIODONTITIS CRONICA Y NORMALES

Unpaired t-Test X₁: TYPE Y₁: TxB2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-3.078	.0068
----	--------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
NORMALES	6	2.734	1.595	.651
PERIODONTITIS	13	6.754	2.977	.826

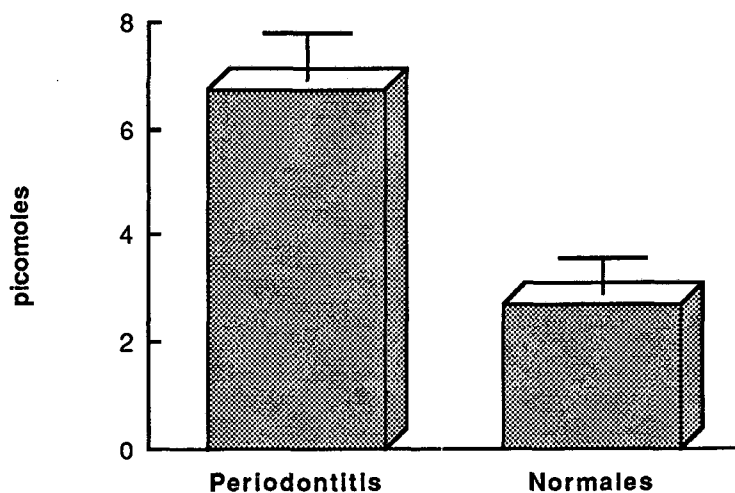


FIGURA 16

BIOSINTESIS DE PGD2 EN PERIODONTITIS CRONICA Y NORMALES

Unpaired t-Test X₁: TYPE Y₁: PGD2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-2.316	.0333
----	--------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
NORMALES	6	10.006	5.627	2.297
PERIODONTITIS	13	22.745	12.756	3.538

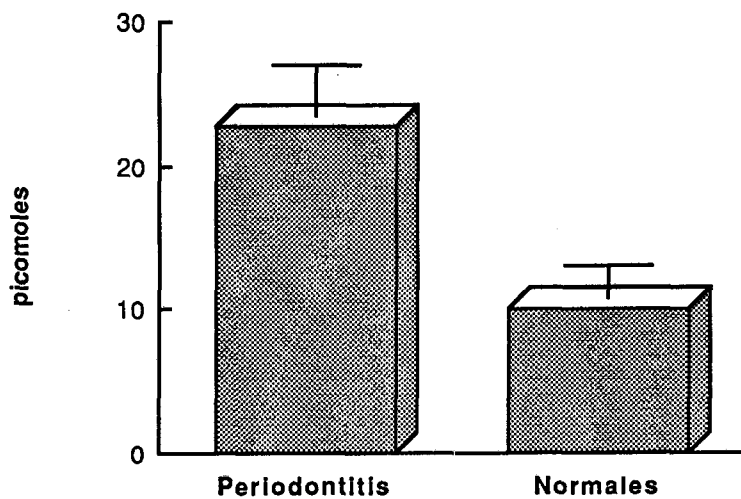


FIGURA 17

BIOSINTESIS DE PGA2 EN PERIODONTITIS CRONICA Y NORMALES

Unpaired t-Test X₁: TYPE Y₁: PGA2

DF:	Unpaired t Value:	Prob. (2-tail):
17	-4.42	4.0000E-4

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
NORMALES	6	22.233	12.797	5.224
PERIODONTITIS	13	50.732	13.173	3.653

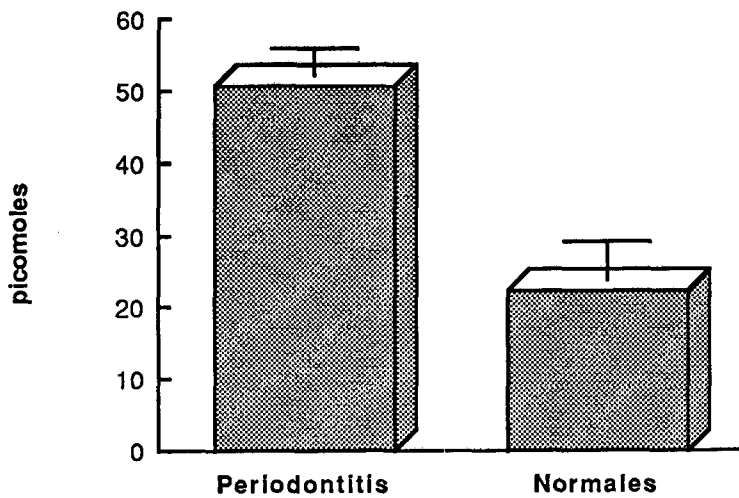


FIGURA 18

BIOSINTESIS DE PGF2alfa EN PERIODONTITIS CRONICA Y NORMALES

Unpaired t-Test X₁: TYPE Y₁: PGF2ALPHA

DF:	Unpaired t Value:	Prob. (2-tail):
17	-1.523	.1461

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
NORMALES	6	19.366	16.605	6.779
PERIODONTITIS	13	36.645	25.173	6.982

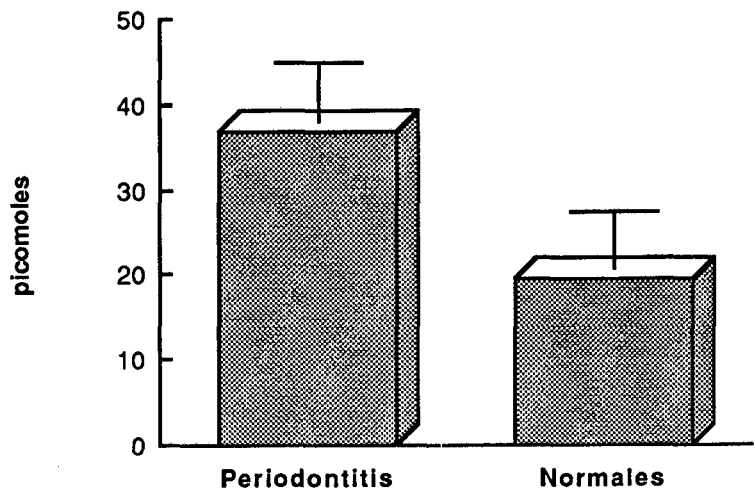


FIGURA 19

BIOSINTESIS DE PGE2 EN PERIODONTITIS CRONICA Y NORMALES

Unpaired t-Test X₁: TYPE Y₁: PGE2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-.997	.3328
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
NORMALES	6	16.001	10.108	4.127
PERIODONTITIS	13	22.175	13.433	3.726

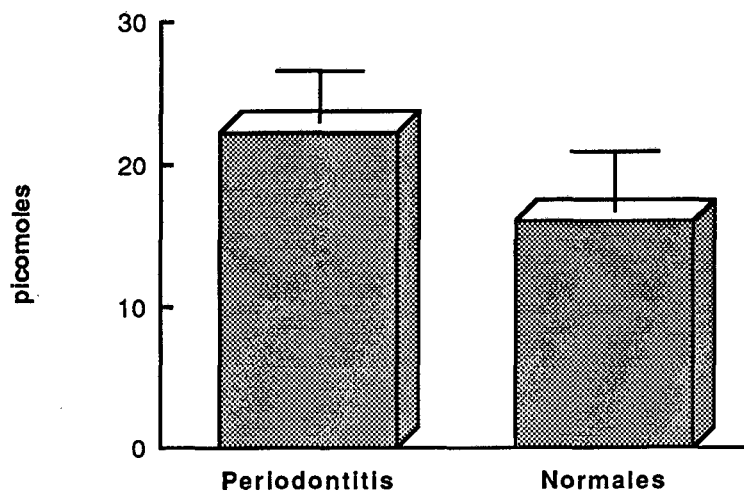


FIGURA 20

BIOSINTESIS DE PGE2+PGA2 EN PERIODONTITIS CRONICA Y NORMALES

Unpaired t-Test X₁: TYPE Y₁: PGE2+PGA2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-3.208	.0052
----	--------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
NORMALES	6	38.235	21.857	8.923
PERIODONTITIS	13	72.907	21.921	6.08

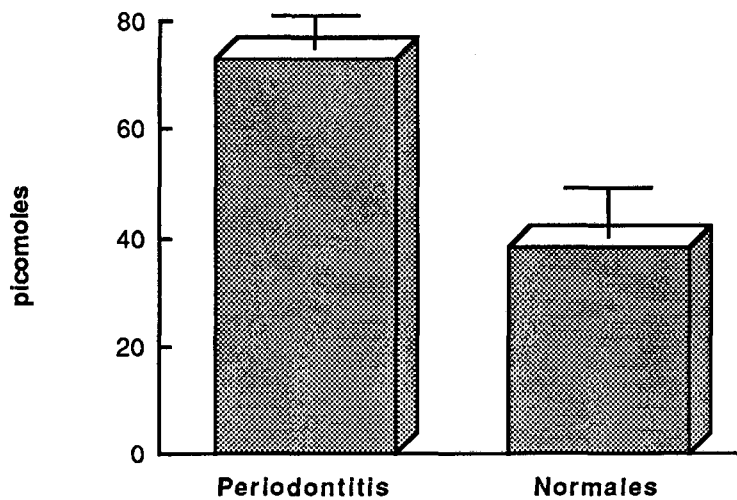


FIGURA 21

BIOSINTESIS PRODUCTOS LIPOXIGENASA

Unpaired t-Test X₁: TYPE Y₁: % LO METABOLITES

DF:	Unpaired t Value:	Prob. (2-tail):
17	-4.814	2.0000E-4

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
NORMALES	6	10.981	6.723	2.745
PERIODONTITIS	13	32.535	9.888	2.742

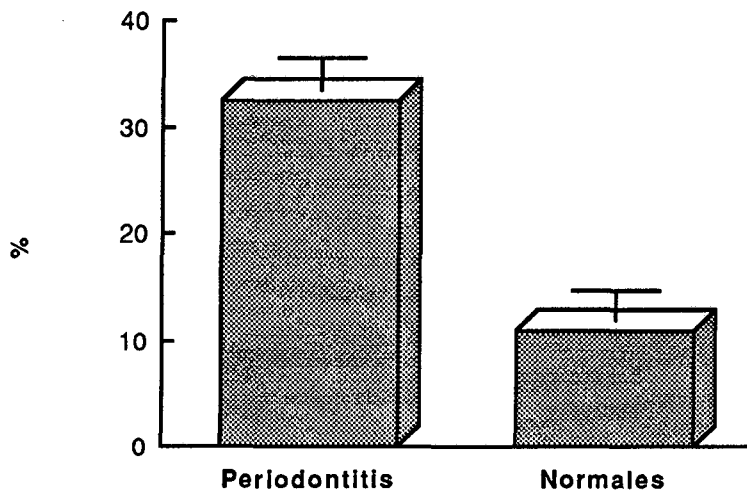


FIGURA 22

BIOSINTESIS VIA LIPOXIGENASA Y CICLOXIGENASA

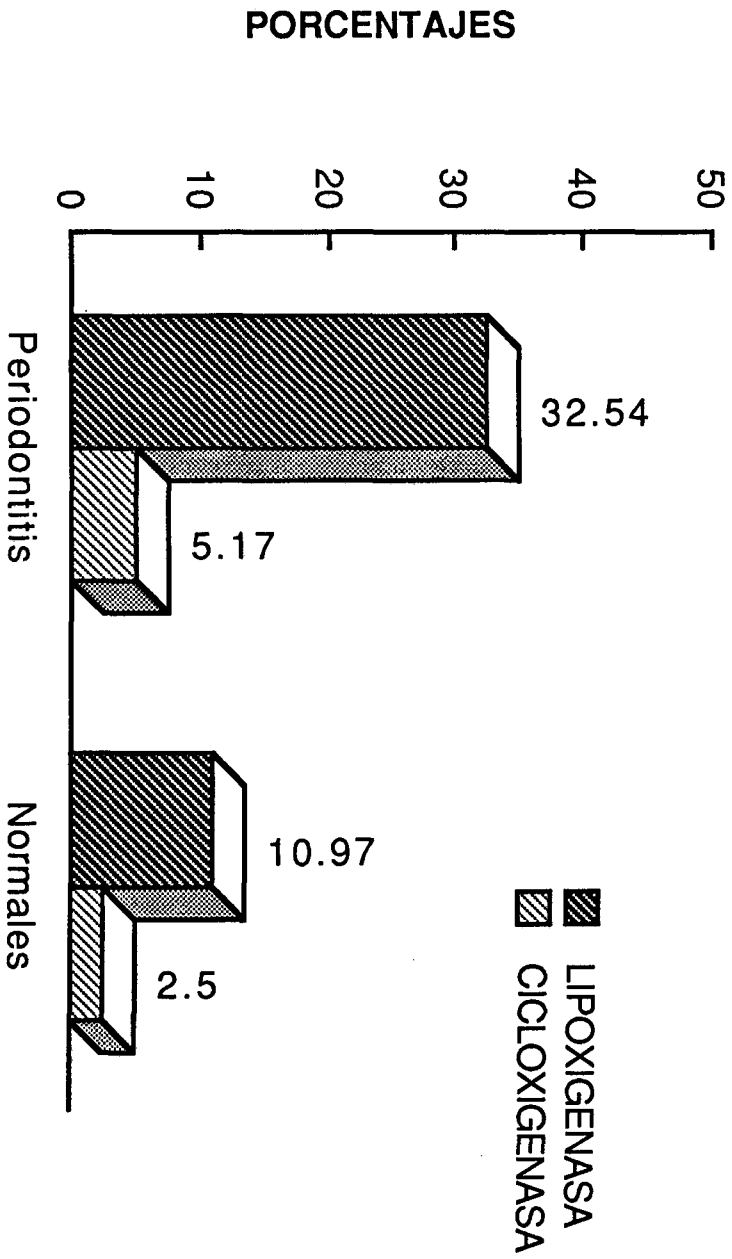


FIGURA 23

Unpaired t-Test X₁: TYPE Y₁: INDICE GINGIVAL

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-5.932	1.0000E-4
----	--------	-----------

Group: Count: Mean: Std. Dev.: Std. Error:

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
NORMALES	6	.25	.281	.115
PERIODONTITIS	13	1.744	.58	.161

Unpaired t-Test X₁: TYPE Y₂: PERDIDA INSERCION

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-6.843	1.0000E-4
----	--------	-----------

Group: Count: Mean: Std. Dev.: Std. Error:

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
NORMALES	6	1.203	.256	.105
PERIODONTITIS	13	3.404	.758	.21

Unpaired t-Test X₁: TYPE Y₃: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-21.484	1.0000E-4
----	---------	-----------

Group: Count: Mean: Std. Dev.: Std. Error:

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
NORMALES	6	0	0	0
PERIODONTITIS	13	4.692	.527	.146

Unpaired t-Test X₁: TYPE Y₄: % Infiltrado inflamatorio

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

15	-4.97	2.0000E-4
----	-------	-----------

Group: Count: Mean: Std. Dev.: Std. Error:

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
NORMALES	4	10.38	6.209	3.105
PERIODONTITIS	13	43.573	12.686	3.518

BIOSINTESIS PACIENTE #1

Número de historia clínica: 3-646-903

Sexo: Varón

Edad: 65 años

Índice gingival: 1,5

Índice enfermedad periodontal: 4

Pérdida inserción: 2,41 mm

Área infiltrado inflamatorio: 45,62%

Peso del tejido para ensayo: 465 mg

Proteínas: 1,338 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	37,598	36,982	37,29
6-Keto-PGF ₁ α	94,402	84,055	89,228
PGF ₂ α	63,222	58,103	60,662
Tromboxano B ₂	11,812	8,04	9,926
PGE ₂	47,336	41,453	44,394
PGD ₂	39,766	33,556	36,661
PGA ₂	57,687	43,816	50,751
Metabolitos	966,19	1334,95	1150,57
Ácido araquidónico	2848,02	2350,18	2599,1
Zona intermedia	126,783	131,636	129,209
Total picomoles añadidos	4292,82	4122,78	4207,8
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	7,319	6,525	6,922

TABLA 5

BIOSINTESIS PACIENTE #2

Número de historia clínica: 2-497-541

Sexo: Hembra

Edad: 51 años

Índice gingival: 2,6

Índice de enfermedad periodontal: 5,3

Pérdida inserción: 4,16 mm

Área infiltrado inflamatorio: 30,24%

Peso del tejido para ensayo: 167,5 mg (insuficiente para ensayo por duplicado)..

Proteínas: 0,995 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado).

ENSAYO

Origen	82,94
6-keto-PGF ₁ α	43,43
PGF ₂ α	74,28
Tromboxano B ₂	8,79
PGE ₂	18,32
PGD ₂	0
PGA ₂	24,88
Metabolitos	1126,81
Ácido araquidónico	1804,62
Zona intermedia	192,82
Total picomoles añadidos	3376,92
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	5,03

TABLA 6

BIOSINTESIS PACIENTE #3

Número de historia clínica: 2-225-764
Sexo: Hembra
Edad: 40 años
Índice gingival: 2,1
Índice de enfermedad periodontal: 4,8
Pérdida inserción: 4 mm
Área infiltrado inflamatorio: 41,9%
Peso del tejido para el ensayo: 530 mg
Proteínas: 1,086 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	92,02	13,63	52,83
6-keto-PGF _{1α}	148,36	48,89	98,63
PGF _{2α}	79,82	0	39,91
Tromboxano B ₂	19,141	1,91	10,53
PGE ₂	28,31	6,54	17,42
PGD ₂	76,58	0	38,29
PGA ₂	122,67	21,83	72,25
Metabolitos	2020,92	2651,56	2336,24
Ácido araquidónico	1309,64	1360,04	1334,84
Zona intermedia	275,18	62,67	168,93
Total picomoles añadidos	4172,63	4167,08	4169,85
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	11,38	1,9	6,64

TABLA 7

BIOSINTESIS PACIENTE #4

Número de historia clínica: 2-980-809

Sexo: Varón

Edad: 43 años

Índice gingival: 1,25

Índice enfermedad periodontal: 4

Pérdida inserción: 2,25 mm

Área infiltrado inflamatorio: 30,19%

Peso del tejido para ensayo: 290 mg

Proteínas: 1,225 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico marcado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	34,423	26,743	30,583
6-keto-PGF ₁ α	144,06	115,791	129,925
PGF ₂ α	20,909	18,15	19,529
Tromboxano B ₂	3,46	5,142	4,3
PGE ₂	18,996	21,29	20,143
PGD ₂	17,241	17,202	17,221
PGA ₂	69,944	52,744	61,344
Metabolitos	1426,31	1136,02	1281,16
Ácido araquidónico	2570,42	3008,83	2789,62
Zona intermedia	103,68	85,912	94,796
Total picomoles añadidos	4409,45	4487,82	4448,63
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	6,227	5,132	5,679

TABLA 8

BIOSINTESIS PACIENTE #5

Número de historia clínica: 2-891-672

Sexo: Varón

Edad: 44

Índice gingival: 2

Índice enfermedad periodontal: 4,8

Pérdida inserción: 3,5 mm

Área infiltrado inflamatorio: 43,5%

Peso del tejido para ensayo: 525 mg

Proteínas: 1,236 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	39,466	51,038	45,252
6-keto-PGF _{1α}	77,467	79,809	78,638
PGF _{2α}	15,353	18,139	16,746
Tromboxano B ₂	5,141	2,379	3,76
PGE ₂	7,575	7,637	7,606
PGD ₂	21,107	14,116	17,611
PGA ₂	46,495	49,485	47,99
Metabolitos	1314,77	1550,24	1432,5
Ácido araquidónico	2753,51	2489,15	2621,33
Zona intermedia	91,971	124,166	108,068
Total picomoles añadidos	4372,86	4386,16	4379,51
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	3,959	3,911	3,935

TABLA 9

BIOSINTESIS PACIENTE #6

Número de historia clínica: 1-703-552

Sexo: Hembra

Edad:48

Índice gingival: 1,66

Índice enfermedad periodontal: 5

Pérdida inserción: 3,83 mm.

Área infiltrado inflamatorio: 60,74%

Peso del tejido para ensayo: 110 mg (insuficiente para ensayo por duplicado)

Proteínas: 0,99 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO

Origen	42,982
6-keto-PGF ₁ α	17,664
PGF ₂ α	26,362
Tromboxano B ₂	4,703
PGE ₂	37,373
PGD ₂	33,71
PGA ₂	72,856
Metabolitos	1128,1
Ácido araquidónico	2683,24
Zona intermedia	98,9
Total picomoles añadidos	4145,9
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	4,647

TABLA 10

BIOSINTESIS PACIENTE #7

Número de historia clínica: 1-927-628

Sexo: Varón

Edad: 29 años

Índice gingival: 2,5

Índice enfermedad periodontal: 5

Pérdida inserción: 3,87 mm

Área infiltrado inflamatorio: 43,32%

Peso del tejido para ensayo: 480 mg

Proteínas: 0,857 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	66,818	70,61	68,714
6-keto-PGF _{1α}	107,646	135,637	121,641
PGF _{2α}	29,047	27,955	28,501
Tromboxano B ₂	4,818	6,778	5,798
PGE ₂	8,489	11,729	10,109
PGD ₂	23,854	26,138	24,996
PGA ₂	54,934	42,469	48,701
Metabolitos	1410,26	1401,5	1405,88
Ácido araquidónico	2609,83	2561,81	2585,82
Zona intermedia	104,723	118,463	111,595
Total picomoles añadidos	4420,42	4403,1	4411,76
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	5,175	5,693	5,434

TABLA 11

BIOSINTESIS PACIENTE #8

Número de historia clínica: 3-634-920

Sexo: Hembra

Edad: 60 años

Índice gingival: 1,66

Índice enfermedad periodontal: 4,6

Pérdida inserción: 3,58 mm

Área infiltrado inflamatorio: 34,12%

Peso del tejido para ensayo: 275 mg

Proteínas: 1,741 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	49,734	87,516	68,625
6-keto-PGF ₁ α	44,199	80,763	62,481
PGF ₂ α	68,588	119,428	94,008
Tromboxano B ₂	8,939	13,393	11,166
PGE ₂	23,769	21,705	22,737
PGD ₂	29,521	51,113	40,317
PGA ₂	47,325	59,131	53,228
Metabolitos	1618,92	1383,34	1501,13
Ácido araquidónico	1995,46	2008,82	2002,14
Zona intermedia	130,808	219,855	175,331
Total picomoles añadidos	4017,26	4045,07	4031,16
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	5,534	8,542	7,038

TABLA 12

BIOSINTESIS PACIENTE #9

Número de historia clínica: 1-445-521

Sexo: Hembra

Edad: 36

Índice gingival: 2,4

Índice enfermedad periodontal: 5,7

Pérdida inserción: 4,5 mm

Área infiltrado inflamatorio: 65,82%

Peso del tejido para ensayo: 225 mg

Proteínas: 1,119 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	59,895	47,241	53,568
6-keto-PGF _{1α}	107,476	99,706	103,591
PGF _{2α}	30,091	29,211	29,651
Tromboxano B ₂	5,767	7,355	6,561
PGE ₂	45,495	47,325	46,41
PGD ₂	21,601	23,248	22,424
PGA ₂	58,686	55,018	56,852
Metabolitos	1082,64	3018,17	2050,4
Ácido araquidónico	2878,48	1131,08	2004,78
Zona intermedia	106,666	100,796	103,731
Total picomoles añadidos	4396,81	4559,15	4477,98
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	6,12	5,743	5,931

TABLA 13

BIOSINTESIS PACIENTE #10

Número de historia clínica: 1-012-026
Sexo: Varón
Edad: 44 años
Índice gingival: 0,5
Índice de enfermedad periodontal: 4,3
Pérdida inserción: 2,41 mm
Área infiltrado inflamatorio: 37,81%
Peso del tejido para ensayo: 470 mg
Proteínas: 0,980 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	32,652	36,58	34,616
6-keto-PGF _{1α}	50,068	61,087	55,577
PGF _{2α}	16,257	21,173	18,715
Tromboxano B ₂	3,009	7,381	5,195
PGE ₂	7,056	9,930	8,493
PGD ₂	7,640	17,735	12,687
PGA ₂	34,905	54,117	44,511
Metabolitos	654,761	744,442	699,601
Ácido araquidónico	3361,81	3314,87	3338,34
Zona intermedia	126,479	134,548	130,513
Total picomoles añadidos	4294,64	4401,87	4348,25
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	2,769	3,894	3,331

TABLA 14

BIOSINTESIS PACIENTE #11

Número de historia clínica: 3-179-799

Sexo: Varón

Edad: 58 años

Índice gingival: 1,3

Índice enfermedad periodontal: 4

Pérdida inserción: 2,66 mm

Área infiltrado inflamatorio: 49,88%

Peso del tejido para ensayo: 335 mg

Proteínas: 0,996 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	37,954	32,730	35,342
6-keto-PGF ₁ α	65,586	44,969	55,277
PGF ₂ α	34,308	34,346	34,327
Tromboxano B ₂	8,528	9,336	8,932
PGE ₂	27,622	26,188	26,905
PGD ₂	20,620	22,684	21,652
PGA ₂	39,74	43,19	41,465
Metabolitos	954,32	935,744	945,032
Ácido araquidónico	2673,14	2660,46	2666,8
Zona intermedia	207,017	191,613	199,315
Total picomoles añadidos	4068,85	4001,26	4035,05
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	4,827	4,516	4,671

TABLA 15

BIOSINTESIS PACIENTE #12

Número de historia clínica: 3-652-211

Sexo: Varón

Edad: 41 años

Índice gingival: 1,6

Índice enfermedad periodontal: 4,5

Pérdida inserción: 3,08 mm

Área infiltrado inflamatorio: 59,09%

Peso del tejido para ensayo: 531 mg

Proteínas: 1,489

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	47,451	50,693	49,072
6-keto-PGF _{1α}	69,943	65,923	67,933
PGF _{2α}	26,905	30,85	28,877
Tromboxano B ₂	7,869	6,068	6,968
PGE ₂	24,098	19,517	21,8
PGD ₂	29,113	25,02	27,066
PGA ₂	50,768	41,452	46,11
Metabolitos	1390,03	1547,27	1468,65
Ácido araquidónico	2578,24	2419,57	2498,9
Zona intermedia	129,986	144,35	137,168
Total picomoles añadidos	4354,4	4350,71	4352,55
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	4,792	4,340	4,566

TABLA 16

BIOSINTESIS PACIENTE #13

Número de historia clínica: 583-303
Sexo: Varón
Edad: 37 años
Índice gingival: 1,6
Índice enfermedad periodontal: 5
Pérdida inserción: 4 mm
Área infiltrado inflamatorio: 24,22%
Peso del tejido para ensayo: 400 mg
Proteínas: 1,053 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	27,916	16,09	22,003
6-keto-PGF ₁ alpha	121,242	64,833	93,037
PGF ₂ alpha	5,291	4,353	4,822
Tromboxano B ₂	1,299	1,055	1,177
PGE ₂	7,097	6,03	6,563
PGD ₂	6,109	0	3,054
PGA ₂	44,762	32,395	38,578
Metabolitos	1130,59	1413,42	1272,005
Ácido araquidónico	3031,76	2633,03	2832,39
Zona intermedia	38,435	30,972	34,703
Total picomoles añadidos	4414,5	4202,18	4308,34
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	4,208	2,585	3,396

TABLA 17

BIOSINTESIS PACIENTE #14

Número de historia clínica: 3-581-163

Sexo: Hembra

Edad: 26 años

Índice gingival: 0

Índice enfermedad periodontal: 0

Pérdida inserción: 0,91 mm

Área infiltrado inflamatorio: 7,51%

Peso del tejido para ensayo: 260 mg

Proteínas: 1,021 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	8,42	22,7	15,56
6-keto-PGF ₁ alpha	47,67	31,536	39,603
PGF ₂ alpha	14,635	14,51	14,572
Tromboxano B ₂	1,967	5,481	3,724
PGE ₂	20,065	23,893	21,979
PGD ₂	15,045	9,354	12,199
PGA ₂	24,078	30,265	27,171
Metabolitos	343,637	452,257	397,947
Ácido araquidónico	4004,35	3906,55	3955,45
Zona intermedia	25,028	33,122	29,075
Total picomoles añadidos	4504,9	4529,67	4517,28
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	2,74	2,54	2,64

TABLA 18

BIOSINTESIS PACIENTE #15

Número de historia clínica: 3-028-155

Sexo: Hembra

Edad: 23 años

Índice gingival: 0,4

Índice enfermedad periodontal: 0

Pérdida inserción: 1,25 mm

Área infiltrado inflamatorio: 6,8%

Peso del tejido para ensayo: 346 mg

Proteínas: 0,867 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	0	47,286	23,643
6-keto-PGF ₁ alpha	30,707	131,764	81,235
PGF ₂ alpha	16,192	32,880	24,536
Tromboxano B ₂	0	4,196	2,098
PGE ₂	8,270	11,345	9,8
PGD ₂	6,137	23,098	14,617
PGA ₂	8,711	38,818	23,764
Metabolitos	311,982	207,16	259,571
Ácido araquidónico	3332,68	4178,3	3755,49
Zona intermedia	0	63,364	31,682
Total picomoles añadidos	3714,68	4738,21	4226,44
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	1,884	5,109	3,496

TABLA 19

BIOSINTESIS PACIENTE #16

Número de historia clínica: 2-413-055

Sexo: Varón

Edad: 20 años

Índice gingival: 0,5

Índice enfermedad periodontal: 0

Pérdida inserción: 1,62 mm

Área infiltrado inflamatorio: 7,53%

Peso del tejido para ensayo: 260 mg

Proteínas: 0,972 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	2,01	0	1,005
6-keto-PGF ₁ alpha	52,445	60,336	56,39
PGF ₂ alpha	14,496	12,742	13,619
Tromboxano B ₂	3,541	1,844	2,692
PGE ₂	23,378	20,012	21,695
PGD ₂	15,276	12,955	14,115
PGA ₂	37,859	38,244	38,051
Metabolitos	562,463	599,646	581,05
Ácido araquidónico	3608,38	3795,32	3701,85
Zona intermedia	21,14	22,453	21,796
Total picomoles añadidos	4340,99	4563,56	4452,27
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	3,386	3,202	3,294

TABLA 20

BIOSINTESIS PACIENTE #17

Número de historia clínica: 3-620-075

Sexo: Hembra

Edad: 18 años

Índice gingival: 0

Índice enfermedad periodontal: 0

Pérdida inserción: 1 mm

Área infiltrado inflamatorio: 19,68%

Peso del tejido para ensayo: 355 mg

Proteínas: 0,690 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	9,225	11,040	10,132
6-keto-PGF ₁ alpha	36,211	50,197	43,204
PGF ₂ alpha	10,312	9,941	10,126
Tromboxano B ₂	2,391	2,024	2,207
PGE ₂	7,601	7,106	7,353
PGD ₂	4,623	7,834	6,228
PGA ₂	10,705	11,042	10,873
Metabolitos	484,815	346,38	415,597
Ácido araquidónico	3942,07	4028,56	3985,31
Zona intermedia	24,513	39,350	31,931
Total picomoles añadidos	4532,47	4513,48	4522,97
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	1,585	1,952	1,768

TABLA 21

BIOSINTESIS PACIENTE #18

Número de historia clínica: 3-046-120

Sexo: Varón

Edad: 16 años

Índice gingival: 0,6

Índice enfermedad periodontal: 0

Pérdida inserción: 1,11 mm

Área infiltrado inflamatorio: no se obtuvo muestra

Peso del tejido para ensayo: 375 mg

Proteínas: 0,952 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	6,943	14,278	10,61
6-keto-PGF ₁ alpha	0	67,217	33,608
PGF ₂ alpha	79,964	20,363	50,163
Tromboxano B ₂	3,616	6,761	5,188
PGE ₂	24,494	36,161	30,327
PGD ₂	13,395	11,783	12,589
PGA ₂	32,07	28,049	30,059
Metabolitos	1083,59	1053,04	1068,31
Ácido araquidónico	3132,48	3345,55	3239,01
Zona intermedia	69,467	73,458	71,462
Total picomoles añadidos	4446,02	4656,66	4551,34
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	3,453	3,657	3,555

TABLA 22

BIOSINTESIS PACIENTE #19

Número de historia clínica: 2-513-256

Sexo: Hembra

Edad: 18 años

Índice gingival: 0

Índice enfermedad periodontal: 0

Pérdida inserción: 1,33 mm

Área infiltrado inflamatorio: no se obtuvo muestra

Peso del tejido para ensayo: 310 mg

Proteínas: 0,628 mg/100 ul

Resultados (en picomoles de ácido araquidónico transformado)

ENSAYO	A	B	MEDIA
Origen	2,034	9,688	5,861
6-keto-PGF ₁ alpha	18,571	11,968	15,269
PGF ₂ alpha	4,652	1,702	3,177
Tromboxano B ₂	0,668	0,316	0,492
PGE ₂	5,466	4,242	4,854
PGD ₂	0,581	0	0,290
PGA ₂	0,868	6,098	3,483
Metabolitos	220,509	244,151	232,33
Ácido araquidónico	4431,32	4377,4	4404,36
Zona intermedia	1,921	0	0,96
Total picomoles añadidos	4686,59	4655,57	4671,08
% SINTESIS CICLOOXIGENASA	0,657	0,522	0,589

TABLA 23

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.884	.781	.768	1.1

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	73.158	73.158	60.49
RESIDUAL	17	20.56	1.209	p = 1.0000E-4
TOTAL	18	93.718		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
33.608	8	1.635

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	.259				
SLOPE	2.32	.298	.884	7.778	1.0000E-4

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	2.678	3.743	2.772	3.649
SLOPE	1.691	2.95	1.801	2.84

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PERDIDA INSERCION

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.933	.871	.864	.453

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	23.611	23.611	115.203
RESIDUAL	17	3.484	.205	p = 1.0000E-4
TOTAL	18	27.095		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
7.427	7	2.132

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PERDIDA INSERCION

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	1.032				
SLOPE	1.318	.123	.933	10.733	1.0000E-4

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	2.49	2.928	2.528	2.89
SLOPE	1.059	1.577	1.105	1.532

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PERDIDA INSERC...

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.931	.867	.859	.46

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	23.494	23.494	110.906
RESIDUAL	17	3.601	.212	p = 1.0000E-4
TOTAL	18	27.095		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
7.566	11	2.101

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PERDIDA INSERC...

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	1.101				
SLOPE	.501	.048	.931	10.531	1.0000E-4

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	2.486	2.932	2.525	2.893
SLOPE	.4	.601	.418	.583

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.751	.564	.525	.363

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	1.878	1.878	14.237
RESIDUAL	11	1.451	.132	p = .0031
TOTAL	12	3.329		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
2.421	5	1.668

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	3.502				
SLOPE	.683	.181	.751	3.773	.0031

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.471	4.914	4.511	4.873
SLOPE	.284	1.081	.358	1.008

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PERDIDA INSERCION

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.806	.649	.617	.469

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	4.47	4.47	20.339
RESIDUAL	11	2.418	.22	p = 9.0000E-4
TOTAL	12	6.888		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
4.203	6	7

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PERDIDA INSERCION

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	1.567				
SLOPE	1.053	.234	.806	4.51	9.0000E-4

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	3.118	3.69	3.17	3.637
SLOPE	.539	1.567	.634	1.473

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PERDIDA INSERC...

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.947	.897	.887	.255

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	6.176	6.176	95.344
RESIDUAL	11	.713	.065	p = 1.0000E-4
TOTAL	12	6.888		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
1.73	6	7
		2.429

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PERDIDA INSERC...

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	-2.987				
SLOPE	1.362	.139	.947	9.764	1.0000E-4

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	3.248	3.559	3.277	3.531
SLOPE	1.055	1.669	1.111	1.613

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: INDICE GINGIVAL

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
16	.663	.44	.403	.649

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	4.972	4.972	11.796
RESIDUAL	15	6.323	.422	p = .0037
TOTAL	16	11.295		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
11.068	8	1.751

Note: 2 cases deleted with missing values.

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: INDICE GINGIVAL

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	.303				
SLOPE	.03	8.821E-3	.663	3.435	.0037

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	1.051	1.722	1.11	1.663
SLOPE	.011	.049	.015	.046

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: INDICE ENFERMEDAD PERI...

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
16	.797	.636	.612	1.31

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	44.945	44.945	26.199
RESIDUAL	15	25.733	1.716	p = 1.0000E-4
TOTAL	16	70.678		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
48.002	8	1.865

Note: 2 cases deleted with missing values.

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: INDICE ENFERMEDAD PERI...

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	.331				
SLOPE	.091	.018	.797	5.119	1.0000E-4

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	2.911	4.265	3.031	4.145
SLOPE	.053	.129	.06	.122

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: PERDIDA INSERCION

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
16	.689	.475	.44	.88

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	10.507	10.507	13.578
RESIDUAL	15	11.608	.774	p = .0022
TOTAL	16	22.115		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
23.357	7	10

Note: 2 cases deleted with missing values.

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: PERDIDA INSERCION

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	1.309				
SLOPE	.044	.012	.689	3.685	.0022

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	2.429	3.339	2.51	3.258
SLOPE	.019	.07	.023	.065

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: INDICE GINGIVAL

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.145	.021	-.068	.599

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	.084	.084	.235
RESIDUAL	11	3.946	.359	p = .6373
TOTAL	12	4.031		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
8.389	5	2.126

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: INDICE GINGIVAL

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	1.456				
SLOPE	6.607E-3	.014	.145	.485	.6373

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	1.378	2.11	1.445	2.042
SLOPE	-.023	.037	-.018	.031

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: INDICE ENFERMEDAD PERI...

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.212	.045	-.042	.538

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	.15	.15	.518
RESIDUAL	11	3.179	.289	p = .4866
TOTAL	12	3.329		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
6.499	7	2.044

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: INDICE ENFERMEDAD PERI...

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	4.309				
SLOPE	8.807E-3	.012	.212	.72	.4866

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.364	5.021	4.424	4.96
SLOPE	-.018	.036	-.013	.031

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: PERDIDA INSERCION

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.145	.021	-.068	.783

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	.145	.145	.236
RESIDUAL	11	6.744	.613	p = .6367
TOTAL	12	6.888		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
13.194	8	1.956

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: PERDIDA INSERCION

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	3.027				
SLOPE	8.654E-3	.018	.145	.486	.6367

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	2.926	3.882	3.014	3.794
SLOPE	-.031	.048	-.023	.041

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : 6KETO-PGF1ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.51	.26	.216	28.973

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	5013.439	5013.439	5.972
RESIDUAL	17	14270.84	839.461	p = .0257
TOTAL	18	19284.279		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: $e \geq 0$:	$e < 0$:	DW test:
32462.138	9	10
		2.275

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : 6KETO-PGF1ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	43.267				
SLOPE	19.209	7.86	.51	2.444	.0257

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	53.678	81.728	56.139	79.267
SLOPE	2.623	35.795	5.534	32.884

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : PGF2ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.453	.206	.159	21.842

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	2098.592	2098.592	4.399
RESIDUAL	17	8110.068	477.063	p = .0512
TOTAL	18	10208.66		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: $e \geq 0$:	$e < 0$:	DW test:
17012.359	6	13
		2.098

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : PGF2ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	15.379				
SLOPE	12.428	5.926	.453	2.097	.0512

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	20.615	41.762	22.471	39.906
SLOPE	-.075	24.931	2.119	22.737

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: TxB2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.584	.341	.302	2.681

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	63.225	63.225	8.794
RESIDUAL	17	122.224	7.19	p = .0087
TOTAL	18	185.449		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
246.486	9	10
		2.017

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: TxB2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	2.74				
SLOPE	2.157	.727	.584	2.965	.0087

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.186	6.782	4.414	6.555
SLOPE	.622	3.692	.892	3.423

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PGE2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18.	.287	.083	.029	12.364

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	233.747	233.747	1.529
RESIDUAL	17	2598.81	152.871	p = .2331
TOTAL	18	2832.557		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
7136.029	10	2.746

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PGE2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	14.949				
SLOPE	4.148	3.354	.287	1.237	.2331

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	14.24	26.21	15.29	25.16
SLOPE	-2.93	11.225	-1.688	9.983

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PGD2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.422	.178	.13	11.588

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	494.396	494.396	3.682
RESIDUAL	17	2282.596	134.27	p = .0719
TOTAL	18	2776.992		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
6357.603	9	10
		2.785

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PGD2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	11.049				
SLOPE	6.032	3.144	.422	1.919	.0719

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	13.113	24.332	14.098	23.348
SLOPE	-.601	12.665	.563	11.501

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.626	.392	.356	14.932

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	2444.791	2444.791	10.965
RESIDUAL	17	3790.504	222.971	p = .0041
TOTAL	18	6235.296		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
9184.356	8	11
		2.423

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	24.669				
SLOPE	13.414	4.051	.626	3.311	.0041

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	34.504	48.961	35.773	47.693
SLOPE	4.866	21.962	6.366	20.462

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : PGE2+PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.566	.32	.28	22.88

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	4190.442	4190.442	8.005
RESIDUAL	17	8899.622	523.507	p = .0116
TOTAL	18	13090.063		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: $e \geq 0$:	$e < 0$:	DW test:
25747.935	12	7
		2.893

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : PGE2+PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	39.618				
SLOPE	17.562	6.207	.566	2.829	.0116

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	50.882	73.034	52.826	71.09
SLOPE	4.464	30.659	6.763	28.361

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: % CO-Metab.

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.749	.561	.536	1.175

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	30.07	30.07	21.766
RESIDUAL	17	23.485	1.381	p = 2.0000E-4
TOTAL	18	53.555		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
51.318	10	9
		2.185

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: % CO-Metab.

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	2.453				
SLOPE	1.488	.319	.749	4.665	2.0000E-4

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	3.776	4.914	3.876	4.814
SLOPE	.815	2.16	.933	2.042

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: % LO METABOLITES

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.867	.752	.738	6.941

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	2487.288	2487.288	51.622
RESIDUAL	17	819.103	48.183	p = 1.0000E-4
TOTAL	18	3306.391		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]:	e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
1888.626	9	10	2.306

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: % LO METABOLITES

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	8.516				
SLOPE	13.53	1.883	.867	7.185	1.0000E-4

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	22.368	29.088	22.958	28.499
SLOPE	9.557	17.504	10.254	16.806

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: 6KETO-PGF1ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.193	.037	-.05	32.714

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	457.548	457.548	.428
RESIDUAL	11	11772.155	1070.196	p = .5266
TOTAL	12	12229.703		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
29626.696	6	7
		2.517

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: 6KETO-PGF1ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	59.655				
SLOPE	10.654	16.294	.193	.654	.5266

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	58.262	98.207	61.938	94.531
SLOPE	-25.214	46.522	-18.612	39.92

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : PGF2ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.258	.067	-.018	25.4

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	507.194	507.194	.786
RESIDUAL	11	7097.002	645.182	p = .3942
TOTAL	12	7604.195		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: $e \geq 0$:	$e < 0$:	DW test:
13006.993	4	9
		1.833

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : PGF2ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	17.084				
SLOPE	11.218	12.652	.258	.887	.3942

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	21.138	52.153	23.992	49.298
SLOPE	-16.632	39.067	-11.506	33.941

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: TxB2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.167	.028	-.061	3.066

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	2.961	2.961	.315
RESIDUAL	11	103.414	9.401	p = .5859
TOTAL	12	106.375		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
154.67	6	7
		1.496

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: TxB2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	5.259				
SLOPE	.857	1.527	.167	.561	.5859

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.882	8.626	5.227	8.281
SLOPE	-2.505	4.219	-1.886	3.6

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : PGE2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.102	.01	-.08	13.957

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	22.551	22.551	.116
RESIDUAL	11	2142.66	194.787	p = .7401
TOTAL	12	2165.211		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: $e \geq 0$:	$e < 0$:	DW test:
5190.03	5	8
		2.422

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : PGE2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	18.05				
SLOPE	2.365	6.952	.102	.34	.7401

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	13.654	30.695	15.222	29.127
SLOPE	-12.937	17.668	-10.12	14.851

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND	TYPE PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PGD2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.018	3.3074E-4	-.091	13.321

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	.646	.646	3.639E-3
RESIDUAL	11	1951.821	177.438	p = .953
TOTAL	12	1952.467		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
4884.303	6	7

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PGD2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	23.443				
SLOPE	-.4	6.635	-.018	.06	.953

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	14.613	30.878	16.11	29.381
SLOPE	-15.005	14.205	-12.317	11.516

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND	TYPE PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.063	3.917E-3	-.087	13.732

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	8.156	8.156	.043
RESIDUAL	11	2074.105	188.555	p = .839
TOTAL	12	2082.261		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
4532.181	5	8
		2.185

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	53.213				
SLOPE	-1.422	6.84	-.063	.208	.839

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	42.349	59.116	43.892	57.573
SLOPE	-16.478	13.633	-13.707	10.862

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PGE2+PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.025	6.214E-4	-.09	22.888

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	3.583	3.583	6.840E-3
RESIDUAL	11	5762.661	523.878	p = .9356
TOTAL	12	5766.244		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
15629.054	6	2.712

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: PGE2+PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	71.263				
SLOPE	.943	11.401	.025	.083	.9356

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	58.933	86.881	61.506	84.309
SLOPE	-24.152	26.038	-19.533	21.419

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: % CO-Metab.

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.328	.108	.027	1.228

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	2.003	2.003	1.329
RESIDUAL	11	16.587	1.508	p = .2735
TOTAL	12	18.59		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
28.389	5	1.712

Simple Regression X₁: INDICE GINGIVAL Y₁: % CO-Metab.

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	3.941				
SLOPE	.705	.612	.328	1.153	.2735

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.421	5.92	4.559	5.782
SLOPE	-.641	2.051	-.394	1.804

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND	TYPE PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : % LO METABOLITES

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.654	.427	.375	7.816

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	501.224	501.224	8.205
RESIDUAL	11	671.961	61.087	p = .0154
TOTAL	12	1173.185		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: $e \geq 0$:	$e < 0$:	DW test:
1549.324	5	2.306

Simple Regression X_1 : INDICE GINGIVAL Y_1 : % LO METABOLITES

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	13.088				
SLOPE	11.151	3.893	.654	2.864	.0154

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	27.763	37.306	28.641	36.428
SLOPE	2.582	19.721	4.159	18.143

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND	PERIODONTITIS

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: 6KETO-PGF1ALP...

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.471	.222	.176	29.711

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	4277.59	4277.59	4.846
RESIDUAL	17	15006.689	882.746	p = .0418
TOTAL	18	19284.279		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
35374.89	9	10
		2.357

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: 6KETO-PGF1ALP...

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	46.013				
SLOPE	6.756	3.069	.471	2.201	.0418

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	53.321	82.086	55.844	79.562
SLOPE	.28	13.232	1.416	12.095

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGF2ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.339	.115	.063	23.055

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	1172.55	1172.55	2.206
RESIDUAL	17	9036.11	531.536	p = .1558
TOTAL	18	10208.66		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]:	e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
16530.802	7	12	1.829

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGF2ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	19.832				
SLOPE	3.537	2.382	.339	1.485	.1558

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	20.028	42.349	21.987	40.391
SLOPE	-1.488	8.562	-.606	7.68

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: TxB2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.562	.316	.276	2.732

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	58.577	58.577	7.849
RESIDUAL	17	126.872	7.463	p = .0123
TOTAL	18	185.449		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
242.118	8	1.908

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: TxB2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	2.946				
SLOPE	.791	.282	.562	2.802	.0123

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.162	6.807	4.394	6.575
SLOPE	.195	1.386	.3	1.282

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X_1 : INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y_1 : PGE2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.239	.057	1.731E-3	12.534

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	161.995	161.995	1.031
RESIDUAL	17	2670.562	157.092	p = .3241
TOTAL	18	2832.557		

Residual Information Table

SS(e(i)-e(i-1)):	$e \geq 0$:	$e < 0$:	DW test:
7348.551	8	11	2.752

Simple Regression X_1 : INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y_1 : PGE2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	16.004				
SLOPE	1.315	1.295	.239	1.015	.3241

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	14.158	26.293	15.223	25.228
SLOPE	-1.417	4.047	-.938	3.567

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGD2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.445	.198	.15	11.448

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	548.96	548.96	4.189
RESIDUAL	17	2228.031	131.061	p = .0565
TOTAL	18	2776.992		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
6020.326	11	2.702

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGD2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	10.952				
SLOPE	2.42	1.183	.445	2.047	.0565

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	13.181	24.264	14.153	23.292
SLOPE	-.075	4.916	.363	4.478

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.714	.51	.481	13.402

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	3181.664	3181.664	17.713
RESIDUAL	17	3053.632	179.625	p = 6.0000E-4
TOTAL	18	6235.296		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
7684.24	10	2.516

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	23.026				
SLOPE	5.827	1.384	.714	4.209	6.0000E-4

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	35.245	48.221	36.383	47.082
SLOPE	2.905	8.748	3.418	8.235

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGE2+PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.604	.365	.328	22.11

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	4779.505	4779.505	9.777
RESIDUAL	17	8310.558	488.856	p = .0061
TOTAL	18	13090.063		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
24864.157	10	2.992

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGE2+PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	39.031				
SLOPE	7.141	2.284	.604	3.127	.0061

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	51.255	72.661	53.133	70.783
SLOPE	2.322	11.961	3.168	11.115

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: % CO-Metab.

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.704	.495	.466	1.261

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	26.536	26.536	16.696
RESIDUAL	17	27.019	1.589	p = 8.0000E-4
TOTAL	18	53.555		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
48.993	10	1.813

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: % CO-Metab.

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	2.637				
SLOPE	.532	.13	.704	4.086	8.0000E-4

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	3.735	4.955	3.842	4.848
SLOPE	.257	.807	.306	.759

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X_1 : INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y_1 : % LO METABOLI...

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.802	.644	.623	8.322

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	2129.012	2129.012	30.74
RESIDUAL	17	1177.379	69.258	p = 1.0000E-4
TOTAL	18	3306.391		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: $e \geq 0$:	$e < 0$:	DW test:
2617.167	6	13
		2.223

Simple Regression X_1 : INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y_1 : % LO METABOLI...

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	10.426				
SLOPE	4.766	.86	.802	5.544	1.0000E-4

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	21.7	29.757	22.406	29.05
SLOPE	2.952	6.58	3.271	6.262

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: 6KETO-PGF1ALP...

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.046	2.108E-3	-.089	33.308

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	25.781	25.781	.023
RESIDUAL	11	12203.922	1109.447	p = .8816
TOTAL	12	12229.703		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
31566.789	7	2.587

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: 6KETO-PGF1ALP...

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	91.292				
SLOPE	-2.783	18.255	-.046	.152	.8816

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	57.899	98.57	61.642	94.827
SLOPE	-42.966	37.401	-35.57	30.004

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGF2ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	8.611E-3	7.4156E-5	-.091	26.291

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	.564	.564	8.158E-4
RESIDUAL	11	7603.631	691.239	p = .9777
TOTAL	12	7604.195		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
11251.457	4	9
		1.48

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGF2ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	38.577				
SLOPE	-.412	14.409	-8.611E-3	.029	.9777

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	20.594	52.697	23.549	49.742
SLOPE	-32.13	31.307	-26.292	25.469

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: TxB2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.178	.032	-.056	3.06

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	3.384	3.384	.361
RESIDUAL	11	102.991	9.363	p = .5599
TOTAL	12	106.375		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:	
140.065	7	6	1.36

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: TxB2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	11.485				
SLOPE	-1.008	1.677	-.178	.601	.5599

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.886	8.622	5.23	8.278
SLOPE	-4.7	2.683	-4.02	2.004

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGE2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.051	2.559E-3	-.088	14.012

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	5.54	5.54	.028
RESIDUAL	11	2159.671	196.334	p = .8696
TOTAL	12	2165.211		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
5193.275	5	2.405

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGE2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	16.122				
SLOPE	1.29	7.679	.051	.168	.8696

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	13.62	30.729	15.195	29.155
SLOPE	-15.614	18.194	-12.503	15.083

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGD2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.23	.053	-.033	12.964

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	103.644	103.644	.617
RESIDUAL	11	1848.823	168.075	p = .4489
TOTAL	12	1952.467		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
4361.034	7	6
		2.359

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGD2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	48.926				
SLOPE	-5.58	7.105	-.23	.785	.4489

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	14.831	30.66	16.287	29.204
SLOPE	-21.22	10.061	-18.341	7.182

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.035	1.231E-3	-.09	13.75

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	2.563	2.563	.014
RESIDUAL	11	2079.699	189.064	p = .9094
TOTAL	12	2082.261		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
4628.78	5	8
		2.226

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	54.849				
SLOPE	-.877	7.536	-.035	.116	.9094

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	42.338	59.127	43.883	57.582
SLOPE	-17.466	15.711	-14.412	12.658

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGE2+PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.01	9.8301E-5	-.091	22.894

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	.567	.567	1.081E-3
RESIDUAL	11	5765.677	524.152	p = .9744
TOTAL	12	5766.244		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
15558.287	6	7
		2.698

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: PGE2+PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	70.971				
SLOPE	.413	12.547	.01	.033	.9744

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	58.93	86.884	61.503	84.312
SLOPE	-27.207	28.033	-22.124	22.949

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: % CO-Metab.

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.061	3.663E-3	-.087	1.298

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	.068	.068	.04
RESIDUAL	11	18.522	1.684	p = .8443
TOTAL	12	18.59		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
24.316	6	1.313

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: % CO-Metab.

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	5.841				
SLOPE	-.143	.711	-.061	.201	.8443

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.378	5.963	4.524	5.817
SLOPE	-1.708	1.422	-1.42	1.134

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: % LO METABOLI...

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.504	.254	.186	8.921

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	297.731	297.731	3.741
RESIDUAL	11	875.454	79.587	p = .0792
TOTAL	12	1173.185		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
1827.77	6	7
		2.088

Simple Regression X₁: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y₁: % LO METABOLI...

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	-11.839				
SLOPE	9.457	4.889	.504	1.934	.0792

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	27.088	37.981	28.091	36.979
SLOPE	-1.306	20.219	.675	18.238

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: 6KETO-PGF1ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.406	.165	.116	30.78

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	3178.399	3178.399	3.355
RESIDUAL	17	16105.88	947.405	p = .0846
TOTAL	18	19284.279		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
37364.067	9	2.32

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: 6KETO-PGF1ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	38.363				
SLOPE	10.831	5.913	.406	1.832	.0846

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	52.803	82.603	55.418	79.988
SLOPE	-1.646	23.308	.543	21.118

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: PGF2ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.331	.109	.057	23.125

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	1117.744	1117.744	2.09
RESIDUAL	17	9090.916	534.76	p = .1664
TOTAL	18	10208.66		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
17022.918	7	1.873

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: PGF2ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	13.789				
SLOPE	6.423	4.443	.331	1.446	.1664

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	19.994	42.383	21.959	40.418
SLOPE	-2.951	15.797	-1.306	14.152

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X_1 : PERDIDA INSERCIÓN Y_1 : TxB2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.487	.237	.193	2.884

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	44.027	44.027	5.292
RESIDUAL	17	141.423	8.319	p = .0344
TOTAL	18	185.449		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: $e \geq 0$:	e < 0:	DW test:
250.651	9	1.772

Simple Regression X_1 : PERDIDA INSERCIÓN Y_1 : TxB2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	2.031				
SLOPE	1.275	.554	.487	2.3	.0344

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.088	6.881	4.333	6.636
SLOPE	.106	2.444	.311	2.239

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCIÓN Y₁: PGE2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.204	.042	-.015	12.636

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	118.355	118.355	.741
RESIDUAL	17	2714.201	159.659	p = .4012
TOTAL	18	2832.557		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
7300.287	10	2.69

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCIÓN Y₁: PGE2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	14.564				
SLOPE	2.09	2.427	.204	.861	.4012

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	14.109	26.342	15.182	25.269
SLOPE	-3.032	7.212	-2.133	6.313

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCIÓN Y₁: PGD2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.386	.149	.099	11.79

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	414.039	414.039	2.979
RESIDUAL	17	2362.952	138.997	p = .1025
TOTAL	18	2776.992		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
6196.28	11	8
		2.622

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCIÓN Y₁: PGD2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	8.133				
SLOPE	3.909	2.265	.386	1.726	.1025

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	13.015	24.43	14.017	23.428
SLOPE	-.87	8.688	-.031	7.85

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.646	.417	.383	14.617

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	2603.192	2603.192	12.184
RESIDUAL	17	3632.104	213.653	p = .0028
TOTAL	18	6235.296		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:		e < 0:	DW test:
8578.944	11	8	2.362

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	15.18				
SLOPE	9.802	2.808	.646	3.491	.0028

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	34.657	48.808	35.899	47.567
SLOPE	3.877	15.727	4.916	14.687

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: PGE2+PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.541	.293	.251	23.337

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	3831.685	3831.685	7.036
RESIDUAL	17	9258.378	544.61	p = .0168
TOTAL	18	13090.063		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
25718.582	11	8
		2.778

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: PGE2+PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	29.744				
SLOPE	11.892	4.483	.541	2.652	.0168

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	50.661	73.255	52.643	71.273
SLOPE	2.432	21.352	4.092	19.692

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: % CO-Metab.

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.642	.413	.378	1.36

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	22.108	22.108	11.951
RESIDUAL	17	31.447	1.85	p = .003
TOTAL	18	53.555		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
56.314	8	11

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: % CO-Metab.

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	1.898				
SLOPE	.903	.261	.642	3.457	.003

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	3.687	5.003	3.802	4.888
SLOPE	.352	1.455	.449	1.358

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: % LO METABOLITES

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
18	.841	.708	.691	7.539

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	2340.107	2340.107	41.17
RESIDUAL	17	966.284	56.84	p = 1.0000E-4
TOTAL	18	3306.391		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]:	e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
2058.757	7	12	2.131

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: % LO METABOLITES

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	.553				
SLOPE	9.293	1.448	.841	6.416	1.0000E-4

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	22.078	29.378	22.719	28.737
SLOPE	6.237	12.35	6.774	11.813

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: 6KETO-PGF1ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.046	2.161E-3	-.089	33.307

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	26.432	26.432	.024
RESIDUAL	11	12203.271	1109.388	p = .8801
TOTAL	12	12229.703		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:		e < 0:	DW test:
31465.83	7	6	2.578

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: 6KETO-PGF1ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	84.902				
SLOPE	-1.959	12.691	-.046	.154	.8801

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	57.9	98.569	61.643	94.826
SLOPE	-29.894	25.976	-24.752	20.835

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: PGF2ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.095	9.005E-3	-.081	26.174

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	68.479	68.479	.1
RESIDUAL	11	7535.716	685.065	p = .7578
TOTAL	12	7604.195		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
11502.751	5	1.526

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: PGF2ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	25.913				
SLOPE	3.153	9.973	.095	.316	.7578

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	20.666	52.625	23.607	49.684
SLOPE	-18.799	25.105	-14.759	21.065

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: TxB2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.038	1.473E-3	-.089	3.107

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	.157	.157	.016
RESIDUAL	11	106.218	9.656	p = .9009
TOTAL	12	106.375		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
149.078	6	7
		1.404

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: TxB2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	7.267				
SLOPE	-.151	1.184	-.038	.127	.9009

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.857	8.651	5.206	8.302
SLOPE	-2.757	2.455	-2.277	1.976

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND	TYPE PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X_1 : PERDIDA INSERCION Y_1 : PGE2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.012	1.5513E-4	-.091	14.029

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	.336	.336	1.707E-3
RESIDUAL	11	2164.875	196.807	p = .9678
TOTAL	12	2165.211		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: $e \geq 0$:	$e < 0$:	DW test:	
5217.566	5	8	2.41

Simple Regression X_1 : PERDIDA INSERCION Y_1 : PGE2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	21.423				
SLOPE	.221	5.345	.012	.041	.9678

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	13.61	30.74	15.186	29.163
SLOPE	-11.545	11.987	-9.38	9.821

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: PGD2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.084	7.061E-3	-.083	13.276

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	13.786	13.786	.078
RESIDUAL	11	1938.681	176.244	p = .7849
TOTAL	12	1952.467		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
4823.188	7	2.488

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: PGD2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	27.561				
SLOPE	-1.415	5.058	-.084	.28	.7849

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	14.64	30.85	16.132	29.359
SLOPE	-12.549	9.72	-10.5	7.67

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCIÓN Y₁: PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.031	9.612E-4	-.09	13.752

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	2.002	2.002	.011
RESIDUAL	11	2080.26	189.115	p = .9199
TOTAL	12	2082.261		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
4712.238	6	7
		2.265

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCIÓN Y₁: PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	48.898				
SLOPE	.539	5.24	.031	.103	.9199

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	42.337	59.128	43.882	57.583
SLOPE	-10.995	12.073	-8.872	9.95

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: PGE2+PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.026	6.898E-4	-.09	22.888

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	3.977	3.977	7.593E-3
RESIDUAL	11	5762.267	523.842	p = .9321
TOTAL	12	5766.244		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
15540.129	6	7
		2.697

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: PGE2+PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	70.321				
SLOPE	.76	8.721	.026	.087	.9321

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	58.934	86.88	61.506	84.308
SLOPE	-18.436	19.956	-14.903	16.423

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: % CO-Metab.

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.064	4.045E-3	-.086	1.297

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	.075	.075	.045
RESIDUAL	11	18.515	1.683	p = .8365
TOTAL	12	18.59		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
25.322	6	1.368

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCION Y₁: % CO-Metab.

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	4.815				
SLOPE	.104	.494	.064	.211	.8365

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.378	5.962	4.524	5.817
SLOPE	-.984	1.193	-.783	.992

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCIÓN Y₁: % LO METABOLITES

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.638	.407	.353	7.951

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	477.779	477.779	7.558
RESIDUAL	11	695.406	63.219	p = .0189
TOTAL	12	1173.185		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
1355.96	6	1.95

Simple Regression X₁: PERDIDA INSERCIÓN Y₁: % LO METABOLITES

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	4.186				
SLOPE	8.328	3.029	.638	2.749	.0189

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	27.68	37.389	28.574	36.495
SLOPE	1.66	14.997	2.887	13.769

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: 6KETO-PGF1ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
16	.128	.016	-.049	31.293

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	242.861	242.861	.248
RESIDUAL	15	14689.187	979.279	p = .6257
TOTAL	16	14932.048		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
36940.555	8	2.515

Note: 2 cases deleted with missing values.

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: 6KETO-PGF1ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	65.221				
SLOPE	.212	.425	.128	.498	.6257

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	56.614	88.972	59.486	86.1
SLOPE	-.695	1.118	-.534	.957

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGF2ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
16	.219	.048	-.015	23.978

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	435.04	435.04	.757
RESIDUAL	15	8624.139	574.943	p = .3981
TOTAL	16	9059.178		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
13075.884	5	12
		1.516

Note: 2 cases deleted with missing values.

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGF2ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	21.585				
SLOPE	.283	.326	.219	.87	.3981

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	19.323	44.117	21.524	41.916
SLOPE	-.411	.978	-.288	.855

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: TxB2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
16	.504	.254	.204	2.81

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	40.325	40.325	5.106
RESIDUAL	15	118.467	7.898	p = .0392
TOTAL	16	158.792		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
174.238	6	1.471

Note: 2 cases deleted with missing values.

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: TxB2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	2.71				
SLOPE	.086	.038	.504	2.26	.0392

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.343	7.248	4.601	6.991
SLOPE	4.885E-3	.168	.019	.153

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGE2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
16	.531	.282	.234	10.922

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	703.227	703.227	5.895
RESIDUAL	15	1789.375	119.292	p = .0282
TOTAL	16	2492.602		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
4333.375	8	2.422

Note: 2 cases deleted with missing values.

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGE2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	7.65				
SLOPE	.36	.148	.531	2.428	.0282

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	14.888	26.182	15.891	25.18
SLOPE	.044	.677	.1	.62

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGD2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
16	.541	.293	.246	10.557

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	692.232	692.232	6.211
RESIDUAL	15	1671.879	111.459	p = .0249
TOTAL	16	2364.111		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
4290.1	8	2.566

Note: 2 cases deleted with missing values.

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGD2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	7.383				
SLOPE	.357	.143	.541	2.492	.0249

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	14.709	25.626	15.678	24.657
SLOPE	.052	.663	.106	.609

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
16	.658	.433	.396	13.022

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	1945.634	1945.634	11.473
RESIDUAL	15	2543.734	169.582	p = .0041
TOTAL	16	4489.368		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
4809.267	7	1.891

Note: 2 cases deleted with missing values.

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	23.236				
SLOPE	.599	.177	.658	3.387	.0041

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	37.937	51.402	39.132	50.207
SLOPE	.222	.976	.289	.91

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: PGE2+PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
16	.705	.497	.464	18.339

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	4988.283	4988.283	14.832
RESIDUAL	15	5044.905	336.327	p = .0016
TOTAL	16	10033.188		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
12334.279	8	2.445

Note: 2 cases deleted with missing values.

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: PGE2+PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	30.886				
SLOPE	.96	.249	.705	3.851	.0016

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	55.723	74.686	57.406	73.003
SLOPE	.428	1.491	.523	1.396

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: % CO-Metab.

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
16	.547	.299	.252	1.326

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	11.234	11.234	6.389
RESIDUAL	15	26.373	1.758	p = .0232
TOTAL	16	37.607		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
29.412	7	1.115

Note: 2 cases deleted with missing values.

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: % CO-Metab.

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	2.984				
SLOPE	.046	.018	.547	2.528	.0232

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	3.927	5.298	4.049	5.176
SLOPE	7.135E-3	.084	.014	.077

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: % LO METABOLITES

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
16	.664	.441	.404	10.284

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	1253.3	1253.3	11.851
RESIDUAL	15	1586.27	105.751	p = .0036
TOTAL	16	2839.569		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
2197.15	8	1.385

Note: 2 cases deleted with missing values.

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: % LO METABOLITES

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	9.878				
SLOPE	.481	.14	.664	3.443	.0036

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	21.764	32.397	22.708	31.453
SLOPE	.183	.779	.236	.726

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: 6KETO-PGF1ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.214	.046	-.041	32.575

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	557.572	557.572	.525
RESIDUAL	11	11672.131	1061.103	p = .4837
TOTAL	12	12229.703		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
32755.249	7	6
		2.806

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: 6KETO-PGF1ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	101.647				
SLOPE	-.537	.741	-.214	.725	.4837

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	58.347	98.122	62.008	94.461
SLOPE	-2.169	1.094	-1.869	.794

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND	TYPE PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGF2ALPHA

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.135	.018	-.071	26.053

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	137.784	137.784	.203
RESIDUAL	11	7466.412	678.765	p = .6611
TOTAL	12	7604.195		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
10744.514	4	9
		1.439

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGF2ALPHA

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	48.284				
SLOPE	-.267	.593	-.135	.451	.6611

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	20.74	52.551	23.667	49.623
SLOPE	-1.572	1.038	-1.332	.798

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: TxB2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.13	.017	-.072	3.083

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	1.809	1.809	.19
RESIDUAL	11	104.566	9.506	p = .6711
TOTAL	12	106.375		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
142.467	5	1.362

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: TxB2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	5.421				
SLOPE	.031	.07	.13	.436	.6711

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.872	8.636	5.218	8.29
SLOPE	-.124	.185	-.095	.157

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X_1 : % Infiltrado Inflamatorio Y_1 : PGE2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.653	.427	.375	10.622

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	924.101	924.101	8.19
RESIDUAL	11	1241.111	112.828	p = .0155
TOTAL	12	2165.211		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: $e \geq 0$:	$e < 0$:	DW test:
2477.766	7	1.996

Simple Regression X_1 : % Infiltrado inflamatorio Y_1 : PGE2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	-7.966				
SLOPE	.692	.242	.653	2.862	.0155

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	15.69	28.66	16.883	27.466
SLOPE	.16	1.224	.258	1.126

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGD2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.46	.212	.14	11.828

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	413.615	413.615	2.957
RESIDUAL	11	1538.852	139.896	p = .1135
TOTAL	12	1952.467		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
3828.042	6	7
		2.488

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGD2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	2.58				
SLOPE	.463	.269	.46	1.719	.1135

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	15.524	29.966	16.854	28.637
SLOPE	-.13	1.055	-.021	.946

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.399	.159	.083	12.614

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	331.912	331.912	2.086
RESIDUAL	11	1750.35	159.123	p = .1765
TOTAL	12	2082.261		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
3456.556	4	1.975

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	32.668				
SLOPE	.415	.287	.399	1.444	.1765

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	43.031	58.434	44.449	57.016
SLOPE	-.217	1.046	-.101	.93

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: % Infiltrado Inflamatorio Y₁: PGE2+PGA2

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.64	.41	.356	17.588

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	2363.658	2363.658	7.641
RESIDUAL	11	3402.586	309.326	p = .0184
TOTAL	12	5766.244		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
7863.331	6	2.311

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: PGE2+PGA2

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	24.702				
SLOPE	1.106	.4	.64	2.764	.0184

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	62.17	83.645	64.146	81.668
SLOPE	.225	1.987	.387	1.825

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: % CO-Metab.

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.1	.01	-.08	1.293

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	.186	.186	.111
RESIDUAL	11	18.404	1.673	p = .7448
TOTAL	12	18.59		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
23.245	6	1.263

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: % CO-Metab.

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	4.742				
SLOPE	.01	.029	.1	.334	.7448

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	4.381	5.96	4.526	5.815
SLOPE	-.055	.075	-.043	.063

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: % LO METABOLITES

DF:	R:	R-squared:	Adj. R-squared:	Std. Error:
12	.167	.028	-.06	10.182

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESSION	1	32.867	32.867	.317
RESIDUAL	11	1140.318	103.665	p = .5847
TOTAL	12	1173.185		

Residual Information Table

SS[e(i)-e(i-1)]: e ≥ 0:	e < 0:	DW test:
2117.5	5	1.857

Simple Regression X₁: % Infiltrado inflamatorio Y₁: % LO METABOLITES

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	26.85				
SLOPE	.13	.232	.167	.563	.5847

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	90% Lower:	90% Upper:
MEAN (X,Y)	26.319	38.751	27.463	37.606
SLOPE	-.38	.64	-.286	.547

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₁: INDICE GINGIVAL

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-.324	.7497
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	9	1.202	1.095	.365
MUJER	10	1.335	.659	.208

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₂: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-.693	.4974
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	9	2.822	2.695	.898
MUJER	10	3.56	1.916	.606

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₃: PERDIDA INSERCION

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	.065	.9487
----	------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	9	2.729	1.548	.516
MUJER	10	2.691	.937	.296

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₄: % Infiltrado Inflamatorio

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

15	-.497	.6261
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	8	33.351	22.192	7.846
MUJER	9	37.907	15.337	5.112

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₁: 6KETO-PGF1ALPHA

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-1.515	.1482
----	--------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	9	56.123	32.557	10.852
MUJER	10	78.125	30.752	9.725

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₂: PGF2ALPHA

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	.683	.504
----	------	------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	9	35.18	30.229	10.076
MUJER	10	27.596	17.082	5.402

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₃: TxB2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	.126	.9009
----	------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	9	5.585	3.882	1.294
MUJER	10	5.394	2.682	.848

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₄: PGE2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	.15	.8824
----	-----	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	9	20.694	13.735	4.578
MUJER	10	19.804	12.109	3.829

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₁: PGD2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-.015	.988
----	-------	------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	9	18.675	15.785	5.262
MUJER	10	18.765	9.331	2.951

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₂: PGA2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-.737	.4713
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	9	38.374	25.965	8.655
MUJER	10	44.756	8.492	2.685

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₃: PGE2+PGA2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-.433	.6704
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	9	59.067	37.14	12.38
MUJER	10	64.56	14.577	4.61

MUESTRA TOTAL (PERIODONTITIS + NORMALES)

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₁: % CO-Metab.

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-.346	.7335
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	9	4.197	2.23	.743
MUJER	10	4.478	1.221	.386

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₂: % LO METABOLITES

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

17	-.097	.9237
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	9	25.4	18.917	6.306
MUJER	10	26.023	7.005	2.215

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₁: INDICE GINGIVAL

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

11	1.829	.0946
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	5	2.084	.426	.191
MUJER	8	1.531	.581	.205

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₂: INDICE ENFERMEDAD PERIODONTAL

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

11	2.524	.0283
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	5	5.08	.432	.193
MUJER	8	4.45	.441	.156

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₃: PERDIDA INSERCION

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

11	2.935	.0136
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	5	4.014	.346	.155
MUJER	8	3.023	.695	.246

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₄: % Infiltrado Inflamatorio

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

11	.656	.5254
----	------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	5	46.564	15.928	7.123
MUJER	8	41.704	10.979	3.882

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₁: 6KETO-PGF1ALPHA

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

11	-1.187	.2601
----	--------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	5	65.159	36.511	16.328
MUJER	8	86.407	28.052	9.918

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₂: PGF2ALPHA

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

11	2.07	.0628
----	------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	5	52.842	29.835	13.343
MUJER	8	26.522	16.528	5.844

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₃: TxB2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

11	1.629	.1315
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	5	8.349	2.709	1.212
MUJER	8	5.757	2.837	1.003

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₄: PGE2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

11	1.382	.1945
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	5	28.452	12.837	5.741
MUJER	8	18.252	13.016	4.602

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₁: PGD2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

11	.934	.3702
----	------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	5	26.949	16.581	7.415
MUJER	8	20.119	10.065	3.559

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₂: PGA2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

11	1.159	.2709
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	5	56.014	19.525	8.732
MUJER	8	47.431	6.874	2.43

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₃: PGE2+PGA2

DF: Unpaired t Value: Prob. (2-tail):

11	1.597	.1385
----	-------	-------

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	5	84.466	26.547	11.872
MUJER	8	65.683	16.308	5.766

Range Restrictions

Column Name:

Restriction:

AND	TYPE	PERIODONTITIS
-----	------	---------------

GRUPO PERIODONTITIS CRONICA

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₁: % CO-Metab.

DF:	Unpaired t Value:	Prob. (2-tail):
11	1.687	.1197

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	5	5.856	1.021	.457
MUJER	8	4.742	1.231	.435

Unpaired t-Test X₁: SEXO Y₂: % LO METABOLITES

DF:	Unpaired t Value:	Prob. (2-tail):
11	2.546	.0272

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
HOMBRE	5	39.852	11.196	5.007
MUJER	8	27.961	5.816	2.056

Range Restrictions

Column Name:	Restriction:
AND TYPE	PERIODONTITIS

DISCUSION

Se presenta a continuación una discusión del diseño, metodología y resultados del trabajo experimental presentado en esta tesis. Este apartado se ha tratado de dividir en subapartados siguiendo la presentación de los resultados para dar una mayor claridad y agilidad a su lectura.

1. EVALUACION CLINICA

En este estudio, la selección de pacientes, atendiendo a las características radiográficas, resultó en dos grupos de estudio perfectamente diferenciados. En el primer grupo, se seleccionaron 13 pacientes con evidencia radiográfica de reabsorción alveolar moderada y severa, mientras que en el segundo grupo se seleccionaron 6 pacientes con terceros molares impactados y sin evidencia radiográfica de reabsorción ósea alveolar.

La valoración del Índice Gingival, del Índice de Enfermedad Periodontal y de la pérdida de inserción en los dos grupos de estudio demostró, asimismo, la existencia de dos muestras bien diferenciadas, una con alteraciones patológicas moderadas y severas y otra normal, siendo los valores para cada uno de estos parámetros estadísticamente distintos entre los dos grupos ($p=0,0001$).

2. ANALISIS HISTOLOGICO

El estudio morfométrico de las preparaciones histológicas mediante el uso del

sistema ZIDAS (Zeiss Interactive Digital Analysis System) permite la medición exacta del porcentaje de tejido conectivo ocupado por infiltrado inflamatorio denso. La realización del estudio morfométrico en secciones consecutivas en cada muestra permite la valoración bidimensional del infiltrado.

El análisis morfométrico demostró la existencia de dos grupos bien diferenciados. Un primer grupo de pacientes con periodontitis crónica presentaba un grado de inflamación de entre moderado a severo, con porcentaje de tejido conectivo ocupado por infiltrado inflamatorio denso en un rango de 24,22% a 65,82%. El segundo grupo, de pacientes normales, presentaba áreas de infiltración inflamatoria leve, oscilando el porcentaje de infiltración en un rango de 6,8% a 19,68%.

Con respecto a esta leve infiltración en el tejido gingival de los pacientes normales, hay que señalar que tejidos gingivales sin un mínimo infiltrado inflamatorio son muy raros, aún en casos de animales libres de gérmenes (germfree)^{59,60}. En el periodonto normal, una barrera epitelial intacta y un turnover epitelial alto, con descamación rápida, impiden a las bacterias penetrar profundamente. Sin embargo, algunas bacterias y/o sus productos de liberación alcanzan, a través de un epitelio de unión relativamente permeable, el tejido conectivo más profundo, donde son eliminados por los mecanismos normales de defensa del huésped. La leve infiltración de linfocitos que frecuentemente se observa cerca del epitelio de unión, y que hemos detectado en nuestros pacientes normales, es el reflejo morfológico de esta interacción parásito-huésped.

3. BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

En la realización de esta tesis se ha estudiado por primera vez el perfil completo de

biosíntesis de prostaglandinas, a partir de ácido araquidónico marcado, en tejido gingival de pacientes con periodontitis crónica. Otros estudios han demostrado biosíntesis de prostaglandinas individuales tales como 6-keto-PGF_{1α}²⁰⁷ (el metabolito estable de la prostaciclina), PGE₂ y PGF_{2α}²⁰⁹, y el metabolito de la vía lipoxigenasa 12-HETE²¹⁰⁻²¹² en tejido gingival inflamado, sin que se haya estudiado el perfil de biosíntesis en tejido gingival normal. En esta tesis se ha estudiado el perfil completo de biosíntesis de prostaglandinas en tejido gingival normal y se compara con la biosíntesis en tejido de pacientes con periodontitis crónica.

En este estudio se demuestra que el tejido gingival procedente de pacientes con periodontitis crónica sintetiza 6-keto-PGF_{1α}, en cantidades superiores a las de los otros metabolitos de la vía prostaglandin-sintetasa. Además, se ha demostrado por primera vez que la biosíntesis en tejido gingival de pacientes con periodontitis crónica fué mayor y estadísticamente significativa con respecto a la biosíntesis en tejido gingival normal. En estudios *in vitro* se demostró que la prostaciclina puede estimular directamente la reabsorción ósea, ya que libera *in vitro* Ca⁴⁵ previamente incorporado del hueso de feto de rata¹⁵⁴. También se ha descrito que la prostaciclina aumenta la permeabilidad vascular y potencia la permeabilidad vascular inducida por otros mediadores de la inflamación²³⁶, y que su metabolito estable, la 6-keto-PGF_{1α}, ha podido medirse tras su producción por los macrófagos²³⁷. Todas estas observaciones apoyan nuestros resultados, y junto con el hecho de que la prostaciclina inhibe el quimiotactismo de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos humanos, sin inhibir su fagocitosis³²⁸, sugieren que la prostaciclina puede ser importante en la génesis y mantenimiento de una reacción inflamatoria, modulando el movimiento de leucocitos, y que puede contribuir a la reabsorción ósea que se observa en la enfermedad periodontal

crónica. Por otra parte, y puesto que las células endoteliales de las paredes de los vasos sanguíneos sintetizan prostaciclina es posible que la secreción de la misma sea responsable de la frecuente asociación entre invasión vascular y reabsorción de hueso o cartílago calcificado que se observa en el remodelado fisiológico y en la osteolisis patológica ¹⁵⁴.

En este estudio se demuestra que el tejido gingival procedente de pacientes con periodontitis crónica sintetiza tromboxano B₂ en mayor cantidad que el tejido gingival normal, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El tromboxano A₂ es un potente agregador plaquetar ¹⁰⁶ y su metabolito estable, el tromboxano B₂, es quimiotáctico para los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos ²³⁹. La liberación de tromboxano por estos polimorfonucleares neutrófilos en estado de fagocitosis ²⁴⁰ y por los macrófagos ²⁴¹ podría contribuir al desarrollo de una reacción inflamatoria al desencadenar la liberación de mediadores de la inflamación ¹⁰⁶, atrayendo, al mismo tiempo, más leucocitos al foco inflamatorio. Se han descrito también niveles endógenos basales elevados de tromboxano B₂ en tejido gingival inflamado ²⁰¹⁻²⁰³. Estas observaciones, junto con los resultados de este estudio, sugieren que el tromboxano B₂ puede participar en la patogenia de la enfermedad periodontal crónica y que la inhibición selectiva de la formación de tromboxano A₂ podría modificar el curso del proceso inflamatorio. A este respecto, Heersche y Jez ¹⁵⁹ en un estudio *in vitro* han señalado la inhibición de la reabsorción ósea por el imidazol (producto que inhibe selectivamente la conversión enzimática de los endoperóxidos PGG₂ y PGH₂ a tromboxano A₂ por los microsomas plaquetares), como una evidencia indirecta de que el tromboxano está implicado en la regulación de la actividad celular del tejido óseo.

En este estudio la biosíntesis de 6-keto-PGF_{1α} (metabolito de la prostaciclina) ha sido mucho mayor que la biosíntesis de tromboxano B₂ (metabolito del tromboxano

A₂) (ver Figura 14). Estas prostaglandinas tienen efectos antagónicos sobre la agregación plaquetar, ya que mientras que el TxA₂ es un potente agregante plaquetar, la prostaciclina (producida fundamentalmente por las células endoteliales de la pared vascular) inhibe la agregación plaquetar. A este respecto hay que señalar que aunque existe especificidad en células, tejidos y especies en el tipo de prostaglandinas formadas (por ejemplo, la incapacidad de las plaquetas de sintetizar PGI₂ y del endotelio de formar TxA₂), ésta no es absoluta sino que puede modificarse alterando la concentración del substrato ¹²³. Las concentraciones bajas favorecen la síntesis de PGI₂ sobre la de TxA₂, mientras que las concentraciones altas de substrato incrementan desproporcionadamente la síntesis de TxA₂.¹²³ En nuestro estudio, la concentración de ácido araquidónico fué de 1,4 µM lo cual coincide con las condiciones fisiológicas, en las que concentraciones bajas de substrato son más frecuentes, y explica los resultados de la biosíntesis de 6-keto-PGF_{1α} y tromboxano B₂.

En este estudio se detectó conversión del ácido araquidónico marcado en PGE₂ por parte del tejido gingival de pacientes con periodontitis crónica, pero la diferencia con respecto a la conversión en tejido gingival normal, aunque mayor, no fué estadísticamente significativa. En un estudio posterior publicado recientemente ²¹² se describen resultados similares en tejido inflamado. La biosíntesis de la prostaglandina A₂ fué significativamente elevada en el grupo con periodontitis crónica con respecto al grupo control. La prostaglandina A₂ no es un producto de biosíntesis, sino un producto resultante de la deshidratación de la PGE₂, habiéndose descrito que el catabolismo de la PGE a PGA puede conducir a errores, por infravaloración, en la medición de los niveles de PGE ²⁴². Por tanto, como la biosíntesis de PGA₂ debe ser valorada conjuntamente con la de la PGE₂, en nuestro estudio la biosíntesis de prostaglandinas de la familia de la PGE (PGE₂

+ PGE₂) fué significativamente mayor en el grupo con periodontitis crónica que en el grupo de pacientes normales.

Ha sido demostrado que la prostaglandina PGE₂ es un potente inductor de la reabsorción ósea a concentraciones bajas de hasta 10^{-8} M¹⁴⁸ y que sus niveles están aumentados en el tejido gingival inflamado¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. La familia de las prostaglandinas E parecen jugar un papel importante en la patogénesis de la periodontitis crónica ya que 1) regulan directamente la producción, por los linfocitos activados, del factor activador del osteoclasto (OAF)²¹⁹, 2) inducen un incremento en el tamaño^{151,216,224}, y en el número²²¹⁻²²⁴ de los osteoclastos, potenciando su actividad y capacidad osteoclásticas, y 3) estimulan y aceleran la secreción de enzimas lisosomales y colagenasa por los macrófagos²²⁶⁻²²⁷. Con respecto al mecanismo de acción, se ha sugerido que, al igual que la parathormona, la PGE₂ estimula la reabsorción ósea mediante la activación del sistema adenilato-ciclasa. Sin embargo, para que se produzca la reabsorción ósea, en cultivos de tejido óseo, es necesario tratar los huesos con PGE₂ por un período de tiempo superior al de la parathormona¹⁵⁰. A este respecto, se ha señalado que a concentraciones iguales o superiores a 1 μ mol/litro, la PGE₂ causa una inhibición inicial de la movilización mineral y de la degradación de la matriz de colágeno, siendo esta inhibición transitoria (3-9 horas), observándose a las 24 horas una respuesta estimuladora por parte de la PGE₂, que afecta tanto a la movilización mineral como a la degradación de la matriz de colágeno²⁴³. En este mismo estudio se señala que esta inhibición inicial de la reabsorción ósea, inducida por la PGE₂, se debe a un incremento de los niveles de AMP-cíclico en los osteoclastos, que resulta en una rápida inactivación de la capacidad destructora de estas células. Dicha actividad es probablemente debida a una reducción en la motilidad celular²⁴⁴ o a una inhibición de la secreción de enzimas lisosomales²⁴³, ya que ambos fenómenos se deben al

aumento en los niveles intracelulares de AMP²cíclico con inhibición de funciones celulares específicas. Sería interesante estudiar en detalle estos fenómenos ya que es posible que la PGE₂ tenga un papel importante en el control de la respuesta inmune mediante la regulación de los niveles intra y extracelulares de AMP-cíclico. Especialmente interesante en el caso de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos que característicamente tienen baja actividad adenilato-ciclasa y son muy sensibles a los niveles extracelulares de AMP-cíclico ²⁴⁵.

Independientemente de este control sobre los niveles de AMP-cíclico, se ha descrito que la prostaglandina E, producida por macrófagos y monocitos, tiene un efecto inhibitor de la respuesta inmunológica celular actuando como retroinhibidor (inhibición feedback) ²⁴⁶, y que un aumento en la producción de PGE o un incremento en la sensibilidad a la PGE producen una reducción en la inmunidad celular. Page y cols. ²⁴⁷ señalan que los linfocitos de pacientes con periodontitis juvenil son menos sensibles a la inhibición con PGE₂ (10⁻⁵ M) que los de pacientes con periodontitis del adulto o de controles normales, sugiriendo que un defecto en la respuesta de los linfocitos a la PGE₂ sería responsable de la excepcional reactividad inmunológica que se observa en pacientes con periodontitis juvenil. De todas formas, este papel modulador de la respuesta inmune, que se ha descrito para la PGE₂, no tiene un efecto crítico sobre el funcionamiento de un organismo normal. No hay que olvidar que pacientes tratados durante períodos largos de tiempo con inhibidores de la ciclooxigenasa no muestran trastornos importantes.

Las prostaglandinas PGF_{2α} y PGD₂ fueron sintetizadas por la encía de pacientes con periodontitis crónica pero los resultados para la PGF_{2α}, aunque mayores, no fueron estadísticamente significativos con respecto a los pacientes normales. Contrariamente a la prostaciclina y el tromboxano, la PGE₂, PGD₂, y PGF_{2α}

pueden ser el resultado de la degradación química del endoperóxido PGH₂. A este respecto hay que señalar que las condiciones bioquímicas pueden dictar cuáles serán los metabolitos producidos; por ejemplo, la presencia de agentes reductores, como el ferriheme, aumenta la producción de PGF₂ α , mientras que la presencia de proteínas como la albúmina incrementa la isomerización del endoperóxido PGD₂ ²⁴⁸. Ha sido descrito que las células cebadas humanas convierten el endoperóxido cíclico PGH₂ principalmente en PGD₂, probablemente mediante la acción enzimática de la PGD₂-sintetasa, y que esta síntesis preferencial ocurre *in vivo* ¹¹⁸. La alteración de los receptores para la IgE, en la superficie de las células cebadas, inicia dos secuencias bioquímicas paralelas. Una de ellas conduce a la degranulación y liberación de mediadores primarios de una reacción de hipersensibilidad inmediata, como la histamina, y la otra conduce a cambios en la membrana lipídica que causan producción de potentes mediadores secundarios, como la PGD₂ y leucotrienos como la SRS (sustancia de reacción lenta) de la anafilaxia ¹¹⁸.

La encía de pacientes con periodontitis crónica y la encía de pacientes normales convirtieron una importante cantidad del ácido araquidónico marcado en metabolitos que migran con la banda cromatográfica de R_f=0,81. La biosíntesis de estos metabolitos fué mayor en el grupo con periodontitis crónica, siendo la diferencia estadísticamente significativa con respecto a la biosíntesis en el grupo de pacientes normales. Estos metabolitos son productos de la vía lipooxigenasa y en un estudio similar, realizado en las mismas condiciones y en el mismo laboratorio, con mucosa gástrica de cobaya (Ahluquist 83), se demostró que la actividad presente en esta banda cromatográfica era fundamentalmente debida al producto de la vía lipooxigenasa 12-HETE, sin que se detectara la presencia del metabolito de la vía prostaglandin-sintetasa 12-HHT. Por tanto, los metabolitos que

hemos encontrado en esta banda son fundamentalmente 12-HETE, de acuerdo con los resultados de Sidhagen y cols. ²¹⁰, y El Attar y Lin ^{211,212}, que sugieren que la vía lipooxigenasa es la vía metabólica principal del ácido araquidónico en tejido gingival de pacientes con periodontitis crónica. Nuestro estudio con pacientes normales demuestra que esta es también la vía metabólica principal en encía normal no-inflamada.

El metabolito 12-HETE es quimiotáctico para los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos ¹³³, células esenciales en el inicio de la reacción inflamatoria, y ha sido detectado, como producto de la vía lipooxigenasa, en macrófagos peritoneales ²⁴⁹ y leucocitos ¹⁰⁸. El 12-HETE podría, por tanto, contribuir al inicio y mantenimiento de la inflamación crónica. Estudios con inhibidores específicos de la vía lipooxigenasa son, sin embargo, necesarios para determinar el papel de estos metabolitos en la enfermedad periodontal crónica.

En nuestro estudio, tanto la encía de pacientes con periodontitis crónica como la encía normal, han sintetizado metabolitos de las vías prostaglandin-sintetasa y lipooxigenasa. A este respecto, hay que señalar que una combinación de este tipo puede tener un efecto sinérgico pro-inflamatorio. Ha sido demostrado que la presencia de prostaglandinas vasodilatadoras, como la PGE₂ y PGD₂, potencian la reacción inflamatoria iniciada por la inyección subcutánea del metabolito de la lipooxigenasa LTB₄ en la piel de conejos, monos y humanos ¹¹⁸. En humanos, la PGD₂ provoca un enrojecimiento transitorio, mientras que la inyección de LTB₄ junto con la PGD₂ provoca un enrojecimiento que desaparece dejando una lesión indurada rica en leucocitos polimorfonucleares neutrófilos ¹¹⁸. Estas interacciones pueden tener una gran importancia clínica en el sentido de que la inhibición de la vía prostaglandin-sintetasa, con fármacos antiinflamatorios no-esteroides, que resulta en hipoproducción de metabolitos de la ciclooxigenasa con

hiperproducción de metabolitos de la lipooxigenasa, puede tener efectos beneficiosos o perjudiciales dependiendo de la respuesta de los tejidos y células a un perfil metabólico alterado.

Los niveles endógenos basales de PGE₂^{197-199,202,203}, PGF_{2α}^{200,203}, tromboxano B₂²⁰¹⁻²⁰³ y prostaciclina^{202,203}, han sido medidos mediante radioinmunoensayo, señalándose estos niveles elevados en tejido gingival inflamado como responsables de la pérdida ósea alveolar que se observa en la enfermedad periodontal crónica. Sin embargo, la cuantificación de estos niveles endógenos basales puede ser inexacta ya que 1) la manipulación del tejido durante la homogenización, al lesionarse la membrana celular, puede inducir la síntesis de prostaglandinas²⁵⁰⁻²⁵² y 2) las células son incapaces de almacenar prostaglandinas, dependiendo la liberación de prostaglandinas de la biosíntesis de las mismas²⁵⁰.

4. RELACION ENTRE PARAMETROS CLINICOS

El estudio de la regresión simple lineal entre los diferentes parámetros clínicos usados en este estudio (índice gingival, índice de enfermedad periodontal y pérdida de inserción), demostró una relación estadísticamente significativa entre todos ellos, tanto en la muestra total como en el grupo con periodontitis crónica. Esto indica que en nuestra muestra de estudio, los pacientes con mayor pérdida de inserción tenían también más inflamación gingival. El coeficiente de correlación más alto (R=0,95) se dió entre el índice de enfermedad periodontal (PDI) y la pérdida de inserción en el grupo con periodontitis crónica, lo cual es normal por cuanto los valores del primero se derivan de las mediciones del segundo.

5. RELACION ENTRE PARAMETROS CLINICOS Y PORCENTAJE DE TEJIDO CONECTIVO OCUPADO POR INFILTRADO INFLAMATORIO DENSO

El estudio de la regresión simple lineal en el grupo de muestra total (periodontitis + normales) demostró una relación estadísticamente significativa de cada uno de los parámetros clínicos con el porcentaje de tejido conectivo ocupado por infiltrado inflamatorio denso. Sin embargo, el estudio de la regresión simple lineal en el grupo con periodontitis no señaló una relación estadísticamente significativa de este análisis histológico con ninguno de los parámetros clínicos. Esto indica que el índice gingival, el índice de enfermedad periodontal y la medición de la pérdida de inserción periodontal son métodos útiles para distinguir patología de normalidad, pero no nos permiten detectar cambios en la densidad del infiltrado inflamatorio en aquellos pacientes con periodontitis crónica.

De acuerdo con estos resultados, el uso del índice gingival, del índice de enfermedad periodontal o de la pérdida de inserción no nos permite detectar un brote de actividad periodontal destructiva caracterizado por un incremento en la intensidad de la respuesta inflamatoria, con un aumento en la densidad del infiltrado inflamatorio. Haffajee y cols. ²⁵³, en un estudio de seguimiento de 22 pacientes a intervalos de 2 meses durante un año obtuvieron resultados similares. Estos investigadores encontraron que tanto el enrojecimiento gingival como la pérdida de inserción son parámetros con aceptable especificidad (0,74 y 0,82 respectivamente, siendo el valor ideal = 1), pero con baja sensibilidad (0,32 y 0,17 respectivamente, siendo el valor ideal = 1) para predecir un episodio de actividad periodontal destructiva.

Por tanto, los parámetros clínicos que valoran inflamación gingival o pérdida de

inserción periodontal no pueden predecir o detectar puntos con enfermedad periodontal activa, lo cual es probablemente debido al hecho de que los cambios en la cantidad y calidad del infiltrado inflamatorio preceden a los cambios clínicos.

Por otra parte, estos resultados no niegan el uso de estos parámetros clínicos ya que por definición, el diagnóstico de la periodontitis crónica esta basado en la detección de inflamación (con criterios subjetivos) en puntos con bolsas periodontales y pérdida de inserción. Desde el punto de vista terapéutico, al no disponer de un criterio clínico con especificidad y sensibilidad adecuados, tendremos que tratar todos estos puntos periodontales ya que no podemos distinguir entre puntos activos (que necesitan tratamiento) y puntos inactivos (que no lo necesitan).

6. RELACION DEL INDICE GINGIVAL, INDICE DE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y PERDIDA DE INSERCIÓN PERIODONTAL CON EL PERFIL DE BIOSÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS

El estudio de la regresión simple lineal de estos parámetros clínicos con el perfil de biosíntesis de prostaglandinas demostró, en la muestra total (periodontitis + normales) una correlación estadísticamente significativa de cada uno de ellos con ciertas prostaglandinas (ver resultados) y con los porcentajes de biosíntesis de metabolitos de la prostaglandin-sintetasa y lipoxigenasa. A mayores índices clínicos correspondieron mayores niveles de biosíntesis.

El estudio de la regresión simple lineal en el subgrupo con enfermedad periodontal, señaló una relación positiva estadísticamente significativa del índice gingival y la pérdida de inserción periodontal con el porcentaje de metabolitos de

la vía lipoxigenasa (ver tablas 53 y 80). Los metabolitos de la vía lipoxigenasa tienen propiedades quimiotácticas sobre los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos ¹³³ y eosinófilos ²⁵⁴ tanto *in vitro* como *in vivo*, habiéndose descrito su capacidad de aumentar la permeabilidad vascular causando edema ²⁵⁵. La presencia de niveles elevados de estos metabolitos de la vía lipoxigenasa en tejido gingival inflamado podría causar enrojecimiento, con índice gingival más alto, y edema gingival, disminuyendo en bolsas profundas la resistencia del tejido conectivo a la penetración de la sonda periodontal, lo cual se traduciría en una apreciación errónea de una mayor pérdida de inserción.

7. RELACION DEL PORCENTAJE DE TEJIDO CONECTIVO OCUPADO POR INFILTRADO INFLAMATORIO DENSO CON EL PERFIL DE PROTAGLANDINAS

El estudio de la regresión simple lineal en la muestra total de estudio (periodontitis + normales) demostró una correlación estadísticamente significativa del porcentaje de tejido conectivo ocupado por infiltrado inflamatorio denso con la biosíntesis de tromboxano B₂, prostaglandina E₂, prostaglandina D₂, prostaglandina A₂, con la producción total de prostaglandina E₂ (PGE+PGA), y con los porcentajes de biosíntesis de metabolitos de la prostaglandin-sintetasa y lipoxigenasa. A mayor porcentaje de infiltrado inflamatorio correspondieron mayores niveles de biosíntesis, lo que sugiere que la medida de los niveles de cualquiera de estas prostaglandinas, por ejemplo en líquido crevicular, tendría especificidad suficiente para permitirnos distinguir patología de normalidad.

Sin embargo, el estudio de la regresión simple lineal en el subgrupo con enfermedad periodontal, demostró una relación estadísticamente significativa del

porcentaje de tejido inflamatorio denso con la biosíntesis de prostaglandina E₂ (R = 0,65), y del total sintetizado de E₂ (PGE+PGA) (R = 0.64), lo cual sugiere que la medición de las prostaglandinas E sería un parámetro específico y sensitivo para detectar cambios sutiles en la densidad del infiltrado inflamatorio, permitiendo diagnosticar brotes de actividad y remisión en el curso de la enfermedad periodontal antes de la aparición de la sintomatología clínica.

Estos resultados han sido posteriormente confirmados por Offenbacher y cols 205,206. Este grupo de investigadores ha estudiado recientemente la relación entre los niveles de PGE₂ en líquido crevicular y la pérdida de inserción, en un protocolo de seguimiento longitudinal de 41 individuos con periodontitis crónica. Durante un periodo de 18 meses a 3 años, midieron los niveles de PGE₂ y la pérdida de inserción en intervalos de tres meses. Los resultados indicaron que los pacientes con pérdida de inserción tenían niveles de PGE₂ elevados unos 6 meses antes de que se detectara clínicamente la pérdida de inserción, siendo la elevación en PGE₂ significativa al compararla con los niveles medios de PGE₂ de los pacientes sin pérdida de inserción. De este estudio, como los resultados de esta tesis señalaron usando un método diferente de ensayo, se concluyó que la medición de los niveles de PGE₂ es un parámetro sensitivo (0,76) y específico (0,96) para ser usado en la predicción (valores predecibles entre 0,92 y 0,95, siendo el valor ideal = 1) de un episodio de actividad con pérdida de inserción periodontal y/o en el diagnóstico de un estado de remisión en pacientes con enfermedad periodontal crónica.

8. EFECTO DEL SEXO DE LOS PACIENTES EN LOS RESULTADOS OBTENIDOS

El sexo de los pacientes no tuvo ninguna influencia en los parámetros estudiados,

cuando se analizó el grupo total de individuos de la muestra.

Sin embargo, dentro del grupo con enfermedad periodontal, la comparación de los parámetros clínicos, el análisis histológico y el perfil de biosíntesis de prostaglandinas entre pacientes de sexo masculino y femenino señaló que existe una mayor síntesis de metabolitos de la vía lipoxigenasa en pacientes de sexo masculino. Este grupo de pacientes también presentó una mayor pérdida de inserción, lo cual corrobora la relación entre pérdida de inserción y síntesis de metabolitos de la lipoxigenasa. En apartado 6 de esta discusión se ha comentado esta relación entre índice gingival, pérdida de inserción y biosíntesis de metabolitos de la vía lipoxigenasa.

CONCLUSIONES

1. El estudio del perfil de biosíntesis de prostaglandinas en tejido gingival de pacientes con periodontitis crónica y en pacientes normales demuestra que las prostaglandinas PGE₂, tromboxano A₂, prostaciclina (PGI₂), PGD₂ y el metabolito de la vía lipoxigenasa 12-HETE son factores importantes en el mantenimiento de la inflamación crónica y en la reabsorción ósea alveolar que se observa en la enfermedad periodontal crónica. La biosíntesis de cada uno de estos productos fué significativamente mayor en el grupo con periodontitis crónica.
2. Los resultados de esta tesis demuestran que la vía lipoxigenasa es la vía metabólica principal del ácido araquidónico en tejido gingival de pacientes con periodontitis crónica y en tejido gingival normal.
3. La medición de la prostaglandina E es un parámetro específico y sensitivo para detectar los cambios sutiles en la densidad del infiltrado inflamatorio que caracterizan los brotes de actividad y remisión en la destrucción periodontal. La medición de la prostaglandina E es un parámetro bioquímico útil para el diagnóstico de estos cambios en el curso de la enfermedad periodontal antes de la aparición de la sintomatología clínica.
4. Los parámetros clínicos que valoran inflamación gingival o pérdida de inserción periodontal son útiles para distinguir patología de normalidad. Sin embargo, carecen de la sensibilidad necesaria para predecir o detectar puntos con enfermedad periodontal activa, por lo cual no son útiles para diagnosticar brotes de actividad y remisión en la destrucción periodontal.

REFERENCIAS

1. PRICHARD JF, KRAMER G, STAHL S, STALLARD R, SWENSON H: Glossary of terms. *J. Periodontol.* 48 Supplement:1, 1977.
2. SOCRANSKY SS: Microbiology of periodontal disease. Present status and future considerations. *J. Periodontol.* 48:497, 1977.
3. NISENGARD RJ: The role of immunology in periodontal disease. *J. Periodontol.* 48:505, 1977.
4. LÖE H, THEILADE E, JENSEN SB: Experimental gingivitis in man. *J. Periodontol.* 36:177, 1965.
5. LEHNER T, WILTON JNA, CHALLACOMBE SJ, IVANYI I: Sequential cell-mediated immune responses in experimental gingivitis in man. *Clin. Exp. Immun.* 16:481, 1974.
6. LANG NP, SMITH TN: Lymphocyte response to T-cell mitogen during experimental gingivitis in humans. *Infect. and Immun.* 13:108, 1976.
7. GAUMER HR, HOLM-PEDERSON P, FOLKE LE: Indirect blastogenesis of peripheral blood leukocyte in experimental gingivitis. *Infect. and Immun.* 13:1347, 1976.
8. PATTERS MR, SEDRANSK M, GENCO RJ: The lymphoproliferative response during human experimental gingivitis. *J. Periodont. Res.* 14:269, 1979.
9. LINDHE J, HAMP SE, LÖE H: Experimental periodontitis in the beagle dog. *J. Periodont. Res.* 8:1, 1973.
10. SCHROEDER HE, LINDHE J: Conversion of a stable established gingivitis in the dog into destructive periodontitis. *Arch. Oral Biol.* 20:775, 1975.
11. GREENE JC: Oral hygiene and periodontal disease. *Amer. J. Public Health.* 53:913, 1963.
12. LOVDAL A, ARNO A, SCHEI O, WAERHAUG J: Combined effect of subgingival scaling and controlled oral hygiene on the incidence of gingivitis. *Acta Odont. Scand.* 19:537, 1961.

13. SOUMI JD, GREENE JC, VERNILLION JR, CHANG JJ, LEATHERWOOD EC: The effect of controlled oral hygiene procedures on the progression of periodontal disease in adults: results after two years. *J. Periodontol.* 40:416, 1969.
14. SOUMI JD, SMITH LW, MC CLENDON BJ: Marginal gingivitis during a sixteen week period. *J. Periodontol.* 42:268, 1971.
15. LINDHE J, NYMAN S: The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. *J. Clin. Periodontol.* 2:67, 1975.
16. THEILADE E, WRIGHT WH, JENSEN SB, LÖE H: Experimental gingivitis in man II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J. Periodont. Res.* 1:1, 1966.
17. LÖE H, THEILADE E, JENSEN SB, SCHIOTT CR: Experimental gingivitis in man III. The influence of antibiotics on gingival plaque development. *J. Periodont. Res.* 2:281, 1967.
18. LÖE H, SCHIOTT CR: The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J. Periodont. Res.* 5:79, 1970.
19. LISTGARTEN MA: Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. *J. Periodontol.* 47:1, 1976.
20. SLOTS J: Microflora in the healthy gingival sulcus in man. *Scan. J. Dent. Res.* 85:247, 1977.
21. LISTGARTEN MA, HELLDEN L: Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. *J. Clin. Perio.* 5:115, 1978.
22. ELLEN R: Oral colonization by Gram-positive bacteria significant to periodontal disease. *En Host-Parasite Interactions in Periodontal Disease*. Ed. Genco RJ, and Mergenhausen SE, pp 98-111. Washington DC: American Society for Microbiology, 1982.
23. FINE DH, MENDIETA C: Attachment of Gram-positive bacteria to enamel and cementum "in vitro". *J. Dent. Res.* 64:224, 1985.
24. SOCRANSKY SS, MANGANIELLO AD, PROPAS D, ORAM V, VAN HOUTE J: Bacteriological studies of developing supragingival dental plaque. *J. Periodont. Res.* 12:90, 1977.
25. SLOTS J, MÖENBO D, LANGEBAEK J, FRANDSEN A: Microbiota of gingivitis in man. *Scan. J. Dent. Res.* 86:174, 1978.
26. SOCRANSKY SS, TANNER ACR, HAFFAJEE AD, HILLMAN JD, GOODSON JM: Present status of studies on the microbial etiology of periodontal diseases. *En*

Host-Parasite Interactions in Periodontal Diseases, ed. Genco RJ, and Mergenhagen SE, pp 1-12, Washington DC, American Society for Microbiology, 1982.

27. WILLIAMS BL, PANTALONE RM, SHERRIS JC: Subgingival microflora and periodontitis. *J. Periodont. Res.* 11:1, 1976.

28. DARWISH S, HYPPA T, SOCRANSKY SS: Studies of the predominant cultivable microbiota of early periodontitis. *J. Periodont. Res.* 13:1, 1978.

29. SYED SA, MORRISON EC, LOESCHE WJ, RAMFJORD SP: Bacterial flora of treated periodontal pockets. *Ann Meeting IADR*, Abstract 76, 1980.

30. SLOTS J: Subgingival microflora and periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 6:351, 1979.

31. SLOTS J, GENCO RJ: Black-pigmented *Bacteroides* species, *Capnocytophaga* species, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. Virulence factors in colonization, survival and tissue destruction. *J. Dent. Res.* 63:412, 1984.

32. RANNEY RR, RUDDY S, TEW JG, WELSHIMER HJ, PALCANIS KG, SEGreti A: Immunological studies of young adults with severe periodontitis. I. Medical evaluation and humoral factors. *J. Periodont. Res.* 16:390, 1981.

33. TEW JG, MILLER GA, GREENE EJ, RICE PL, JORDAN WP, PALCANIS KG, RANNEY RR: Immunological studies of young adults with severe periodontitis. II. Cellular factors. *J. Periodont. Res.* 16:403, 1981.

34. EBERSOLE JL, TAUBMAN MA, SMITH DJ, SOCRANSKY SS: Humoral immune responses and diagnosis of human periodontal disease. *J. Periodont. Res.* 17:478, 1982.

35. TAUBMAN MA, EBERSOLE JL, SMITH DJ: Association between systemic and local antibody in periodontal disease. In *Host-Parasite Interactions in Periodontal Disease*. Ed. Genco RJ, and Mergenhagen SE, pp 283-298. Washington DC, American Society for Microbiology, 1982.

36. SMITH S, BICK PH, MILLER GA, RANNEY RR, RICE PL, LABOR JH, TEW JG: Polyclonal B-cell activation, severe periodontal disease in young adults. *Clinical Immunology and Immunopathology* 16:354, 1980.

37. BICK PH, CARPENTER AB, HOLDEMAN LV, MILLER GA, RANNEY RR, PALCANIS KG, TEW JG: Polyclonal B-cell activation induced by extracts of Gram-negative bacteria isolated from periodontally diseased sites. *Infect. and Immun.* 34:43, 1981

38. SLOTS J: Bacterial specificity in adult periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 13:912, 1986.

39. TANNER ACR, HAFFER C, BRATTHALL GT, VISCONTI RA, SOCRANSKY SS: A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. *J. Clin. Periodontol.* 6:278, 1979.
40. SLOTS J, REYNOLDS HS, GENCO RJ: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. A cross-sectional microbiological investigation. *Infect. and Immunity* 29:1013, 1980.
41. HAMMOND BF, STEVENS RH : *Capnocytophaga* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: occurrence and pathogenic potential in juvenile periodontitis. In *Host-Parasite Interactions in Periodontal Diseases*. Ed. Genco RJ and Mergenhagen SE. pp46-61. Washington DC, American Society for Microbiology, 1982.
42. EBERSOLE JL, FREY DE, TAUBMAN MA, SMITH DJ, GENCO RJ: Serum antibody responses to *A. actinomycetemcomitans* (Y4) in periodontal disease. *Ann. Meeting AADR, Abstract 249*, 1980.
43. EBERSOLE JL, FREY DE, TAUBMAN MA, SMITH DJ, GENCO RJ, HAMMOND BF: Antibody response to antigens from *A. actinomycetemcomitans* (Y4): relationship to localized juvenile periodontitis (LJP). *Annual Meeting AADR, Abstract 255*, 1980.
44. GENCO RJ, TAICHMAN NA, SADOWSKI CA: Precipitating antibodies to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis. *Ann. Meeting AADR, Abstract 246*, 1980.
45. BAEHNI P, TSAI CC, MC ARTHUR W, HAMMOND B, SOCRANSKY SS, TAICHMAN N: Leukotoxicity of various *Actinobacilli actinomycetemcomitans* isolates. *Ann. Meeting AADR, Abstract 223*, 1980.
46. LISTGARTEN MA, LAI CH, EVIAN CI: Comparative antibody titers to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in juvenile periodontitis, chronic periodontitis and periodontally healthy subjects. *J. Clin. Periodontol.* 8:155, 1981.
47. SCHROEDER HE, ATTSTRÖM R: Pocket formation: an hypothesis. In: Lehner, Cimasoni, *The borderland between caries and periodontal disease*. Vol II, pp 99-123(Academic Press, London), 1980.
48. SHURIN SB, SOCRANSKY SS, SWEENLY E, STOSSEL TP: A neutrophil disorder induced by *Capnocytophaga*, a dental microorganism. *New Engl. J. Med.* 301:849, 1979.
49. TAICHMAN NS, WILTON JMA : Cytotoxicity of *A. actinomycetemcomitans* (Y4) leukotoxin for gingival crevice polymorphonuclears. *Ann. meeting AADR, Abstract 224*, 1980.
50. PAGE RC, SCHROEDER HE: Biochemical aspects of connective tissue alterations in inflammatory gingival and periodontal disease. *Int. Dent. J.* 23:455, 1973.

51. GENCO RJ, MASHIMO PA, KRYGIER G, ELLISON SA: Antibody-mediated effects on the periodontium. *J Periodontol.* 45:330, 1974.
52. NISENGARD RJ: Immediate hypersensitivity and periodontal disease. *J. Periodontol.* 45:344, 1974.
53. NISENGARD RJ: The role of immunology in periodontal disease. *J. Periodontol.*48:505, 1977.
54. PAGE RC, SCHROEDER HE: Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab. Invest.* 33:235, 1976.
55. HAUSMANN E: Potential pathways of bone resorption in human periodontal disease. *J.Periodontol.* 45:338, 1974.
56. DALY CG, SEYMOUR GJ, KIESER JB: Bacterial endotoxin: a role in chronic inflammatory disease. *J. Oral Pathol.* 9:1, 1980.
57. NUKI K, SOSKOLUE WA, RAISZ LG, KORNMAN KS, ALANDER C: Bone resorbing activity of gingiva from beagle dogs following metronidazole and indomethacin therapy. *J. Perio. Res.* 16:205, 1981.
58. LISTGARTEN MA: Normal development, structure, physiology, and repair of gingival epithelium. *Oral Science Reviews* 1: 3, 1972.
59. LISTGARTEN MA, HENEGHAN JB: Chronic inflammation in the gingival tissue of germ-free dogs. *Archives of Oral Biology* 16: 1207, 1971.
60. LISTGARTEN MA, HENEGHAN JB: Observations on the periodontium and acquired pellicle of adult germ-free dogs. *J. Periodontol.* 44: 85, 1973.
61. LOESCHE WJ: Bacteriology of human experimental gingivitis, effect of plaque and gingivitis score. *Infection and Immunity* 21: 830, 1978.
62. SYED SA, LOESCHE WJ: Bacteriology of human experimental gingivitis: effect of plaque age. *Infection and Immunity* 21: 821, 1978.
63. PAGE RC, SCHROEDER HE: Periodontitis in man and other animals. A comparative review. Basel. S. Karger, 1982.
64. ABRAMS K, CATON J, POLSON A: Histologic comparisons of interproximal gingival tissues related to the presence or absence of bleeding. *J. Periodontology* 55: 629, 1984.
65. HOOVER DR, LEFKOWITZ W: Fluctuation in marginal gingivitis. *J. Periodontology* 36: 310, 1965.
66. PAYNE WA, PAGE RC, OGILVIE AL, HALL WB: Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J. Periodont. Res* 10: 51, 1975.

67. SCHROEDER HE: Quantitative parameters of early human gingival inflammation. *Archives of Oral Biology* 15: 383, 1970
68. SCHROEDER HE, MUNZEL-PEDRAZZOLI S, PAGE R: Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man. *Archives of Oral Biology* 18: 899, 1973.
69. SCHROEDER HE, GRAF-DE BEER M, ATTSTROM R: Initial gingivitis in dogs. *J. Periodontol. Res.* 110: 128, 1975.
70. LINDHE J, HELLDEN L: Neutrophilic chemotactic activity elab-by dental plaque. *J. Periodontol. Res.* 7: 297, 1972.
71. TEMPEL TR, SNYDERMAN R, JORDAN HL, MERGENHAGEN SE: Factors from saliva and oral bacteria, chemotactic for polymorphonuclear leukocytes: their possible role in gingival inflammation. *J. Periodontol.* 41: 71, 1970.
72. HELLDEN L, LINDHE J: Enhanced emigration of crevicular leucocytes mediated by factors in human dental plaque. *Scand. J. Dent. Res.* 81: 123, 1973.
73. JAMES WW, COUNSELL A: A histologic investigation into "so-called pyorrhea alveolaris". *Br. Dent. J.* 48: 1237, 1927.
74. SCHROEDER HE, PAGE RC: Lymphocyte-fibroblast interaction in the pathogenesis of inflammatory gingival disease. *Experientia* 28: 1228, 1972.
75. PAGE RC, SIMPSON DM, AMMONS WF: Host tissue response in chronic inflammatory periodontal disease. IV. The periodontal and dental status of a group of great apes. *J. Periodontol.* 46: 144, 1975.
76. SCHROEDER HE: Ultrastructure des lesions gingivales precoces. *Rev. Fr. Odont. Stomatol.* 20: 103, 1973.
77. SIMPSON DM, AVERY BE: Pathologically altered fibroblasts within lymphoid infiltrates in early gingivitis. *J. Dent. Res.* 52: 1156, 1973.
78. SIMPSON DM, AVERY BE: Histopathologic and ultrastructural features of inflamed gingiva in the baboon. *J. Periodontol.* 45: 500, 1974.
79. LINDHE J, SCHROEDER HE, PAGE RC, MÜNDEL-PEDRAZZOLI S, HUGOSON A: Clinical and stereological analysis of the course of early gingivitis in dogs. *J. Periodontol. Res.* 9: 314, 1974.
80. RÜDIN HJ, OVERDIEK HF, RATEITSCHAK KH: Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv. Odontol. Acta* 14: 2126, 1970.
81. SCHROEDER HE: The structure and relationship of plaque to the hard and soft tissues: electron microscopic interpretation. *Int. Dent. J.* 20: 353, 1970b.

82. SCHROEDER HE: Transmigration and infiltration of leucocytes in human junctional epithelium. *Helv. Odontol. Acta* 17: 6, 1973b.
83. ZACHRISSON BW: A histological study of experimental gingivitis in man. *J. Periodontol. Res* 3: 11, 1968.
84. ZACHRISSON BW: Gingival conditions associated with orthodontic treatment. II. Histologic findings. *Angle. Orthod.* 42: 352, 1972.
85. BRANDTZAEG P: Local formation and transport of immunoglobulins related to the oral cavity. En: *Host resistance to commensal bacteria*. Ed. Macphee T, pp 116-150. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1972.
86. FREEDMAN HL, LISTGARTEN MA, TAICHMAN NS: Electron microscopic features of chronically inflamed human gingiva. *J. Periodont. Res.* 3: 313, 1968.
87. LOUDAL A, ARNO A, WAERHANG J: Incidence of manifestations of periodontal disease in light of oral hygiene and calculus formation. *Acta Odont. Scand.* 56: 21, 1958.
88. SUOMI JD, GREENE JC, VERMILLION JR, DOYLE J, CHANG JJ, LEATHERWOOD EC: The effect of controlled oral hygiene procedures on the progression of periodontal disease in adults: results after third and final year. *J. Periodontol.* 42: 152, 1971.
89. MELCHER AH: The pathogenesis of chronic gingivitis. O. The spread of the inflammatory process. *Dent. Pract.* 12: 2, 1962.
90. WEINMANN JP: Progress of gingival inflammation into the supporting structure of the teeth. *J. Periodontol.* 12: 71, 1941.
91. PAGE RC, AMMONS WF, SCHECTMAN LR, DILLINGHAM L: Collagen fiber bundles of the normal marginal gingiva in the marmoset. *Arch. Oral Biol.* 19: 1039, 1974.
92. MÜLLER W, HARWERTH HG, FEHR K: *Rheumatoid arthritis. Pathogenetic mechanisms and consequences in therapeutics*. New York, Academic Press, 1971.
93. KURZROK R, LIEB C: Biochemical studies of human semen. The action of semen on human uterus. *Proc. Soc. Exp. Biol. (New York)* 28: 268, 1930.
94. GOLDBLATT MW: A depressor substance in seminal fluid. *J. Soc. Chem. Industry (London)* 52: 1056, 1933.
95. VON EULER US: A depressor substance in the vesicular gland. *J. Physiol.* 84: 21, 1935.
96. BERGSTRÖM S, SJÖVALL J: The isolation of prostaglandins. *Acta Chem. Scand.* 11: 1086, 1957.

97. BERGSTRÖM S, SJÖVALL J: The isolation of prostaglandin F from sheep prostate glands. *Acta Chem. Scand.* 14: 1693, 1960.
98. BERGSTRÖM S, SJÖVALL J: The isolation of prostaglandin E from sheep prostate glands. *Acta Chem. Scand.* 14: 1701, 1960.
99. BERGSTRÖM S, DANIELSSON H, SAMUELSSON B: The enzymatic formation of prostaglandin E₂ from arachidonic acid. *Biochim. Biophys. Acta* 90: 207, 1964.
100. VAN DORP DA, BEERTHUIS RK, NUGTEREN DH, VONKEMAN R: The biosynthesis of prostaglandins. *Biochim. Biophys. Acta* 90: 204, 1964.
101. WALLACH DP: The enzymatic conversion of arachidonic acid to prostaglandin E₂ with acetona powder preparations of bovine seminal vesicles. *Life Sciences* 4: 361, 1965.
102. WEINHEIMER AJ, SPRAGGINS RL: The occurrence of two new prostaglandin derivatives (15-epi-PGA₂ and its acetate, methyl-ester) in the Gorgonian *Plexaura Homomalia* chemistry of coelenterates. *Tetrahedron Letters* 59: 5185, 1969.
103. HAMBERG M, SAMUELSSON B: Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 70: 899, 1973.
104. HAMBERG M, SAMUELSSON B: Prostaglandin endoperoxides. Novel transformations of arachidonic acid in human platelets. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 71: 3400, 1974.
105. HAMBERG M, SAMUELSSON B: Prostaglandin endoperoxides. VII. Novel transformations of arachidonic acid in guinea pig lung. *Bioch. Biophys. Res. Commun.* 61: 942, 1974.
106. HAMBERG M, SVENSSON J, SAMUELSSON B: Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 72: 2994, 1975.
107. MONCADA S, GRYGLEWSKI RJ, BUNTING S, VANE JR: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 263: 663, 1976.
108. BORGEAT P, HAMBERG M, SAMUELSSON B: Transformation of arachidonic acid and homo-gamma-linolenic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes: monohydroxy acid from novel lipoygenases. *J. Biol. Chem.* 251: 7816, 1976.
109. SAMUELSSON B, HAMMARSTRÖM S: Nomenclature for leukotrienes. *Prostaglandins* 19: 645, 1980.
110. LANDS WE: The biosynthesis and metabolism of prostaglandins. *Annu. Rev. Physiol.* 41:633, 1979.

111. IRVINE RF: How is the level of free arachidonic acid controlled in mammalian cells?. *Biochem. J.* 204:3, 1982.
112. SIVARAJAH K, ANDERSON MW, ELING TE: Metabolism of benzo(a)pyrene to reactive intermediate(s) via prostaglandin biosynthesis. *Life Sci.* 23:2571, 1978.
113. WHITTLE BJR, MONCADA S: Pharmacological interactions between prostacyclin and thromboxanes. *Br. Med. Bull.* 39:232, 1983.
114. OGINO N, MIYAMOTO T, YAMAMOTO S, HAYAISHI O: Prostaglandin endoperoxide E isomerase from bovine vesicular gland microsomes, a glutathione-requiring enzyme. *J. Biol. Chem.* 252:890, 1977.
115. PACE-ASCIAK CR: Prostaglandin 9-hydroxydehydrogenase activity in the adult rat kidney. Identification, assay, pathway, and some enzyme properties. *J. Biol. Chem.* 250:2789, 1975.
116. OELZ O, OELZ R, KNAPP HR, SWEETMAN BJ, OATES JA: Biosynthesis of prostaglandin D₂ by human platelets. *Prostaglandins* 13:225, 1977.
117. ABDEL-HALIM MS, VON HOLST H, MEYERSON B, SACHS C, ÄNGGARD E: Prostaglandin profiles in tissue and blood vessels from human brain. *J. Neurochem.* 34:1331, 1980.
118. LEWIS RA, AUSTEN KF: Mediation of local homeostasis and inflammation by leukotrienes and other mast cell-dependent compounds. *Nature* 293:103, 1981.
119. CHRIST-HAZELHOF E, NUGTEREN DH, VAN DORP DA: Conversions of prostaglandin endoperoxides by glutathione-S-transferases and serum albumins. *Biochim. Biophys. Acta* 450:450, 1976.
120. WONG PY, LEE WH, CHAO PHW, REISS RF, Mc GIFF JC: Metabolism of prostacyclin by 9-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human platelets. Formation of a potent inhibitor of platelet aggregation and enzyme purification. *J. Biol. Chem.* 255:9021, 1980.
121. LOFTS FJ, MOORE PK: Release of a 6-oxoprostaglandin E₁-like substance from human platelets. *Clin. Sci.* 64:63, 1983.
122. MIKHAILIDIS DP, MIKHAILIDIS AM, WOOLLARD MI, DANDONA P: Protection of prostacyclin-like activity in human plasma - a non-enzymatic mechanism?. *Clin. Sci.* 62:177, 1982.
123. SUN FF, CHAPMAN JP, Mc GUIRE JC: Metabolism of prostaglandin endoperoxides in animal tissues. *Prostaglandins* 14:1055, 1977.
124. INGERMAN-WOJENSKI C, SILVER MJ, SMITH JB, MACARAK E: Bovine endothelial cells in culture produce thromboxane as well as prostacyclin. *J. Clin. Invest.* 67:1292, 1981.

125. ALI AE, BARRETT JC, ELING TE: Prostaglandin and thromboxane production by fibroblasts and vascular endothelial cells. *Prostaglandins* 20:667, 1980.
126. DOWNING I, WILLIAMS KI: A comparison of arachidonic acid metabolism by microsomes from pregnant rat decidua and myometrium. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 247:4, 1980.
127. SCHULMAN ES, ADKINSON NF Jr, NEWBALL HH: Cyclooxygenase metabolites in human lung anaphylaxis: airway vs. parenchyma. *J. Appl. Physiol.* 53:589, 1982.
128. SRAER J, SIESS W, MOULONGUET-DOLERIS L, OUDINET JP, DRAY F, ARDAILLOU R: In vitro prostaglandin synthesis by various rat renal preparations. *Biochim. Biophys. Acta* 710:45, 1982.
129. UOTILA P, HILTUNEN A, MÄKILÄ K, MÄNNISTÖ J, TOIVONEN H, HARTIALA J: The metabolism of arachidonic acid in isolated hamster, rat and guinea pig lungs. *Prostaglandins Med.* 5:149, 1980.
130. ALABASTER VA: Metabolism of arachidonic acid and its endoperoxide (PGH₂) to myotropic products in guinea-pig and rabbit isolated lungs. *Br. J. Pharmacol.* 69:479, 1980.
131. NUGTEREN DH: Arachidonate lipoxygenase in blood platelets. *Biochim. Biophys. Acta* 380:299, 1975.
132. TAYLOR GW, MORRIS HR: Lipoxygenase pathways. *Br. Med. Bull.* 39:219, 1983.
133. GOETZL EJ, HILL HR, GORMAN RR: Unique aspects of the modulation of human neutrophil function by 12-L-hydroperoxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid. *Prostaglandins* 19:71, 1980.
134. GREENWALD JE, BIANCHINE JR, WONG LK: The production of the arachidonate metabolite HETE in vascular tissue. *Nature (London)* 281:588, 1979.
135. BERGEAT P, SAMUELSSON B: Metabolism of arachidonic acid in polymorphonuclear leukocytes. Structural analysis of novel hydroxylated compounds. *J. Biol. Chem.* 254:7865, 1979.
136. DAWSON W, BOOT JR, COCKERILL AF, MALLEN DNB, OSBORNE DJ: Release of novel prostaglandins and thromboxanes after immunological challenge of guinea pig lung. *Nature (London)* 262:699, 1976.
137. HANSEN HS: 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. A review. *Prostaglandins* 12:647, 1976.
138. Mc GUIRE JC, SUN FF: Metabolism of prostacyclin. Oxidation by rhesus monkey lung of 15-hydroxyl prostaglandin dehydrogenase. *Arch. Biochem. Biophys.* 189:92, 1978.

139. ROBINSON C, PEERS SH, WADDELL KA, BLAIR IA, HOULT JRS: Thromboxane B₂ uptake and metabolism in isolated perfused lung. Identification and comparison with prostaglandin F₂ alpha. *Biochim. Biophys. Acta* 712:315, 1982.
140. WATANABE K, SHIMIZU T, IGUCHI S, WAKATSUKA H, HAYASHI M, HAYAISHI O: An NADP-linked prostaglandin D dehydrogenase in swine brain. *J. Biol. Chem* 255:1779, 1980.
141. PATEL K, BAKHLE YS: Thromboxane B₂ (TxB₂) metabolism in rat isolated lung and its inhibition by drugs. *Prostaglandins, Leukotrienes Med.* 10:221, 1983.
142. WOLFE LS, COCEANI F: The role of prostaglandins in the central nervous system. *Ann. Rev. Physiol.* 41:669, 1979.
143. CRUTCHLEY DJ, PIPER PJ: Comparative bioassay of prostaglandin E₂ and its three pulmonary metabolites. *Br. J. Pharmacol.* 54:397, 1975.
144. BAKHLE YS, JANCAR S, WHITTLE BJR: Uptake and inactivation of prostaglandin E₂ methyl analogues in the rat pulmonary circulation. *Br. J. Pharmacol.* 62:275, 1978.
145. DUSTING GJ, MONCADA S, VANE JR: Recirculation of prostacyclin (PGI₂) in the dog. *Br. J. Pharmacol.* 64:315, 1978.
146. HORTON EW, JONES RL: Prostaglandins A₁, A₂, and 19-hydroxy-A₁: their actions on smooth muscle and their inactivation on passage through the pulmonary and hepatic portal vascular beds. *Br. J. Pharmacol.* 37:705, 1969.
147. ODY C, DIETERLE Y, WAND I, STALDER H, JUNOD AF: PGA₁ and PGF₂ alpha metabolism by pig pulmonary endothelium, smooth muscle, and fibroblasts. *J. Appl. Physiol.* 46:211, 1979.
148. KLEIN DC, RAISZ LG: Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* 86:1436, 1970.
149. RAISZ LG, KOOLEMANS-BEYNEN AR: Inhibition of bone collagen synthesis by PGE₂ in organ culture. *Prostaglandins* 8:377, 1974.
150. DIETRICH JW, GOODSON JM, RAISZ LG: Stimulation of bone resorption by various prostaglandins in organ culture. *Prostaglandins* 10:231, 1975.
151. SANTORO MG, JAFFE BM, SIMMONS DJ: Bone resorption in vitro and in vivo in PGE-treated mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 156:373, 1977.
152. TASHJIAN AH, TICE JE, SIDES K: Biological activities of prostaglandin analogues and metabolites on bone in organ culture. *Nature* 266:546, 1977.
153. RAISZ LG, DIETRICH JW, SIMMONS HA: Effect of prostaglandin endoperoxides and metabolites on bone resorption in vitro. *Nature* 267:532, 1977.

154. RAISZ LG, VANDERHOEK JY, SIMMONS HA, KREAM BE, NICOLAOU KC: Prostaglandin synthesis by fetal rat bone in vitro: evidence for a role of prostacyclin. *Prostaglandins* 17:905, 1979.
155. MONCADA S, KORBUT R, BUNTING S, VANE JR: Prostacyclin is a circulating hormone. *Nature* 273:767, 1978.
156. ALI NN, AUGER DW, BENNET A, EDWARDS DA, HARRIS M: Effect of prostacyclin and its breakdown product 6-oxo-PGF_{1α} on bone resorption in vitro. In *Prostacyclin* pp. 179-185, editada por JR Vane and S Bergstrom, Raven Press, New York, 1979.
157. BENNET A, EDWARDS D, ALI NN, AUGER D, HARRIS M: Prostacyclin potently resorbs bone in vitro. *Adv. Prostag. and Thrombox. Res.* 6:547, 1980.
158. MONCADA S: Prostacyclin and arterial wall biology. *Arteriosclerosis* 2:193, 1982.
159. HEERSCHKE JNM, JEZ DH: The effect of imidazole and imidazole-analogues on bone resorption in vitro: a suggested role for thromboxane A₂. *Prostaglandins* 21:401, 1981.
160. RAISZ LG, NUKI K, ALANDER CB, CRAIG RG: Interactions between bacterial endotoxin and other stimulators of bone resorption in organ culture. *J. Periodont. Res.* 16:1, 1981.
161. GOODSON JM, McCLATCHY K, REVELL C: Prostaglandin induced resorption of the adult rat calvarium. *J. Dent. Res.* 53:670, 1974.
162. KAFRAWY AH, MITCHELL DF: Effects of prostaglandin E₁ on the periodontium of rats. *J. Dent. Res.* 56:1132, 1977.
163. BARON R, NEFUSSI JR, DUFLOT-VIGNERY A, LASFARGUES JJ, COHEN F, PUZAS E: Failure of prostaglandins E to induce local bone resorption in vivo. *Proceedings Mechanisms of Localized Bone Loss.* (JR Horton, TM Tarpley, WF Davis, editores). Supplement to *Calcified Tissue Abstracts*.
164. ARENDORF TM: Prostaglandin E₂ and bone and root resorption in hamsters. *Tydskr. Tandheelkd. Vor. S. Afr.* 36:317, 1981.
165. TASHJIAN AH, VOELKEL EF, LEVINE L, GOLDHABER P: Evidence that the bone resorption-stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is prostaglandin E₂. A new model for the hypercalcemia of cancer. *J. Exp. Med.* 136:1329, 1972.
166. HARRIS M, JENKINS MV, BENNET A, WILLS MR: Prostaglandin production and bone resorption by dental cysts. *Nature* 245:213, 1973.

167. ROBINSON DR, TASHJIAN AH, LEVINE L: Prostaglandin-stimulated bone resorption by rheumatoid synovia. A possible mechanism for bone destruction in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* 56:1181, 1975.
168. FEINBLATT JD, TAI L, LEONE RG: Secretion of a bone resorbing factor by thyroid glands: evidence for a prostaglandin. *Endocrine Society 58th Annual Meeting*, p. 187, 1976.
169. VOELKEL EF, TASHJIAN AH, FRANKLIN R, WASSERMAN E, LEVINE L: Hypercalcemia and tumor prostaglandins: the VX₂ carcinoma model in the rabbit. *Metabolism* 24:973, 1975.
170. POWLES TJ, CLARK SA, EASTY DM, EASTY GD, MUNRO-NEVILLE A: The inhibition by aspirin and indomethacin of osteolytic tumor deposits and hypercalcemia in rats with Walker tumor, and its possible application to human breast cancer. *Br. J. Cancer* 28:316, 1973.
171. ROBERTSON RP, BAYLINK EJ, MARINI JJ, ADKISON HW: Elevated prostaglandins and suppressed parathyroid hormone associated with hypercalcemia and renal cell carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41:164, 1975.
172. BENNET A, CHARLIER EM, McDONALD AM, SIMPSON JS, STAMFORD JF: Bone destruction by breast tumors. *Prostaglandins* 11:461, 1976.
173. ROBERTSON RP: Prostaglandins and hypercalcemia of cancer. *Med Clin. North. Am.* 65:845, 1981.
174. GOODSON JM, BOWLES D: The effect of alfa-tocoferol on sulcus fluid flow in periodontal disease. *J. Dent. Res.* 52:217, 1972.
175. DEWHIRST FE, GOODSON JM: Prostaglandin synthetase inhibition by eugenol, guaiacol and other dental medicaments. *J. Dent. Res.* 53:104, 1974.
176. RASHEED A, LAEKEMAN G, TOTTE J, VLIETINCK AJ, HERMAN AG: Eugenol and prostaglandin biosynthesis. *N. Engl. J. Med.* 310:50, 1984.
177. FARNWELL WN, THOMPSON: Nutmeg for diarrhea of medullary carcinoma of the thyroid. *N. Engl. J. Med.* 289:108, 1973.
178. BARROWMAN JA, BENNETT A, HILLENBRAND P, ROLLES K, POLLOCK DJ, WRIGHT JT: Diarrhea in thyroid medullary carcinoma: role of prostaglandins and therapeutic effect of nutmeg. *Br. Med. J.* 3:11, 1975.
179. GOLDHABER P, RABADJIJA L: Aspirin inhibition of bone resorption in tissue culture. *J. Dent. Res.* 53:139, 1974.
180. GOODSON JM, OFFENBACHER S, DEWHIRST FE, BLOOMFIELD RB: Inhibition of fetal bone growth and augmentation of PGE₂ resorptive response by indomethacin. *En Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*. Vol. 7.

Editado por B Samuelsson, PW Ramwell, and R Paoletti. Raven Press, New York. pp 901-904, 1980.

181. EL ATTAR T, LIN H, TIRA D: Arachidonic acid metabolism in inflamed gingiva and its inhibition by anti-inflammatory drugs. *J. Periodontol.* 55:536, 1984.

182. WAITE I, SAXTON C, YOUNG A, WAGG B, CORBETT M: Status of subjects receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Periodont. Res.* 16:100, 1981.

183. FELDMAN RS, SZETO B, CHAUNCEY HH, GOLDHABER P: Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the reduction of human alveolar bone loss. *J. Clin. Periodont.* 10:131, 1983.

184. VOGEL R, COOPER S, SCHNEIDER L, GOTEINER D: The effects of topical steroidal and systemic non-steroidal anti-inflammatory drugs on experimental gingivitis in man. *J. Periodontol.* 55:247, 1984.

185. NYMAN S, SCHROEDER H, LINDHE J: Supression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. *J. Periodontol.* 50:450, 1979.

186. WEAKS-DYBVIG M, SANAVI F, ZANDER H, RIFKIN B: The effect of indomethacin on alveolar bone loss in experimental periodontitis. *J. Periodont. Res.* 17:90, 1982.

187. WILLIAMS RC, JEFFCOAT MK, WECHTER WJ, JOHNSON HG, KAPLAN ML, GOLDHABER P: Non-steroidal anti-inflammatory drug treatment of periodontitis in Beagles. *J. Periodont. Res.* 19:633, 1984.

188. WILLIAMS RC, JEFFCOAT MK, KAPLAN ML, GOLDHABER P: Flurbiprofen: a potent inhibitor of alveolar bone resorption in Beagles. *Science* 227:640, 1984.

189. JEFFCOAT MK, WILLIAMS RC, WECHTER WJ, JOHNSON HG, KAPLAN ML, GANDRUP JS, GOLDHABER P: Flurbiprofen treatment of periodontal disease in Beagles. *J. Periodont. Res.* 21:624, 1986.

190. VOGEL R, SCHNEIDER L, GOTEINER D: The effects of a topically-active non-steroidal anti-inflammatory drug on ligature-induced periodontal disease in the squirrel monkey. *J. Clin. Periodontol.* 13:139, 1986.

191. GOLDHABER P: Tissue culture studies of bone as a model system for periodontal research. *J. Dent. Res.* 50:278, 1971.

192. JACOBSEN N, GOLDHABER P: Bone resorption induced by epithelial and connective tissue from human gingiva in vitro. *J. Dent. Res.* 51:1682, 1972.

193. JACOBSEN N, GOLDHABER P: Bone resorption in vitro induced by products of human gingival cells in culture. *J. Periodont. Res* 8: 171, 1973.

194. GOLDHABER P, RABADJIJA L, BEYER WR, KORNHAUSER A: Bone resorption in tissue culture and its relevance to periodontal disease. *J. Amer. Dent. Assoc.* 87:1027, 1973.
195. KRYGIER G, GENCO RJ, MASHIMO PA, HAUSMANN E: Experimental gingivitis in *Macaca Speciosa* monkeys: Clinical, bacteriologic and histologic similarities to human gingivitis. *J. Periodontol.* 44:454, 1973.
196. GOMES BC, HAUSMANN E, WEINFELD N, DE LUCA C: Prostaglandins: Bone resorption stimulating factors released from monkey gingiva. *Calcif. Tiss. Res.* 19:285, 1976.
197. GOODSON JM, DEWHIRST FG, BRUNETTI A: Prostaglandin E₂ levels and human periodontal disease. *Prostaglandins* 6:81, 1974.
198. EL ATTAR TMA, LIN HS: Prostaglandin E₂ in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. *Prostaglandins* 11:331, 1976.
199. EL ATTAR TMA, LIN HS: Prostaglandins and cyclic AMP in human gingiva with periodontal disease. *Mechanisms of localized bone loss*. Ed. Horton JE y cols., p 436. Information Retrieval Inc, Washington, DC, 1977.
200. EL ATTAR TMA, LIN HS: Prostaglandins in gingiva of patients with periodontal disease. *J. Periodontol.* 52:16, 1981.
201. RIFKIN BR, TAI HH: Elevated thromboxane B₂ levels in periodontal disease. *J. Periodon. Res.* 16:194, 1981.
202. DEWHIRST FE, MOSS DE, OFFENBACHER S, GOODSON JM: Levels of prostaglandin E₂, thromboxane and prostacyclin in periodontal tissues. *J. Periodont.* 18:156, 1983.
203. OHM K, ALBERS K, LISBOA BP: Measurement of eight prostaglandins in human gingiva and periodontal disease using high pressure liquid chromatography and radioimmunoassay. *J. Periodont. Res.* 19:501, 1984.
204. OFFENBACHER S, FARR DH, GOODSON JM: Measurement of prostaglandin E in crevicular fluid. *J. Clin. Periodont.* 8:359, 1981.
205. OFFENBACHER S, ODLE BM, GRAY RC, VAN DYKE TE: Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients. *J. Periodont. Res.* 19:1, 1984.
206. OFFENBACHER S, ODLE BM, VAN DYKE TE: The use of crevicular fluid prostaglandin E₂ levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J. Periodont. Res.* 21: 101, 1986.
207. WONG PYK, ROSS JR, STICHT FD: Metabolism of arachidonic acid in inflamed human gingivae. I: Formation of 6-keto-Prostaglandin F_{1α}. *J. Dent. Res.* 59:670, 1980.

208. HIRATA H: A role of prostaglandins in pathogenesis of periodontal disease. *Hiroshima Daigaku Shigaku Zasshi* 12:252,1980.
209. EL ATTAR TMA, LIN HS: Biosynthesis of prostaglandin E₂ and F₂α in gingiva of patients with chronic periodontitis. *J. Dent. Res.* 60:748,1981.
210. SIDHAGEN B, HAMBERG M, FREDHOLM BB: Formation of 12L-hydroxieicosatetraenoic acid (12-HETE) by gingival tissue. *J. Dent. Res.* 61:761, 1982.
211. EL ATTAR TMA, LIN HS: Relative conversion of arachidonic acid through lipoxygenase and cyclooxygenase pathways by homogenates of disease periodontal tissues. *J Oral Path.* 12:7, 1983.
212. EL ATTAR TMA, LIN HS, KILLOY WJ, VANDERHOEK JY, GOODSON JM. Hydroxi fatty acids and prostaglandin formation in diseased human periodontal pocket tissue. *J. Periodont.* 21: 169, 1986.
213. HAYWARD M, FIEDLER-NAGY CH: Meeting report. Mechanisms of bone loss: rheumatoid arthritis, periodontal disease and osteoporosis. *Agents and Actions* 22:251, 1987.
214. HORTON JE, RAISZ LG, SIMMONS HA, OPPENHEIMER JJ, MERGENHAGEN SE: Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leucocytes. *Science* 177:793,1972.
215. MUNDY GR, RAISZ LG, COOPER RA, SCHECHTER GP, SALMON SE: Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *New Engl. J. Med.* 291:1041, 1974.
216. HOLTROP ME, RAISZ LG, KING GJ: The response of osteoclasts to prostaglandin and osteoclast activating factor as measured by ultrastructural morphometry. *Mechanisms of localized bone loss.* Ed. Horton JE, Tarpley TM, Davis WF. Washington DC, 1977.
217. WHAL LM, WHAL SM, MERGENHAGEN SE, MARTIN GR: Collagenase production by limphokine-activated macrophages. *Science* 187:261, 1974.
218. KURLAND JI, BOCKMAN R: Prostaglandin E production by human blood monocytes and mouse peritoneal macrophages. *J. Exp. Med.* 147:952, 1978.
219. YONEDA T, MUNDY GR: Prostaglandins are necessary for osteoclast-activating factor production by activated peripheral blood leukocytes. *J. Exp. Med.* 149:279, 1979.
220. YONEDA T, MUNDY GR: Monocytes regulate osteoclast-activating factor production by releasing prostaglandins. *J. Exp. Med.* 150:338, 1979.

221. GALASKO CSB, BENNETT A: Relationship of bone destruction in skeletal metastases to osteoclast activation and prostaglandins. *Nature (London)* 263:508, 1976.
222. HOUGH A, SEYBERTH H, OATES J, HARTMANN W: Changes in bone and bone marrow of rabbits bearing the VX₂ carcinoma, a comparison of local and distant effects. *Am. J. Path.* 87:537, 1977.
223. SCHELLING SH, WOLFE HJ, TASHJIAN AH: Role of the osteoclast in prostaglandin E₂-stimulated bone resorption. *Lab. Invest.* 42:290, 1980.
224. DIETRICH JW, RAISZ LG: Prostaglandins in calcium and bone metabolism. *Clin. Orthop.* 111:228, 1975.
225. ALI NN, CHAMBERS TJ: The effect of prostaglandin I₂, and 6 carba PGI₂ on the motility of isolated osteoclasts. *Prostaglandins* 25:603, 1983.
226. DOWSETT M, EASTMAN AR, EASTY DM, EASTY GC, POWLES TJ, MUNRO-NEVILLE A: Prostaglandin medication of collagenase-induced bone resorption. *Nature* 263:72, 1976.
227. SAKAMOTO SM, SAKAMOTO M, GOLDHABER P, GLIMCHER M: Collagenase and bone resorption: isolation of collagenase from culture medium containing serum after stimulation of bone resorption by addition of parathyroid hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 63:172, 1975.
228. WAHL LM, OLSEN CE, SANDBERG AL, MERGENHAGEN SE: Prostaglandin regulation of macrophage collagenase production. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 74:4955, 1977.
229. RAMFJORD SP: The periodontal disease index (PDI). *J. Periodontol.* 38:602, 1967.
230. CARRANZA FA Jr: Glickman's Clinical Periodontology. 5th Edition. The epidemiology of gingival and periodontal disease. W.B. Saunders Co., Philadelphia. p322, 1979.
231. CLARK G: Staining procedures. 4th Edition. Williams and Wilkins, Baltimore, p34-38, 1981.
232. LOWRY OH, ROSEBROUGH NJ, FARR AL, RANDALL RJ: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193:265, 1951.
233. HARTREE EF: Determination of protein. A modification of the Lowry method that gives a linear photometric response. *Analytical Biochemistry* 48:422, 1972.
234. ZAR JH: Biostatistical Analysis. Prentice Hall, Inc., Englewood Cliffs, NJ. 1974
235. STATVIEWTM 512+. Brain Power, Inc., 24009 Ventura Blvd., Suite 250, Calabasas, CA 91302, USA. Abacus Concepts, Inc. 1986.

236. MUROTA SI, MORITA I: Effect of prostaglandin I₂ and related compounds on vascular permeability response in granuloma tissues. *Prostaglandins* 15: 297, 1978.
237. HUMES JL, BONNEY RJ, PELUS L, DALHLGREN ME, SADOWSKI SJ, KVEHL FA Jr, DAVIES P: Macrophages synthesise and release prostaglandins in response to inflammatory stimuli. *Nature* 269:149, 1977.
238. WEKSLER BB, KNAPP JM, JAFFE EA: Prostacyclin (PGI₂) synthesized by cultured endothelial cells modulates polymorphonuclear leukocyte function. *Blood* 50 Suppl 1:287, 1977.
239. BOOT JR, DAWSON W, KITCHEN EA: The chemotactic activity of thromboxane B₂: A possible role in inflammation. *J. Physiol.* 257:470, 1976.
240. HIGGS GA, BUNTING S, MONCADA S, VANE JR: Polymorphonuclear leukocytes produce thromboxane A₂-like activity during phagocytosis. *Prostaglandins* 12:749, 1976.
241. MUROTA SI, KAWAMURA M, MORITA I: Transformation of arachidonoc acid into thromboxane B₂ by the homogenates of activated macrophages. *Biochim. Biophys. Acta* 528:507, 1978.
242. JONSSON HT Jr, POWERS RE: Endogenous prostaglandin As (PGAs): Fact or artifact in biological systems. *Prog. Lipid Res.* 20:787, 1982.
243. LERNER VH, RANSJÖ M, LJUNGGREN O: Prostaglandin E₂ causes a transient inhibition of mineral mobilization, matrix degradation, and lysosomal enzyme release from mouse calvarial bones in vitro. *Calcif. Tissue Int.* 40:323, 1987.
244. CHAMBERS TJ, ALI NN: Inhibition of osteoclastic motility of prostaglandins I₂, E₁, E₂, and 6-oxo-E₁. *J. Pathol* 139:383, 1983.
245. GEMSA D, STEGGEMANN L, MENZEL J, TILL G: Release of cyclic AMP from macrophages by stimulation with prostaglandins. *J. Immunol.* 114:1422, 1975.
246. GOODWIN JS, CEUPPENS J: Regulation of the immune response by prostaglandins. *J. Clin. Immunol.* 3:295, 1983.
247. PAGE RC, CLAGETT JA, ENGEL LD, WILDE G, SIMS T: Effects of prostaglandin on the antigen and mitogen driven responses of peripheral blood lymphocytes from patients with adult and juvenile periodontitis. *Clin. Immunol. Immunopatjh.* 11:77, 1978.
248. MONCADA S, VANE JR: Pharmacology and endogenous role of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin. *Pharmacol. Rev.* 30:293, 1978.

249. CLAEYS M, COENE MC, HERMAN AG, VAN DER PLANKEN M, JOUVENAZ GH, NUGTEREN DH: 15-hydroxy-5,8,11,13-eicosatetraenoic acid (15-HETE) formation by rabbit peritoneal tissue. *Agents Actions* 11:589, 1981.
250. PIPER P, VANE J: The release of prostaglandins from lung and other tissues. *Ann NY Acad Sci* 180:363, 1971.
251. GRANSTRÖM E, SAMUELSSON B: Quantitative measurement of prostaglandins and thromboxanes: general considerations. *Adv. Prostaglandin , Thromboxane and Leukotriene Res.* 5:1, 1978.
252. FLOWER RJ, BLACKWELL GJ: The importance of phospholipase-A₂ in prostaglandin biosynthesis. *Biochem. Pharmacol.* 25:285, 1976.
253. HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS, GOODSON JM: Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *J. Clin. Periodontol.* 10:257, 1983.
254. GOETZL EJ, WELLER PF, SUN FF: The regulation of human eosinophil function by endogenous mono-hydroxy-eicosatetraenoic acids (HETEs). *J. Immunol* 124:926,1980.
255. GOETZL EJ, GOLDMAN DW, NACCACHE PH, SHA'AFI RI, PICKETT WC: Mediation of leukocyte components of inflammatory reactions by lipoxygenase products of arachidonic acid. In: *Leukotrienes and other lipoxygenase products*. Ed. Samuelsson B, Paoletti R. Raven Press, New York, p273, 1982.

(043) 88
MEN