

# Tratamiento coadyuvante con antiinflamatorios en la enfermedad periodontal crónica

C. MENDIETA FITER \*

J.M. CONDE VIDAL \*\*

Mendieta Fiter, C.; Conde Vidal, J. M. Tratamiento coadyuvante con antiinflamatorios en la enfermedad periodontal crónica. Avances en periodoncia 1989, 1:79-86.

## RESUMEN

Diferentes estudios prospectivos indican que la administración prolongada de fármacos antiinflamatorios no-esteroides reduce la tasa de progresión de la destrucción ósea alveolar en animales con periodontitis inducida experimentalmente debido a la inhibición de enzimas de la cascada del ácido araquidónico. El uso clínico prolongado de estos antiinflamatorios como tratamiento coadyuvante en la enfermedad periodontal crónica necesita la confirmación de estos resultados experimentales en estudios prospectivos de larga duración en humanos, realizados por grupos independientes con controles adecuados no-tratados, y el estudio de efectos secundarios derivados de la inhibición de la prostaglandin-sintetasa.

## PALABRAS CLAVE

Antiinflamatorios. Enfermedad periodontal. Acido araquidónico. Prostaglandinas.

Aceptado para publicación: abril 1989.

## INTRODUCCION

La periodontitis crónica es una enfermedad inflamatoria de etiología bacteriana caracterizada clínicamente por pérdida de la inserción de tejido conectivo al cemento de la raíz y destrucción del hueso alveolar (1). Estudios longitudinales en animales han confirmado la importancia de la acumulación supragingival de placa bacteriana en el desarrollo de gingivitis (2) y como prerrequisito para la aparición de placa subgingival (3) y consecuentemente de periodontitis crónica (4) (5). Sin embargo, aunque la periodontitis siempre está precedida por gingivitis, no todos los casos con gingivitis evolucionan hacia periodontitis. Se desconocen los factores responsables de la conversión de gingivitis en periodontitis, habiéndose sugerido que repetidos desequilibrios (propiciados por cambios en factores ambientales locales) en la rela-

ción normal entre parásito y huésped, en favor del primero, pueden conducir a una exacerbación de la reacción inflamatoria capaz de causar pérdida de inserción (periodontitis) (6) (7).

El control de la enfermedad periodontal está dirigido a prevenir la aparición de placa subgingival mediante la eliminación mecánica (cepillo dental, hilo de seda, cepillos interproximales) o química (colutorios bucales antimicrobianos) de la placa supragingival. Cuando la placa bacteriana se extiende a zonas subgingivales, el objetivo terapéutico es la eliminación de patógenos subgingivales mediante raspaje subgingival y alisado radicular, complementado en algunos casos con antibióticos en forma local (fibras de tetraciclina) o sistémica. Sin embargo, también es posible la modificación farmacológica de la respuesta del huésped con el objetivo de minimizar los

\* Assistant Professor of Periodontics Columbia University, School of Dental and Oral Surgery, Nueva York, USA.

\*\* Catedrático Universidad de Barcelona. Facultad de Odontología.

efectos de la reacción inflamatoria, en especial aquellos que resultan en pérdida de inserción y destrucción de hueso alveolar.

La pérdida anormal de hueso que se observa en algunas enfermedades parece ser debida a un desequilibrio entre la reabsorción y la formación ósea. 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. La pérdida patológica de hueso alveolar que se produce en la enfermedad periodontal crónica se observa en la proximidad del infiltrado inflamatorio (8) y probablemente depende de la presencia de factores secretados localmente. Entre estos factores se han citado a diferentes metabolitos del ácido araquidónico.

El ácido araquidónico es un ácido graso almacenado en los fosfolípidos de la membrana celular cuya liberación es catalizada por el enzima fosfolipasa  $A_2$ . Tras la liberación del ácido araquidónico, que puede ser debida a diversos estímulos, oxigenasas específicas convierten el ácido libre en productos de la vía prostaglandin-sintetasa y de la lipoxigenasa (fig. 1). La  $PGI_2$  (prostaciclina),  $PGF_2$ ,  $PGD_2$ ,  $PGE_2$ , y  $TxA_2$  (tromboxano  $A_2$ ) son productos formados por la prostaglandin-sintetasa, y los HETE (ácidos hidroxieicosatetraenoicos) y los leucotrienos son producidos por la vía de la lipoxigenasa en los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, monocitos y otras células presentes en el infiltrado inflamatorio (9).

Los metabolitos de la vía prostaglandin-sintetasa tienen diferentes efectos biológicos de importancia en la enfermedad periodontal. La prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) regula directamente la producción por los linfocitos activados del factor activador del osteoclasto (OAF) (10) (11), induce un incremento en el tamaño (12) (13) y el número (13) (14) de los osteoclastos potenciando su actividad y capacidad osteoclásticas, y estimula y acelera la secreción de enzimas lisosomales y colagenasa por los macrófagos (15) (16). La prostaciclina ( $PGI_2$ ), cuyo metabolito estable es la 6-keto- $PGF_1$ , estimula directamente la reabsorción ósea (17), potencia la permeabilidad vascular inducida por otros mediadores de la inflamación (18) e inhibe el quimiotactismo de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos humanos, sin inhibir su fagocitosis (19). El tromboxano  $A_2$  es un potente agregador plaquetar (20) y su metabolito estable, el tromboxano  $B_2$ , es quimiotáctico para los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (21). El metabolito de la vía lipoxigenasa 12-HETE es un potente quimiotáctico para los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (22), al igual que los leucotrienos que además in-

crementan la permeabilidad capilar y la secreción de histamina por las células cebadas (23).

Se han medido mediante radioinmunoensayo los niveles endógenos basales de  $PGE_2$  (24) (25),  $PGF_2$ , (25) (26), Tromboxano  $B_2$  (25) (27) (28), y 6-keto- $PGF_1$  (25) (27), habiéndose señalado niveles elevados en tejido gingival inflamado. Se ha demostrado la capacidad de este tejido inflamado de sintetizar prostaciclina (29) (30),  $PGE_2$  y  $PGF_2$ , (30) (31). En un estudio reciente hemos demostrado una biosíntesis significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) de  $PGE_2$ , tromboxano  $B_2$ , prostaciclina,  $PGD_2$  y 12-HETE en tejido de pacientes con periodontitis crónica con respecto a un grupo de pacientes normales (30) (32).

Teniendo en cuenta los niveles elevados y la mayor biosíntesis de estos metabolitos del ácido araquidónico en pacientes con periodontitis crónica, se ha sugerido la posibilidad de modificar sus efectos nocivos sobre los tejidos periodontales con agentes farmacológicos que impiden su síntesis. Esta es una revisión de estudios experimentales y clínicos realizados con el objetivo de analizar el efecto de estos fármacos en la progresión de la enfermedad periodontal crónica.

## ESTUDIOS CON PRODUCTOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

### a) Corticosteroides

Los corticosteroides son fármacos antiinflamatorios esteroideos que bloquean las dos vías metabólicas del ácido araquidónico, prostaglandin-sintetasa y lipoxigenasa, al inducir la síntesis de una proteína (macrocortin) que inhibe la enzima fosfolipasa  $A_2$  (fig. 1). Los corticosteroides impiden, por tanto, la liberación del ácido araquidónico almacenado en los fosfolípidos de la membrana celular (33).

Los glucocorticoides bloquean los efectos de algunas linfocinas (por ejemplo el factor inhibidor de la migración de los macrófagos) sobre las células efectoras, inhibiendo su acumulación en el foco inflamatorio (34). Los corticosteroides inhiben la quimiotaxis y la capacidad fagocítica de los polimorfonucleares neutrófilos (35) (36), e inhiben la proliferación de linfocitos T al bloquear la liberación de Interleuquina 1 por los macrófagos (37), con lo cual disminuye la capacidad de respuesta inmunológica del huésped. Por tanto, el uso de corticosteroides está contraindicado como tratamiento a largo plazo de la enfermedad periodontal crónica.

Se ha estudiado el estado del periodonto en humanos que han sido tratados durante largo tiempo con corticosteroides. Aunque algunos estudios han señalado una reducción en la inflamación gingival en estos pacientes (38) (39), otros no han indicado cambios con respecto a población control (40) (41). En un estudio reciente en pacientes con esclerosis múltiple tratados con prednisona

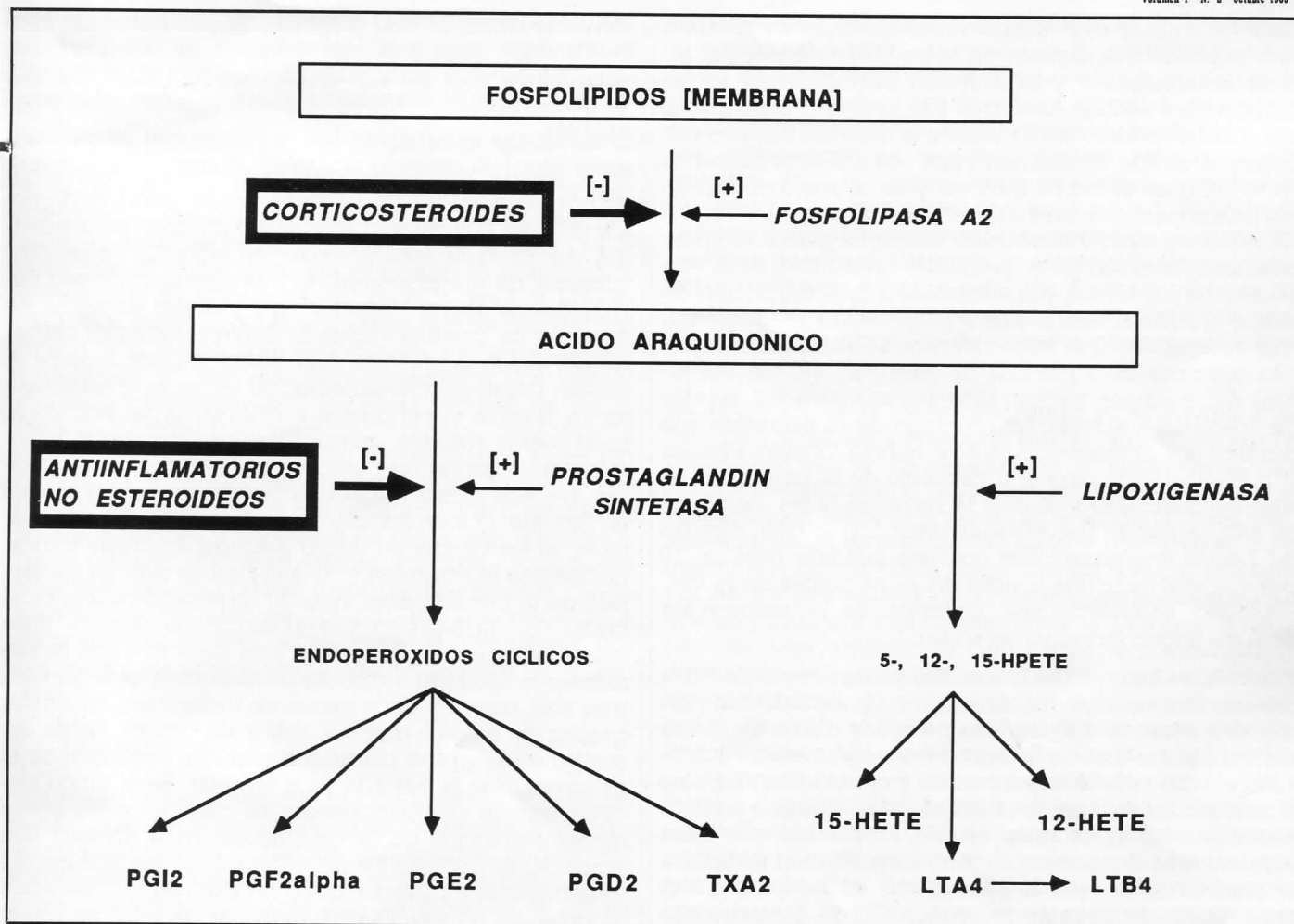


Fig. 1. Mecanismo de acción de los corticosteroides y antiinflamatorios no esteroideos en la vía metabólica del ácido araquidónico.

entre uno y cuatro años no se ha demostrado diferencia, en los parámetros de enfermedad periodontal, con respecto a un grupo de pacientes control (42). Sin embargo, Vogel y cols. (43) han señalado, en un grupo de pacientes que usaron durante veintidós días un esteroide en forma tópica, una menor inflamación gingival; demostrada clínica e histológicamente, que en el grupo placebo.

b) *Fármacos antiinflamatorios no-esteroides*

Los fármacos antiinflamatorios no-esteroides, cuyo mejor representante es el ácido acetilsalicílico (aspirina), son ácidos orgánicos que inhiben específicamente el enzima prostaglandin-sintetasa (fig. 1), bloqueando la formación de endoperóxidos cíclicos, prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina (44). De esta forma, se produce una reducción en la vasodilatación, edema, colagenolisis y actividad osteoclástica. Por otra parte, y a diferencia de los derivados esteroideos, no inhiben la quimiotaxis y fagocitosis de los polimorfonucleares neutrófilos y no dismi-

nuyen 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.

*Estudios in vitro.* Goldhaber y Rabadjija (45), usando una dosis de aspirina alta (200 mg/ml), demostraron una reducción significativa en la reabsorción ósea en cultivo de tejido. Por otra parte se ha descrito una disminución del crecimiento óseo en fetos de ratas tratadas con indometacina (46). No todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos se comportan de la misma forma en su capacidad de inhibir la inflamación en el periodonto; la indometacina, ibuprofen, piroxicam, flurbiprofen y zomepirac inhiben la síntesis de prostaglandinas *in vitro*, mientras que el anprofen y el tolmetin sódico no tienen ningún efecto (47). Por ello, es importante averiguar mediante estudios *in vivo* cuál de los derivados antiinflamatorios no-esteroides es eficaz en el tratamiento de la enfermedad periodontal.



*Estudios en humanos.* Estudios retrospectivos en humanos han señalado que algunos de estos fármacos pueden inhibir la inflamación y destrucción periodontales. En un estudio en veintidós pacientes con artritis y espondilitis, que habían tomado indometacina y aspirina durante por lo menos un año, se demostró una reducción significativa ( $p < 0,05$ ) en el índice gingival y en la profundidad de las bolsas periodontales con respecto a un grupo control de la misma edad y con similar índice de placa, sugiriéndose que estos fármacos producían un cambio, en la respuesta de los tejidos periodontales a la acumulación de placa, al reducir los niveles endógenos de prostaglandinas; sin embargo, no hubo diferencias entre ambos grupos con respecto a pérdida de inserción (48). Se han estudiado mediante radiografías periapicales los niveles de cresta ósea alveolar en un grupo de 75 pacientes que durante por lo menos cinco años habían tomado aspirina y/o indometacina para el tratamiento de la artritis (49). El exámen cuantitativo, usando la regla de Schei, demostró en este grupo de pacientes un menor ( $p < 0,05$ ) número de puntos interproximales con una pérdida ósea  $\geq 10$  por 100 que un grupo control de 75 pacientes de la misma edad, sugiriendo una inhibición de la reabsorción ósea de origen farmacológico (49).

También se han realizado estudios prospectivos de corta duración en humanos. La administración de Sulindac (150 mg, dos veces al día) durante veintidós días a un grupo de estudiantes de odontología no demostró ninguna diferencia entre grupos experimental y control con respecto a cantidad de flujo gingival, índice de sangrado o análisis histológico de tejido gingival (50). 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 a la acumulación de placa bacteriana. El efecto del naproxen (500 mg/2 veces diarias durante treinta días) se ha estudiado prospectivamente como tratamiento único y como coadyuvante en pacientes que recibieron tratamiento local (51). El tratamiento aceleró la desaparición de la inflamación gingival en este último grupo, sin que tuviera ningún efecto sobre los valores del índice gingival en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento mecánico local (51).

*Estudios en animales.* Los efectos de la indometacina sobre la inflamación gingival y la reabsorción ósea alveolar han sido estudiados usando el modelo de periodontitis inducida experimentalmente mediante ligadura de algodón. El tratamiento durante veintiocho días con indometacina (1 mg/Kg dos veces al día) indujo una reducción de la reabsorción ósea alveolar en tres perros Beagle (52). Sin embargo, aunque se retrasó la aparición de inflamación gingival con respecto al grupo control, no hubo cambios histológicos en la severidad de la misma al término del estudio (52). En otro estudio no se demostraron diferencias significativas en la reabsorción ósea alveolar, entre grupos experimental y control, probablemente debido a que la administración sistémica de indometacina durante siete días fue insuficiente para producir efectos detectables (53). Utilizando el mono como mo-

delo experimental otro grupo señaló una reducción en la reabsorción ósea tras dos semanas de administración subcutánea de 5 mg/Kg de indometacina diarios sin que se observaran cambios en el grado de inflamación gingival (54).

En el estudio prospectivo más completo y largo realizado por Williams y cols. (55) (56) administraron flurbiprofen (0,02 mg/Kg diarios) a un grupo de cinco perros Beagle con pérdida ósea alveolar, no inducida experimentalmente, de grado moderado y avanzado. Otros seis perros Beagle fueron tratados con placebo en forma de cápsulas de gelatina vacías. El flurbiprofen es un derivado del ácido propiónico que inhibe específicamente el enzima prostaglandin-sintetasa. 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 tres 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 doce meses al grupo experimental y se demostró una reducción en la cantidad media de pérdida ósea alveolar a los tres, seis, nueve y doce meses de tratamiento, en los dos grupos de dientes tratados con y sin cirugía. No se demostró en el grupo placebo sin cirugía reducción en la progresión de la pérdida ósea alveolar. En el grupo placebo tratado quirúrgicamente se observó a los nueve meses reducción en la destrucción ósea alveolar con respecto al pretratamiento. 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 seis primeros meses (57).

Este mismo grupo ha estudiado el efecto de la indometacina y el flurbiprofen sobre los niveles de los metabolitos del ácido araquidónico en líquido crevicular, y la pérdida de hueso alveolar. En los seis meses previos al inicio del tratamiento se cuantificó radiográficamente la progresión de la destrucción ósea y se midieron, mediante radioinmunoensayo, los niveles creviculares de  $PGE_2$ ,  $PGF_2$ ,  $TxB_2$  y 6-keto- $PGF_1$ .

Cinco perros Beagle fueron tratados con indometacina (1 mg/Kg/día), cinco con flurbiprofen (0,02 mg/Kg/día) y seis controles con cápsulas de gelatina vacías. La duración del tratamiento fue de seis meses. Tanto la indometacina como el flurbiprofen disminuyeron significativamente ( $p < 0,05$ ) los niveles de  $PGE_2$ ,  $PGF_2$ , y  $TxB_2$ , con respecto al grupo control, sin que se demostraran diferencias en los niveles de 6-keto- $PGF_1$ . El flurbiprofen redujo significativamente la progresión de la destrucción ósea alveolar con respecto al grupo control, sin que se observara este efecto en el grupo tratado con indometacina (58). Posteriormente, usando este mismo modelo experimental, han demostrado la inhibición de la destruc-

ción ósea alveolar con ibuprofen (4 mg/kg/día) en cápsulas de liberación prolongada (59) y con naproxen (2 mg/kg/día durante el primer mes seguidos de 0,2 mg/kg/día en los seis meses restantes) (60).

También se han ensayado los preparados aplicados en forma tópica sobre la superficie gingival. Así, por ejemplo, se ha estudiado 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 (61). Tras la aplicación tópica sobre la encía dos veces diarias durante catorce 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 (61). Preparaciones tópicas de ebselen al 1 por 100 o ácido rosmarínico al 5 por 100 utilizadas en el modelo de gingivitis experimental a monos durante veintiún días han señalado una disminución del índice gingival y del índice de placa, con respecto a control placebo (62). Flurbiprofen aplicado tópicamente en el margen gingival ha inducido disminución de la reabsorción ósea alveolar (71 por 100 con respecto a pretratamiento) en seis perros tratados diariamente durante siete meses con 0,3 mg. (1 ml de gel) (63).

### c) Otros fármacos

La administración diaria 800 mg de vitamina E (antioxidante que inhibe la síntesis de prostaglandinas) a un grupo de pacientes (N = 14) con enfermedad periodontal durante veintiún días induce una reducción en el flujo de líquido crevicular, mientras que no modifica el de un grupo placebo (N = 12) (64). Otro estudio señala que el eugenol, creosol, capsicina, timol y guaiacol inhiben la síntesis de prostaglandinas, siendo el eugenol el más potente de todos ellos ya que la bloquea completamente (65). Estos productos, usados en endodoncia para preparación de canales, en el tratamiento de la alveolitis y en apósitos quirúrgicos periodontales, ejercen su efecto mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Otros autores han confirmado este efecto inhibitorio en un estudio con aceite de nuez moscada (rico en eugenol y derivados), señalando que el eugenol es el agente más potente que además tiene un efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetar y la síntesis de tromboxano B<sub>2</sub> (66). 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 (67) (68).

## DISCUSION Y RECOMENDACIONES

Diferentes estudios prospectivos indican que la administración prolongada de fármacos antiinflamatorios no-esteroides reduce la tasa de progresión de la destrucción ósea alveolar en animales con periodontitis inducida

experimentalmente debido a la inhibición de enzimas de la cascada del ácido araquidónico. El uso clínico prolongado de estos antiinflamatorios necesita la confirmación de estos resultados experimentales en estudios prospectivos de larga duración en humanos, realizados por grupos independientes y con controles adecuados no-tratados. Williams y cols. están realizando actualmente un estudio de pacientes con enfermedad periodontal crónica que han sido tratados durante tres años con dosis bajas de antiinflamatorios no-esteroides. Otros grupos están realizando estudios similares. Por otra parte, la administración sistémica prolongada de estos antiinflamatorios merece la discusión de aspectos potencialmente ya-trogénicos.

La inhibición de la vía prostaglandin-sintetasa con hipoproducción de sus metabolitos puede resultar en una hiperproducción de metabolitos de la lipoxigenasa, con efectos beneficiosos o perjudiciales dependiendo de la respuesta de los tejidos y células a un perfil metabólico alterado. En el estudio de Williams y cols. (58) el tratamiento con indometacina disminuyó los niveles creviculares de los metabolitos de la prostaglandin-sintetasa sin que se produjera una detención en la progresión de la pérdida ósea alveolar, lo cual apoya la posibilidad de desviación en la conversión del ácido araquidónico con hiperproducción de metabolitos de la lipoxigenasa capaces de destruir tejidos periodontales. Independientemente de la capacidad de estos metabolitos de la lipoxigenasa de incrementar *per se* los efectos de la reacción inflamatoria (22) (23), también existe la posibilidad de combinaciones, con metabolitos de las prostaglandin-sintetasa, con efectos sinérgicos proinflamatorios. Se ha descrito que la presencia de prostaglandinas vasodilatadoras, como la PGE<sub>2</sub> y PGD<sub>2</sub>, potencia la reacción inflamatoria iniciada por la inyección subcutánea del metabolito de la lipoxigenasa LTB<sub>4</sub> (leucotrieno B<sub>4</sub>) en la piel de conejos, monos y humanos (23). En humanos, la PGD<sub>2</sub> provoca un enrojecimiento transitorio, mientras que la inyección de LTB<sub>4</sub> junto con la PGD<sub>2</sub> provoca un enrojecimiento que desaparece dejando una lesión indurada rica en leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (23). Asimismo, se ha descrito un incremento en la liberación de mediadores de la anafilaxia en pacientes tratados con inhibidores de la prostaglandin-sintetasa tales como indometacina y aspirina (69).

Se ha descrito que la prostaglandina E, producida por macrófagos y monocitos, tiene un efecto inhibitorio de la respuesta inmunológica celular actuando como retroinhibidor (inhibición «feedback») (70), 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. Esta retroinhibición es debida a la capacidad de la PGE<sub>2</sub> de activar los linfocitos T-supresores (71). Page y cols. (72) han señalado que los linfocitos de pacientes con periodontitis juvenil son menos sensibles a la inhibición con PGE<sub>2</sub> (10<sup>-5</sup> 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 PGE<sub>2</sub> sería responsable de la excepcional reactividad immuno-

lógica que se observa en pacientes con periodontitis juvenil. La implicación clínica es la siguiente: la inhibición de la biosíntesis de PGE<sub>2</sub> mediante antiinflamatorios no-esteroides puede resultar en una exacerbación de la inmunidad celular, capaz de iniciar o perpetuar los efectos nocivos de la reacción inflamatoria crónica. Se ha sugerido la posibilidad de que la progresión de la destrucción ósea, en pacientes con artritis reumatoide, sea debida a episodios destructivos inducidos por el tratamiento con antiinflamatorios no-esteroides (73).

Como resultado de la alteración de la resistencia normal de la mucosa gástrica a los ácidos gástricos los fármacos antiinflamatorios no-esteroides ingeridos en forma oral causan irritación gastrointestinal que puede resultar en úlcera péptica y hemorragia (69). En la administración parenteral se produce inhibición de la vasodilatación de la mucosa gástrica, al inhibirse la producción de prostaciclina y PGE<sub>2</sub>, con aparición de pequeñas zonas de isquemia local más susceptibles al ataque por los ácidos gástricos (69).

El uso de estos fármacos en forma tópica puede ser una buena alternativa ya que se pueden reducir los efectos sistémicos. Otra posibilidad, actualmente en estudio, es la de la aplicación local usando un sistema de liberación lenta y prolongada similar al sugerido por Goodson y cols. (74) para el tratamiento de bolsas periodontales con tetraciclinas. Este sistema de aplicación local mediante fibras de etilenacetato de vinilo ofrece la ventaja de concentraciones locales elevadas con dosis bajas y mínima sobrecarga sistémica.

Con respecto al uso de corticosteroides ya se han mencionado los mecanismos por los cuales reducen la capacidad de respuesta inmunológica a la infección (35) (37). Los corticosteroides están contraindicados como tratamiento a largo plazo de la enfermedad periodontal crónica.

En conclusión, estudios en animales indican que la administración prolongada de antiinflamatorios no-esteroides, como tratamiento coadyuvante, reduce la progresión de la destrucción alveolar en la enfermedad periodontal crónica. Sin embargo, para su uso clínico prolongado se necesita 1) la confirmación de estos resultados experimentales en estudios prospectivos de larga duración en humanos realizados por grupos independientes y con controles adecuados, y 2) el estudio de efectos secundarios derivados de la inhibición de los metabolitos de la prostaglandin-sintetasa.

## ABSTRACT

Experimental studies have shown the ability of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to reduce the rate of progression of alveolar bone destruction in animals with experimental periodontitis as a result of inhibition of biosynthesis of prostaglandin-synthetase metabolites. However, the long-term use of anti-inflammatory drugs in the treatment in periodontal disease requires confirmation of

experimental results in long-term prospective and independent trials in humans, and elucidation and control of possible side effects due to the inhibition of prostaglandin-synthetase.

## KEY WORDS

Anti-inflammatory drugs. Periodontal disease. Arachidonic acid. Prostaglandins.

**Dirección para correspondencia:** Dr. Carlos Mendieta  
Columbia University  
School of Dental & Oral Surgery  
630 West 168th Street  
New York, NY 10032.

## BIBLIOGRAFIA

1. PRICHARD, J. F.; KRAMER, G.; STAHL, S.; STALLARD, R.; SWENSON, H.: Glossary of terms. *J. Periodontol.* 48 Supplement:1, 1977.
2. LÖE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S. B.: Experimental gingivitis in man. *J. Periodontol.* 36:177, 1965.
3. LINDHE, J.; HAMP, S. E.; LÖE, H.: Experimental periodontitis in the beagle dog. *J. Periodont. Res.* 8:1, 1973.
4. SCHROEDER, H. E.; LINDHE, J.: Conversion of a stable established gingivitis in the dog into destructive periodontitis. *Arch. Oral Biol.* 20:775, 1975.
5. LINDHE, J.; HAMP, S. E.; LÖE, H.: Plaque-induced periodontal disease in beagle dogs. A 4-year clinical, roentgenographical and histometric study. *J. Periodont. Res.* 10:243, 1975.
6. SOCRANSKY, S. S.: Microbiology of periodontal disease. Present status and future considerations. *J. Periodontol.* 48:497, 1977.
7. LISTGARTEN, M. A.: Pathogenesis of periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 13:418, 1986.
8. ROWE, D. J.; BRADLEY, L. S.: Quantitative analyses of osteoclasts, bone loss and inflammation in human periodontal disease. *J. Periodont. Res.* 16:13, 1981.
9. WHITTLE, B. J. R.; MONCADA, S.: Pharmacological interactions between prostacyclin and thromboxanes. *Br. Med. Bull.* 39:232, 1983.
10. YONEDA, T.; MUNDY, G. R.: Prostaglandins are necessary for osteoclast-activating factor production by activated peripheral blood leukocytes. *J. Exp. Med.* 149:279, 1979.
11. YONEDA, T.; MUNDY, G. R.: Monocytes regulate osteoclast-activating factor production by releasing prostaglandins. *J. Exp. Med.* 150:338, 1979.
12. SANTORO, M. G.; JAFFE, B. M.; SIMMONS, D. J.: Bone resorption in vitro and in vivo in PGE-treated mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 156:373, 1977.
13. HOLTROP, M. E.; RAISZ, L. G.; KING, G. J.: The response of osteoclasts to prostaglandin and osteoclast activating factor as measured by ultrastructural morphometry. Mechanisms of localized bone loss. Ed. Horton, J. E. Tarpley, T. M. Davis, W. F. Washington D. C. 1977.
14. GALASKO, C. S. B.; BENNETT, A.: Relationship of bone destruction in skeletal metastases to osteoclast activation and prostaglandins. *Nature (London)* 263:508, 1976.
15. DOWSETT, M.; EASTMAN, A. R.; EASTY, D. M.; EASTY, G. C.; POWLES, T. J.; MUNRONEVILLE, A.: Prostaglandin medication of collagenase-induced bone resorption. *Nature* 263:72, 1976.
16. SAKAMOTO, S. M.; SAKAMOTO, M.; GOLDHABER, P.; GLIMCHER, M.: Collagenase and bone resorption: isolation of collagenase from culture medium containing serum after stimulation of bone resorp-



- tion by addition of parathyroid hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 63:172, 1975.
17. RAISZ, L. G.; VANDERHOEK, J. Y.; SIMMONS, H. A.; KREAM, B. E.; NICOLAOU, K. C.: Prostaglandin synthesis by fetal rat bone in vitro: evidence for a role of prostacyclin. *Prostaglandins*. 17:905, 1979.
  18. MUROTA, S. I.; MORITA, I.: Effect of prostaglandin I<sub>2</sub> and related compounds on vascular permeability response in granuloma tissues. *Prostaglandins* 15:297, 1978.
  19. WEKSLER, B. B.; KNAPP, J. M.; JAFFE, E. A.: Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) synthesized by cultured endothelial cells modulates polymorphonuclear leukocyte function. *Blood* 50 Suppl. 1:287, 1977.
  20. 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.
  21. BOOT, J. R.; DAWSON, W.; KITCHEN, E. A.: The chemotactic activity of thromboxane B<sub>2</sub>: A possible role in inflammation. *J. Physiol.* 257:470, 1976.
  22. GOETZL, E. J.; HILL, H. R.; GORMAN, R. R.: Unique aspects of the modulation of human neutrophil function by 12-L-hydroperoxy-5, 8, 10, 14-eicosatetraenoic acid. *Prostaglandins*. 19:71, 1980.
  23. LEWIS, R. A.; AUSTEN, K. F.: Mediation of local homeostasis and inflammation by leukotrienes and other mast cell-dependent compounds. *Nature*. 293:103, 1981.
  24. GOODSON, J. M.; DEWHIRST, F. G.; BRUNETTI, A.: Prostaglandin E<sub>2</sub> levels and human periodontal disease. *Prostaglandins*. 6:81, 1974.
  25. OHM, K.; ALBERS, K.; LISBOA, B. P.: Measurement of eight prostaglandins in human gingiva and periodontal disease using high pressure liquid chromatography and radioimmunoassay. *J. Periodontol. Res.* 19:501, 1984.
  26. EL ATTAR, T. M. A.; LIN, H. S.: Prostaglandins in gingiva of patients with periodontal disease. *J. Periodontol.* 52:16, 1981.
  27. DEWHIRST, F. E.; MOSS, D. E.; OFFENBACHER, S.; GOODSON, J. M.: Levels of prostaglandin E<sub>2</sub>, thromboxane and prostacyclin in periodontal tissues. *J. Periodontol.* 18:156, 1983.
  28. RIFKIN, B. R.; TAI, H. H.: Elevated thromboxane B<sub>2</sub> levels in periodontal disease. *J. Periodontol. Res.* 16:194, 1981.
  29. WONG P. Y. K.; ROSS, J. R.; STICHT, F. D.: Metabolism of arachidonic acid in inflamed human gingivae. I: Formation of 6-keto-Prostaglandin F<sub>1</sub> alpha. *J. Dent. Res.* 59:670, 1980.
  30. MENDIETA, C.; REEVE, C. M.; ROMERO, J. C.: Biosynthesis of prostaglandins in gingiva of patients with chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 56:44, 1985.
  31. EL ATTAR, T. M. A.; LIN, H. S.: Biosynthesis of prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> in gingiva of patients with chronic periodontitis. *J. Dent. Res.* 60:748, 1981.
  32. MENDIETA, C.: Metabolismo del ácido araquidónico en la enfermedad periodontal crónica. *Revista Española de Estomatología. En prensa.*
  33. BLACKWELL, H. J.; CARNUCCIO, R.; DI ROSA, M.; FLOWER, R. J.; PARENTE, L.; PERSICO, P.: Macrocortin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids. *Nature*. 287:147, 1980.
  34. BALOW, J. E.; ROSENTHAL, A. S.: Glucocorticoid suppression of macrophage migration inhibitory factor. *J. Exp. Med.* 137:1031, 1973.
  35. WARD, P.: The chemosuppression of chemotaxis. *J. Exp. Med.* 124:209, 1966.
  36. MANDELL, G.; RUBIN, W.; HOOD, E.: The effect of NADH oxidase inhibitor (hydrocortisone) on PMN leukocyte bacterial activity. *J. Clin. Invest.* 49:1381, 1970.
  37. GILLIS, S.; CRABTREE, G. R.; SMITH, K. A.: Glucocorticoid-induced inhibition of T-cell growth factor. *J. Immunology*. 123:1632, 1979.
  38. SCHULLER, P.; FRIEDMAN, H.; LEWIS, D.: Periodontal status of renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *J. Periodontol.* 44:167, 1973.
  39. BEEN, V.; ENGEL, D.: The effects of immunosuppressive drugs on periodontal inflammation on human renal allograft patients. *J. Periodontol.* 53:245, 1982.
  40. BERMAN, C.; APPLEBAUM, E.; BEUBE, F.: Effect of corticosteroid on gingival tissues in human biopsy studies. *J. Conn. Dent. Assoc.* 35:5, 1961.
  41. KROHN, S.: Effect of the administration of steroid hormones on the gingival tissues. *J. Periodontol.* 29:300, 1958.
  42. SAFKAN, B.; KNUUTTILA, M.: Corticosteroid therapy and periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 11:515, 1984.
  43. VOGEL, R.; COOPER, S.; SCHNEIDER, L.; GOTEINER, D.: The effects of topical steroidal and systemic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on experimental gingivitis in man. *J. Periodontol.* 55:247, 1984.
  44. VANE, J. R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 231:232, 1971.
  45. GOLDBABER, P.; RABADJIA, L.: Aspirin inhibition of bone resorption in tissue culture. *J. Dent. Res.* 53:139, 1974.
  46. GOODSON, J. M.; OFFENBACHER, S.; DEWHIRST, F. E.; BLOOMFIELD, R. B.: Inhibition of fetal bone growth and augmentation of PGE<sub>2</sub> resorptive response by indomethacin. In *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*. Vol. 7. Editado por B Samuelsson, P. W. Ramwell, and R. Paoletti. Raven Press, New York. pp. 901-904, 1980.
  47. 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.
  48. WAITE, I.; SAXTON, C.; YOUNG, A.; WAGG, B.; CORBETT, M.: Status of subjects receiving monsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Periodontol. Res.* 16:100, 1981.
  49. FELDMAN, R. S.; SZETO, B.; CHAUNCEY, H. H.; GOLDBABER, P.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the reduction of human alveolar bone loss. *J. Clin. Periodontol.* 10:131, 1983.
  50. 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.
  51. JOHNSON, R. H.; ARMITAGE, G. C.; PAGE, R. C.: Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of gingivitis. *J. Dent. Res.* 68:A492, 1989.
  52. NYMAN, S.; SCHROEDER, H.; LINDHE, J.: Suppression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. *J. Periodontol.* 50:450, 1979.
  53. NUKI, K.; SOSKÖLNE, W. K.; RAISZ, L. G.; KORNMAN, K. S.; ALANDER, C.: Bone resorbing activity of gingivae from Beagle dogs following metronidazole and indomethacin therapy. *J. Perio. Res.* 16:205, 1981.
  54. WEAKS-DYBVIG, M.; SANAVI, F.; ZANDER, H.; RIFKIN, B.: The effect of indomethacin on alveolar bone loss in experimental periodontitis. *J. Periodontol. Res.* 17:90, 1982.
  55. WILLIAMS, R. C.; JEFFCOAT, M. K.; WECHTER, W. J.; JOHNSON, H. G.; KAPLAN, M. L.; GOLDBABER, P.: Non-steroidal anti-inflammatory drug treatment of periodontitis in Beagles. *J. Periodontol. Res.* 19:633, 1984.
  56. WILLIAMS, R. C.; JEFFCOAT, M. K.; KAPLAN, M. L.; GOLDBABER, P.: Flurbiprofen: a potent inhibitor of alveolar bone resorption in Beagles. *Science* 227:640, 1984.
  57. JEFFCOAT, M. K.; WILLIAMS, R. C.; WECHTER, W. J.; JOHNSON, H. G.; KAPLAN, M. L.; GANDRUP, J. S.; GOLDBABER, P.: Flurbiprofen treatment of periodontal disease in Beagles. *J. Periodontol. Res.* 21:624, 1986.
  58. WILLIAMS, R. C.; OFFENBACHER, S.; JEFFCOAT, M. K.; HOWELL, T. H.; JOHNSON, H. G.; HALL, C. M.; WECHTER, W. J.; GOLDBABER, P.: Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: Effect on crevicular fluid arachidonic acid metabolites compared with effect on alveolar bone loss. *J. Periodontol. Res.* 23:134, 1988.
  59. WILLIAMS, R. C.; JEFFCOAT, M. K.; HOWELL, T. H.; REDDY, M. S.; JOHNSON, H. G.; HALL, C. M.; GOLDBABER, P.: Ibuprofen: an inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *J. Periodontol. Res.* 23:225, 1988.
  60. WILLIAMS, R.; JEFFCOAT, M.; HOWELL, H. REDDY, M.; HALL, C.; JOHNSON, J.; GOLDBABER, P.: Naproxen treatment of periodontitis in beagles. *J. Dent. Res.* 68:A491, 1989.
  61. VOGEL, R.; SCHNEIDER, L.; GOTEINER, D.: The effects of a topically-active nonsteroidal anti-inflammatory drug on ligature-induced periodontal disease in the squirrel monkey. *J. Clin. Periodontol.* 13:139, 1986.
  62. VAN DYKE, T. E.; BRASWELL, L.; OFFENBACHER, S.: Inhibition of gingivitis by topical application of ebselen and rosmarinic acid. *Agents and Actions* 19:376, 1986.
  63. WILLIAMS, R. C.; JEFFCOAT, M. K.; HOWELL, T. H.; REDDY, M. S.; JOHNSON, H. G.; HALL, C. M.; GOLDBABER, P.: Topical flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles. *J. Periodontol. Res.* 23:166, 1988.
  64. GOODSON, J. M.; BOWLES, D.: The effect of alfa-tocopherol on sulcus fluid flow in periodontal disease. *J. Dent. Res.* 52:217, 1972.
  65. DEWHIRST, F. E.; GOODSON, J. M.: Prostaglandin synthetase inhibition by eugenol, guaiacol and other dental medicaments. *J. Dent. Res.* 53:104, 1974.

66. RASHEED, A.; LAEKEMAN, G.; TOTTE, J.; VLIETINCK, A. J.; HERMAN, A. G.: Eugenol and prostaglandin biosynthesis. *N. Engl. J. Med.* 310:50, 1984.
67. FARNWELL, W. N.; THOMPSON: Nutmeg for diarrhea of medullary carcinoma of the thyroid. *N. Engl. J. Med.* 289:108, 1973.
68. BARROWMAN, J. A.; BENNETT, A.; HILLENBRAND, P.; ROLLES, K.; POLLOCK, D. J.; WRIGHT, J. T.: Diarrhea in thyroid medullary carcinoma: role of prostaglandins and therapeutic effect of nutmeg. *Br. Med. J.* 3:11, 1975.
69. HIGGS, G. A.; VANE, J. R.: Inhibition of cyclo-oxygenase and lipoxigenase. *Br. Med. Bulletin.* 39:265, 1983.
70. GOODWIN, J. S.; CEUPPENS, J.: Regulation of the immune response by prostaglandins. *J. Clin. Immunol.* 3:295, 1983.
71. WEBB, D. R.; NOWOWIEJSKI I.: Control of supressor cell activation via endogenous prostaglandin synthesis: the role of T cells and macrophages. *Cellular Immunol.* 63:321, 1981.
72. PAGE, R. C.; CLAGETT, J. A.; ENGEL, L. D.; 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. Immunopath.* 11:77, 1978.
73. LEWIS, G. P.; BARRETT, M. L.: Immunosuppressive actions of prostaglandins and the possible increase in chronic inflammation after cyclo-oxygenase inhibitors. *Agents and Actions.* 19:59, 1986.
74. GOODSON, J. M.; HOLBOROW, D.; DUNN, R. L.: Monolithic tetracycline-containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets. *J. Periodontol.* 54:575, 1983.

# Videoteca en Odontoestomatología

## Editado por Avances

# en Odontoestomatología

### TITULOS 1989

1. Carillas de porcelana.
2. Incrustaciones de porcelana.
3. Puente de Maryland.
4. Traumatismos dentarios.

Realizados por profesionales de prestigio internacional.

Precio oferta de lanzamiento **25.000** pesetas los 4 vídeos (incluido gastos de envío e impuestos).

Esta oferta mantiene su validez desde el 1 de octubre al 30 de octubre de 1989.

### PRESENTACION

Se trata de vídeos sobre diferentes temas de odontoestomatología, clínicos y prácticos de una duración variable entre 30 y 60 minutos.

Para 1990 tenemos pensado en la edición de más títulos, siempre sobre la base de precios competitivos dado el número de solicitudes que tenemos.

### BOLETIN DE PEDIDO

Nombre ..... Apellidos .....

Domicilio .....

VHS

Ciudad .....

Provincia .....

Beta

Adjunto talón nominativo a nombre de Avances en Odontoestomatología, por valor de 25.000 pts. (gastos e impuestos incluidos).