

UNAM

3.441  
7  
1

CAMPUS IZTACALA

POSTGRADO DE  
ENDOPERIODONTOLOGÍA

LAS FIBRAS DE TETRACICLINA COMO ALTERNATIVA EN  
EL TRATAMIENTO DE PERIODONTITIS

ALUMNA : C.D. MARIA EUGENIA CARBAJAL HERNANDEZ  
ASESOR : DR. SALVADOR ARRONIZ PADELLA

2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

RESUMEN	PAG.
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVO	16
HIPOTESIS	16
MATERIALES Y METODO	16
EVALUACION DE RESULTADOS	17
CRONOGRAMA	18
FORMATO PARA RECOPIACIÓN DE DATOS	19
FORMATO PARA REGISTRO DE PRESENCIA DE SANGRADO, PROFUNDIDAD AL SONDEO, NIVEL DE INSERCIÓN	20
FORMATO PARA INDICE DE PLACA	21
BIBLIOGRAFIA	22

## INTRODUCCION

La periodontitis se describe como inflamación de los tejidos de soporte del diente, que usualmente conduce a una pérdida progresiva del hueso y del ligamento periodontal. El proceso de formación de bolsas periodontales representa la secuela patológica microbiana e inflamatoria mediada por la degradación de tejido conectivo colágeno y hueso alveolar.

Las enfermedades periodontales se consideran infecciosas debido a que existe una etiología bacteriana, respuesta inmune y destrucción de tejido (24). Los patógenos putativos vinculados con la enfermedad periodontal son susceptibles a una gran variedad de antisépticos y antibióticos (25, 26). Los métodos convencionales para llevar agentes antimicrobianos a la bolsa periodontal han incluido enjuagues, irrigación, administración sistémica y local.

Hoy en día se considera a la microflora subgingival como el componente etiológico más importante en la enfermedad periodontal (27-36). Los defectos en los elementos celulares de defensa obviamente juegan un papel primordial en las formas agresivas y recalcitrantes de la enfermedad, sin embargo se ha encontrado que un grupo de anaerobios Gram-negativos se encuentra consistentemente presente en sitios infectados de pacientes con periodontitis, por lo que han sido definitivamente incluidos en su etiología (38-42). De entre las más de trescientas especies que habitan la cavidad bucal, ciertas formas bacterianas se han encontrado en los sitios activos de la enfermedad. Estas han sido *Porphyromonas* (*Bacteroides*) *gingivalis*, *Prevotella* (*Bacteroides*) *intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Eikenella corrodens*, *Selenomonas sputigena* y *Bacteroides forsythus*, las cuales han sido fuertemente relacionadas con la periodontitis del adulto (43-45). Se ha propuesto una relación más directa entre Aa y la periodontitis juvenil (46-48).

Por lo tanto, dada la naturaleza microbiológica de la enfermedad periodontal, el tratamiento antibacteriano dirigido a una microflora específica ha recibido particular atención.

Las tetraciclinas (clorhidrato de tetraciclina, doxiciclina, minociclina), son antibióticos de amplio espectro que afectan a anaerobios y organismos facultativos.

La tetraciclina y el metronidazol, particularmente efectivos en infecciones anaerobias, han demostrado su efectividad como coadyuvantes en el tratamiento de la enfermedad periodontal, mejorando la profundidad al sondeo, nivel de inserción y la composición de la flora subgingival. (49)

Investigaciones diversas han observado un aumento en el potencial de reparación subsecuente a la administración sistémica de tetraciclina. (50, 51) Golub y colaboradores, en diferentes investigaciones, (52-57) han dado a conocer efectos de la tetraciclina que van más allá de sus propiedades antibacterianas. Ellos han demostrado que varias de las formas sintéticas y naturales de las tetraciclinas tienen la habilidad de inhibir directamente la actividad de las enzimas colagenolíticas. Esto explicaría en parte el mecanismo de colapso de la colágena en la enfermedad periodontal y proveería bases para su utilidad en periodoncia. McCullough y colaboradores, (58) apoyando este concepto, reportaron que pacientes con periodontitis refractaria respondieron favorablemente a terapia con doxiciclina, a pesar de haberse encontrado que su microflora subgingival era resistente a los niveles encontrados dentro del líquido del surco.

A la fecha, son tres los sistemas quimioterapéuticos estudiados en periodoncia: sistémico, tópico, y de liberación controlada. Cada uno de ellos presenta ventajas y desventajas inherentes cuando son utilizados en la terapéutica periodontal.

La administración sistémica produce una respuesta parabólica con concentraciones pico a las dos o tres horas posteriores a su administración. La mayor parte de los agentes se concentran en el líquido del surco. La tetraciclina necesita de dosis repetidas y frecuentes para mantener su rango terapéutico; por otro lado, la administración de agentes antimicrobianos puede dar efectos colaterales, y/o interacciones con otras drogas.

La administración tópica por medio de enjuagues bucales, dentífricos y geles produce concentraciones salivales iniciales altas, de 20 a 50 veces los niveles bactericidas, pero declinan rápidamente. (59) Aunado a esto, los agentes tópicos fallan en alcanzar la base de la bolsa periodontal, un sitio clave de destrucción periodontal activa.

Entre los sistemas tópicos, está la irrigación, por medio de la cual podemos hacer llegar a los agentes antimicrobianos hasta el fondo de la bolsa, sin embargo, sus niveles declinan también rápidamente.

El sistema de liberación controlada produce una más constante y prolongada concentración comparada con la administración sistémica y tópica. Este sistema utiliza polímeros sintéticos para controlar la administración de la droga. En periodoncia, tanto los sistemas de liberación controlada como los de administración tópica, son llamados de liberación local.

El sistema de liberación controlada no sólo ha reflejado una mayor aproximación hacia los agentes patógenos dentro de la terapéutica periodontal, sino que su aplicación ha llevado hacia el desarrollo en el área de la investigación médica y la práctica clínica.

En los últimos años, entre los sistemas de liberación controlada, las fibras de tetraciclina han sido ampliamente estudiadas por diversos investigadores. En general los datos obtenidos indican que las fibras de tetraciclina usadas como monoterapia han sido efectivas en la reducción de profundidad al sondeo, ganancia de inserción clínica (60-64) y reducción de agentes patógenos. (66-68) Investigaciones diversas y reportes de casos clínicos han arrojado resultados superiores cuando se usan en combinación con raspado y alisado cuando se han aplicado en sitios que no responden al tratamiento periodontal convencional. (69-66-68-72-73).

## ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

A pesar de décadas de investigación, la enfermedad periodontal sigue siendo un problema grave de salud bucal. En 1985, estudios realizados por el NIDR (National Institute of Dental Research) encontraron que el 95% de los adultos de 65 años o mayores revelaban algún indicio de periodontitis.

Los conocimientos nuevos sobre la etiología microbiana de la enfermedad periodontal surgidos en la época de los setentas y ochentas aumentaron el interés por el uso de agentes antimicrobianos para tratar la periodontitis.

Nuevas y variadas tecnologías para ayudar en el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad periodontal están siendo sometidas a pruebas clínicas o ya han sido propuestas para aprobación de la FDA (Administración de Alimentos y Drogas) o incluso ya aprobadas por ella. A pesar de los notables avances en biotecnología y diseño de pruebas clínicas, se ha requerido de quince a veinte años para poder ser llevadas a cabo en la terapéutica periodontal. Una de las principales aplicaciones resultantes de los conocimientos emergidos en los setentas es el uso de la liberación controlada de antimicrobianos directamente dentro de la bolsa periodontal. (1)

El concepto de liberación de droga tuvo sus orígenes en los setentas, basados en la teoría de que si se podía aumentar la especificidad celular de una droga, entonces habría un aumento significativo en el índice terapéutico. Los avances sobre los receptores biológicos de superficie, la regulación genética, así como la tecnología de anticuerpos monoclonales ha hecho posible que sólo células individuales de interés sean el blanco de una droga, con mínimos efectos sobre otras células.

Fue también a principios de los setentas que se reconoció que los problemas alérgicos con la aplicación tópica de antibióticos se presentaban casi únicamente con la penicilina, con mínimos problemas con la aplicación tópica de otros antibióticos. Al mismo tiempo el conocimiento de problemas relacionados con la aplicación sistémica de antibióticos como alergias, desórdenes gastrointestinales, el desarrollo de bacterias resistentes a múltiples antibióticos, dieron la pauta para que los

agentes antimicrobianos de liberación local fueran reinvestigados y se evaluaran sus posibles ventajas sobre agentes sistémicos en situaciones selectas.

Como se señaló anteriormente, la etiología microbiana de la periodonitis ha sugerido el tratamiento de ésta por medio de agentes antimicrobianos. (74)

Las poblaciones bacterianas altamente organizadas forman el frente de avance de la lesión periodontal en íntima proximidad a la destrucción de tejido conectivo y hueso alveolar. (75) Las proporciones elevadas de algunas de estas especies subgingivales han sido vinculadas con la actividad destructiva de la enfermedad periodontal. Estos periodontopatógenos potenciales incluyen *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Peptoestreptococcus micros*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium spp.*, *Treponema denticola*, *Selenomonas spp.*, estreptococo beta-hemolítico, una variedad de *Pseudomonas* y posiblemente levaduras. (74, 76, 77)

La eliminación o la supresión adecuada de microorganismos periodontopatógenos putativos en la microbiota subgingival es esencial para la recuperación de la salud periodontal. Los tratamientos antimicrobianos en periodoncia van desde la desbridación mecánica de la superficie dental y la remoción de la placa por medios caseros, hasta la administración local y sistémica de agentes antimicrobianos químicos. En la evaluación de los agentes quimioterapéuticos, se deben considerar ciertas características. Estas incluyen la toxicidad de la droga, potencia, permeabilidad, sustantividad, actividad, y eficacia. El tratamiento exitoso depende de poder llevar los niveles terapéuticos al sitio de la lesión sin toxicidad significativa para el paciente.

El desbridamiento mecánico dentro del área subgingival, con o sin acceso quirúrgico, es un prerrequisito para el control de la infección periodontal. La mejoría clínica subsecuente a la desbridación mecánica de la raíz está directamente relacionada al grado en el cual las placas microbióticas patógenas subgingivales son reducidas o removidas. La mayoría de las placas subgingivales son susceptibles a los efectos antimicrobianos de la desbridación mecánica. El desbridamiento mecánico subgingival radicular no sólo lleva a la supresión o erradicación de los patógenos putativos periodontales sino que induce a la producción de anticuerpos para estos microorganismos, (78) lo que lleva a un incremento en las



proporciones de estreptococos benéficos con bajo o insignificante potencial patogénico. (79)

La recolonización de la microbiota subgingival posterior al tratamiento de raspado y alisado radicular puede ocurrir lentamente en el transcurso de los meses siguientes, particularmente si ha sido combinado con un diligente control de placa supragingival. (80) Con una higiene imperfecta, la microbiota subgingival patógena puede reestablecerse dentro de los 42 a los setenta días después del tratamiento. (81, 82) Algunas bolsas periodontales profundas experimentan recolonización de patógenos putativos dentro de los 120 y 240 días a pesar de múltiples sesiones de instrumentación subgingival y un meticuloso control de placa, (80) presumiblemente por el crecimiento de placa subgingival residual no removida por la desbridación mecánica. En comparación, los microorganismos de la placa supragingival reaparecen dentro de horas o días posteriores a la limpieza dental. (83)

Es muy importante tener presente que la desbridación convencional radicular mecánica o quirúrgica no erradica usualmente *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus*, *P. micros* y bastones entéricos del ecosistema subgingival. (82, 84, 85) Esto puede deberse al potencial invasivo de estas especies dentro de las células epiteliales gingivales y los tejidos conectivos subepiteliales, (86) y su alta afinidad por el epitelio del surco y los túbulos dentinarios. (87, 88) Algunos patógenos periodontales pueden recolonizar superficies dentales a partir de reservorios localizados en la lengua, tonsilas y mucosa bucal.

Es posible que la aplicación de agentes antimicrobianos químicos aplicados localmente dentro de las bolsas periodontales pueda suprimir mayor cantidad de patógenos periodontales y por lo tanto aumentar los efectos de la terapéutica mecánica convencional.

Los métodos de la terapéutica periodontal han evolucionado paralelamente al conocimiento e interpretación de las causas de la enfermedad periodontal. Durante la era de la placa no específica (1965-1975), el objetivo terapéutico estaba dirigido a la eliminación total de los depósitos microbianos del área gingival. Durante la era de la especificidad bacteriana (1975-1985), la terapéutica periodontal estaba dirigida hacia el control y supresión o eliminación de los patógenos periodontales putativos. Ahora, durante la era de la interacción huésped-bacteria, continúa el énfasis en la eliminación y control de los organismos microbianos, sin embargo, la atención está también dirigida hacia cómo responde el huésped a estos organismos.

Ya que la enfermedad periodontal es una enfermedad infecciosa, es lógico que los agentes antimicrobianos sean considerados parte de la terapéutica. La mayor parte de las drogas pueden ser administradas por una gran variedad de rutas, que pueden dividirse en locales y sistémicas; la elección dependerá de factores relacionados al paciente y a la droga. Entre las formas de administración local están consideradas la tópica y la de liberación controlada.

Los agentes antimicrobianos administrados por vía sistémica entran a las bolsas periodontales subsecuentes a su absorción intestinal y su paso desde la corriente sanguínea hacia los tejidos bucales, el líquido del surco gingival y la saliva. Las desventajas de la administración sistémica incluyen toxicidad, resistencia bacteriana adquirida, interacciones de la droga y en muchas ocasiones poca conformidad del paciente; esto debe ser tomado en cuenta al seleccionar esta vía de administración, ya que para mantener los niveles terapéuticos, se requieren de frecuentes y repetidas dosis de la droga.

La terapéutica antimicrobiana local en el tratamiento de periodontitis incluye la colocación de un agente antimicrobiano directamente dentro de la lesión subgingival, minimizando el impacto de los agentes antimicrobianos hacia otros sitios fuera de la cavidad bucal.

Los agentes locales pueden ser clasificados de liberación no sostenida y de liberación sostenida.

Los agentes locales antimicrobianos de liberación no sostenida proveen altas concentraciones del agente por sólo periodos cortos de tiempo.

La liberación local de agentes antimicrobianos de acción sostenida provee retención del agente por un periodo largo dentro de las bolsas periodontales.

La eficacia de los agentes antimicrobianos aplicados localmente en la terapéutica periodontal depende de obtener liberación subgingival adecuada del agente, mantener un tiempo de contacto suficiente entre el agente antimicrobiano y los microorganismos patógenos, y lograr las concentraciones efectivas del agente antimicrobiano. El fracaso de uno o más de estos parámetros es la razón de la relativa ineficacia de muchos antimicrobianos de administración local en periodoncia.

Los agentes antimicrobianos aplicados tópicamente han sido utilizados por años como coadyuvantes del control de placa en la terapéutica periodontal. Sin embargo, la aplicación subgingival del agente antimicrobiano presenta problemas para muchos sistemas de aplicación local. Los antisépticos en forma de enjuagues bucales no ejercen acción directa sobre la microbiota subgingival debido a la casi total falta de

penetración de los enjuagues bucales por debajo del margen gingival, (aprox. 0.2 mm). (89) En forma similar, los cepillos de dientes fracasan en ganar acceso sustancial dentro de las áreas subgingivales. (aprox. 0.9 mm. de penetración. (90)

Se puede lograr una liberación subgingival parcial de soluciones antimicrobianas con aparatos de irrigación local de uso casero. Water Pik, Teledyne Water Pick, Fort Collins, pueden liberar solución acuosa a una distancia mayor o igual a un 50% del margen gingival y la parte más coronal del epitelio de unión. Estudios clínicos y ultraestructurales han reportado la disrupción de placa subgingival con irrigación bucal de alta presión en bolsas periodontales de al menos 6 mm. sin lesión al tejido blando o de forzar la penetración de microorganismos dentro de los tejidos gingivales. (91)

Una punta en forma de cono recientemente desarrollada (Pik Pocket, Teledyne Water Pick) puede mejorar la colocación local en la bolsa y liberar agentes antimicrobianos. Estas puntas han reportado proveer penetración acuosa subgingival a un 90% de la profundidad de la bolsa en sitios menores o iguales a 6 mm., y de un 64% en bolsas iguales o mayores a 7 mm. (92)

Debido a que los cálculos pesados subgingivales pueden impedir la liberación de los irrigantes locales dentro de la bolsa, estas técnicas de aplicación personal deben ser empleadas en conjunción con desbridación profesional subgingival.

La irrigación bucal usada en los regímenes caseros está muy limitada por la inhabilidad del paciente para alcanzar adecuadamente las áreas subgingivales, particularmente en dientes posteriores.

Los aparatos ultrasónicos para raspado han sido utilizados profesionalmente para liberar agentes antimicrobianos dentro de las bolsas periodontales durante los procedimientos de desbridación mecánica radiculares. Los insertos ultrasónicos tan delgados como una sonda periodontal pueden alcanzar la base de bolsas periodontales profundas. (93, 94) Los contenedores para los escariadores ultrasónicos permiten la introducción del agente antimicrobiano en una solución que actúa simultáneamente como refrigerante del inserto y como desinfectante de la bolsa subgingival.

Dentro de los agentes antimicrobianos utilizados localmente, la clorhexidina posee una estructura química que le permite permanecer en la cavidad bucal por un período prolongado de tiempo después de un enjuague, funcionando de esta forma como un sistema de liberación lenta.

Es interesante señalar que las tetraciclinas aplicadas a la superficie radicular son retenidas y liberadas lentamente.

La doxicilina a concentraciones de 50mg/ml y 100mg/ml, aplicadas durante tres minutos, ha registrado liberación de niveles bactericidas por catorce días, mientras que la concentración de 1 y de 10 mg/ml permaneció detectable por 7 días.

Sin embargo, ya que los enjuagues bucales y la irrigación al margen gingival no alcanzan las áreas subgingivales de manera predecible, (3, 4) la liberación local al compartimento subgingival requiere de alternativas más seguras de aproximación al fondo del surco gingival.

El sistema de liberación controlada teóricamente produce un más constante y prolongado perfil de concentración comparado con el sistémico y el tópico. En periodoncia, tanto el sistema de liberación controlada como el tópico son llamados sistemas de liberación local.

El sistema de liberación controlada utiliza polímeros sintéticos para el control de la administración de la droga.

Este sistema está diseñado para liberar lentamente una droga para una mayor disponibilidad de ella, con acción sostenida, y asegurar concentraciones terapéuticas del antimicrobiano de al menos tres días posteriores a su aplicación.

A mediados de los sesentas, la incorporación de drogas dentro de polímeros sólidos fueron introducidos en el campo de la investigación y aplicación médicas. Estas aplicaciones iban desde el tratamiento de enfermedades oculares hasta el control natal, diabetes y anticoagulación.

El sistema de liberación controlada de droga permite algunos beneficios sobre otros sistemas de liberación, como son el mantenimiento de la droga a niveles terapéuticos, reducción de efectos colaterales dañinos, estabilización de la droga y mayor conformidad del paciente. Contra estos beneficios, los riesgos potenciales serían toxicidad del polímero o sus productos, molestia causada por el dispositivo de liberación, y lo costoso del polímero.

El sistema de liberación controlada puede ser clasificado de acuerdo al mecanismo que regula la liberación de la droga desde el polímero. La liberación de la droga puede ser por difusión pura, reacciones químicas, por difusión de contracorriente, o por controles externos. Los más usados, son los sistemas de difusión controlada, que puede ser formulada en dos configuraciones básicas: reservorios y matrices.

En un reservorio, un núcleo de la droga es rodeado por una película del polímero. En la matriz, en contraste, la droga es distribuida uniformemente a través del polímero.

Los sistemas controlados químicamente pueden ser separados en sistemas bioerosionables y en sistemas de cadenas colgantes. En el bioerosionable, la droga se distribuye uniformemente a través del polímero, como en el sistema de matriz, sin embargo, el agente va siendo disponible conforme el polímero va siendo absorbido. En el sistema de cadenas la droga se liga químicamente a una cadena principal del polímero, ocurriendo la liberación por vía hidrolítica o por clivaje enzimático.

La difusión contracorriente emplea agua para facilitar la difusión del agente desde el polímero.

Los sistemas que utilizan agentes externos, tales como campos magnéticos, han sido los menos investigados en medicina.

Sin importar el tipo de polímero, éste deberá cumplir con los requerimientos característicos de la mayor parte de los biomateriales. Estos deben ser no tóxicos, estables, esterilizables, y libres de impurezas; con excepción de los sistemas bioerosionables, los polímeros no deberán estar sujetos a clivaje químico o a alteración por el medio ambiente biológico.

Durante las dos décadas pasadas, se han realizado numerosas investigaciones encaminadas a evaluar la terapéutica de liberación controlada dentro del campo de la periodontitis. Un gran número de investigadores ha demostrado que la liberación de agentes antimicrobianos como tetraciclina, metronidazol y clorhexidina pueden ser efectivos en la reducción de los signos de la periodontitis. Además, la liberación controlada de agentes antimicrobianos puede alterar la flora periodontal con una disminución de la masa bacteriana total y de patógenos putativos.

Las primeras investigaciones con dispositivos tipo reservorio introdujeron la liberación controlada de droga al campo de la periodoncia.

El concepto de agentes terapéuticos de liberación controlada, ya sea antimicrobianos o antiinflamatorios, fue defendido y desarrollado primariamente por el Dr. Max Goodson. (5,6) Los primeros dispositivos de liberación desarrollados por Goodson incluyeron fibras huecas de acetato de celulosa llenas con tetraciclina. Ya que estas fibras liberaban la tetraciclina de un modo exponencial con liberación de un 95% de la droga dentro de las primeras dos horas, se podría decir que fueron en realidad dispositivos de liberación local con un mínimo control de la droga. Posteriormente Lindhe proporcionó pruebas del concepto terapéutico aplicando fibras huecas durante dos días en cinco pacientes

con periodontitis. El reportó mejoría clínica y disminución microbiana semejante a los parámetros obtenidos con raspado y alisado radicular. (6) Otros investigadores colocaron diversos agentes incluyendo clorhexidina y metronidazol en dispositivos de liberación local, como tubos de diálisis. (7, 8) Estos estudios se enfocaron a probar el concepto de que las concentraciones altas de un antimicrobiano colocado dentro de la bolsa modificaría los resultados clínicos y microbianos. La clorhexidina al 20% y el metronidazol al 5% produjeron reducciones en corto plazo del sangrado, flujo del líquido del surco, y en algunos casos, de profundidad al sondeo.

Otros estudios incorporaron diversos agentes incluyendo clorhexidina, amino-fluoruros y fluoruro estanoso dentro de geles para ser colocados subgingivalmente. Sin embargo el comportamiento de estos sistemas pareció ser primariamente como simples dispositivos de liberación local con mínima o ninguna eficacia.

Algunos dispositivos más nuevos para liberación de antimicrobianos empleados en periodoncia incluyen sistemas de liberación controlada basados esencialmente en tecnología de polímeros.

La mayor parte de los reportes en periodoncia han empleado una droga dispersa dentro de una matriz de polímero sólido en forma ya sea de tiras acrílicas o fibras.

Después de notar el poco control de liberación de la droga dentro de las fibras huecas, Goodson evaluó la liberación de tetraciclina incorporada dentro de diferentes polímeros. El acetato de etilén vinilo (EVA) fue el que proporcionó mayor flexibilidad y capacidad para sostener la liberación del antimicrobiano por más de nueve días. (9)

En un estudio más detallado, las fibras huecas fueron comparadas con las fibras monolíticas de EVA en 10 pacientes con periodontitis, durante un periodo de 10 días. Las fibras huecas liberaron inicialmente altas concentraciones de droga y bajaron a 15mg/ml dentro del fluido del surco después de 24 horas, para después caer por debajo de los niveles terapéuticos. Las fibras monolíticas retuvieron los niveles terapéuticos por arriba de 600 microg./ml durante los diez días. Las fibras redujeron también los niveles bacterianos, aún cuando las diferencias no fueron significativamente diferentes de raspado y alisado. Este estudio apoyó el concepto de que la liberación local controlada podría ser eficaz en el tratamiento de la periodontitis.

Más tarde, Tonetti y colaboradores reportaron estudios detallados de liberación de droga utilizando las fibras monolíticas de tetraciclina. (9bis). Se encontró que las fibras liberaron una concentración promedio

arriba de 1,500 microg./ml exhibiendo una cinética de orden cero hasta su remoción.

Posterior a su remoción, la concentración de tetraciclina en el fluido del surco declinó exponencialmente.

En suma a la extensa evaluación a la liberación cinética de la droga desde las fibras monolíticas, este sistema ha experimentado pruebas bien controladas de eficacia como tratamiento para la enfermedad periodontal. Heijl y colaboradores (10) evaluaron las fibras de tetraciclina de etilén vinilo en 10 pacientes con periodontitis. Se compararon las fibras de tetraciclina solas, raspado y alisado solos, pacientes sin tratamiento, y fibras más raspado y alisado, en diferentes cuadrantes en cada paciente; no se encontraron diferencias significativas entre cualquiera de los grupos con tratamiento. El porcentaje de bacteroides negros pigmentados se redujo en todos los tratamientos subgingivales y la reducción fue estadísticamente significativa entre el raspado, y el raspado más fibras de tetraciclina.

Es de interés señalar que aún cuando la tetraciclina se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la periodontitis juvenil, se encontró que las fibras de tetraciclina fueron marginalmente más efectivas en eliminar el Aa de los pacientes con periodontitis juvenil localizada.

La evaluación más extensa de agentes antimicrobianos en periodontitis ha sido reportada por Goodson y colaboradores. (11, 12, 13, 14).

Aún cuando las fibras de tetraciclina han sido evaluadas satisfactoriamente, se han desarrollado otros sistemas de liberación controlada.

Addy reportó en 1982 la incorporación de metronidazol dentro de tiras de acrílico para ser colocadas dentro de un sistema de liberación controlada dentro de la bolsa periodontal, por un período de dos a tres días. (7).

En 1988, Addy y cols.(15) reportaron un estudio de liberación controlada con tetraciclina, metronidazol y clorhexidina, en sitios de raíces no tratadas y alisadas. El metronidazol y el grupo de raíces raspadas produjeron resultados superiores a la tetraciclina o clorhexidina.

Las tetraciclinas (clorhidratos de tetraciclina, doxicilina, minociclina), son drogas de amplio espectro que afectan a anaerobios y a organismos facultativos; son bacteriostáticos para muchos patógenos a concentraciones encontradas en el líquido gingival. Sin embargo la liberación local de estos agentes provee altas concentraciones que son bactericidas.

En general, han sido numerosos los estudios que muestran los beneficios de las fibras de tetraciclina en el tratamiento de la periodontitis.

Lowenguth y cols., en 1993, en un grupo de 6 pacientes, con un seguimiento de seis meses reportó que las fibras de tetraciclina más desbridación mecánica produjo los mejores resultados en niveles de adherencia en el tratamiento de periodontitis juvenil localizada que la desbridación mecánica sola, fibras de tetraciclina solas, y no tratamiento.

Newman y cols., en 1994, en un grupo de 113 pacientes con periodontitis, y seguimiento de seis meses, reportó mejores resultados en la disminución al sondeo, nivel de inserción y sangrado al sondeo con fibras de tetraciclina más desbridación mecánica que con desbridación mecánica sola.

Corsair, también en 1994, en un estudio de 31 pacientes con seguimiento de 12 a 24 meses reportó mejoría clínica en la respuesta de mantenimiento durante 24 meses posteriores a la colocación de fibras de tetraciclina.

Drisko y colaboradores, en 1995, y Michalowicz y cols., en el mismo año, en un estudio de 116 pacientes con doce meses de seguimiento, reportaron no haber encontrado beneficios adicionales con la aplicación de fibras de tetraciclina. Sin embargo, encontraron disminución en la recurrencia de la enfermedad con la aplicación de fibras de tetraciclina más desbridación mecánica.

Lehman y cols. en 1995 en un estudio de 19 pacientes con seguimiento de 6 meses reportó que el tratamiento con fibras de tetraciclina produjo aumento en la mejoría del nivel de inserción periodontal.

Bermimoulin y cols., en 1995 en un estudio de 24 pacientes con periodontitis con seguimiento de 9 meses reportó que el tratamiento coadyuvante con fibras de tetraciclina produjo cambios clínicos similares a los obtenidos con tratamiento sistémico de Augmentin (Amoxicilina) en pacientes con periodontitis rápidamente progresiva.

Killoy y colaboradores, en el mismo año, en 1995, en un estudio de 20 pacientes con un periodo de seguimiento de doce meses, reportó que las fibras de tetraciclina utilizadas como terapéutica única, dieron como resultado mayor reducción en la profundidad al sondeo y mejores niveles de inserción que los obtenidos con la desbridación mecánica, durante la fase de mantenimiento.

Colectivamente, estas investigaciones demuestran el potencial del tratamiento con liberación controlada de antimicrobianos en la terapia periodontal. Estas investigaciones ilustran que la liberación controlada de agentes antimicrobianos dentro de las bolsas periodontales pueden alterar



la flora patogénica y limitar los signos clínicos de la periodontitis.

Las tetraciclinas han sido tradicionalmente consideradas útiles como coadyuvantes en el tratamiento de la enfermedad periodontal por su habilidad para suprimir microorganismos patógenos responsables del daño a la estructura del periodonto.

Las tetraciclinas, como ya se señaló, son antibióticos de amplio espectro que afectan a anaerobios y organismos facultativos. Su administración sistémica produce concentraciones bacteriostáticas para muchos patógenos a nivel de líquido de surco. Sin embargo, la liberación local de estos agentes provee concentraciones suficientemente altas que alcanza niveles bactericidas. Hay que señalar que el 12% de la flora normal es resistente a la tetraciclina,(16) y que a menudo individuos con antecedentes de ingestión de esta droga han aumentado su resistencia a ésta (17).

Además de su habilidad para suprimir microorganismos patógenos periodontales como *Porphyromonas gingivalis* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, las tetraciclinas poseen una sustantividad prolongada ya sea ligándose a la superficie radicular y/o penetrando ésta. Como se señaló al principio, las tetraciclinas también poseen otra cualidad muy importante para el campo de la terapéutica periodontal, que es su actividad anticolagenolítica.

La colágena es la principal proteína estructural del tejido conectivo y su destrucción es un paso esencial en la patogénesis de una variedad de enfermedades, incluyendo la enfermedad periodontal. La actividad de la colagenasa, una de varias metaloproteinasas de la matriz o MMPs, parece crucial en la colagenolisis patológica. En los inicios de los ochentas, Golub y cols. (52) reportaron que las tetraciclinas podían inhibir la actividad de la colagenasa y que su inhibición no estaba relacionada con la eficacia antimicrobiana de estas drogas. Estas propiedades no antimicrobianas parecen modular la respuesta del huésped, resultando en las siguientes ganancias terapéuticas:

1. Las tetraciclinas promueven a los fibroblastos y la unión del tejido conectivo, favoreciendo la regeneración de la inserción periodontal perdida durante la enfermedad.
2. Las propiedades antiinflamatorias de las tetraciclinas parecen efectivas en el tratamiento de enfermedades cutáneas específicas no relacionadas con etiología bacteriana, como penfigoide buloso, dermatitis herpetiforme, pioderma gangrenoso, rosácea, etc.
3. Las tetraciclinas inhiben la actividad de la colagenasa, así como también la función del osteoclasto.

Índice de placa: Se utilizará el índice de placa de O'Leary para evaluar el control de placa del sujeto, y se tomará en la visita anterior a la cita para raspado supragingival.

Cuando la reducción de la profundidad al sondeo, o de la ganancia del nivel de inserción clínica sea mayor de dos mm. o más, concomitantemente con la eliminación del sangrado, se considerará como hallazgo positivo.

Al final del estudio se cuantificarán los positivos y negativos y se aplicará un análisis de frecuencias ( $\chi^2$ ) para determinar si hubo o no diferencia significativa.

Los registros para la evaluación clínica de los resultados serán colectados en la primera visita, al inicio del tratamiento, y al primero, tercero y sexto mes de tratamiento..

## CRONOGRAMA

	1999				
	1er. mes	3er. mes	6to. mes	7to. mes	10do. mes
Elaboración del protocolo	X				
Inicio de la investigación	X				
Recopilación de datos	X	X	X		
Análisis de resultados				X	
Reporte de la investigación				X	
Publicación					X

# FORMATO PARA RECOPIACION DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_

Diente : \_\_\_\_\_

---

---

## TIPO DE TRATAMIENTO :

1er.mes

3er.mes

6to.mes

Profundidad de bolsa

---

Nivel de inserción

---

Indice de placa

---

Presencia de sangrado

---

Movilidad

---



FORMATO PARA INDICE DE PLACA

Nombre-----

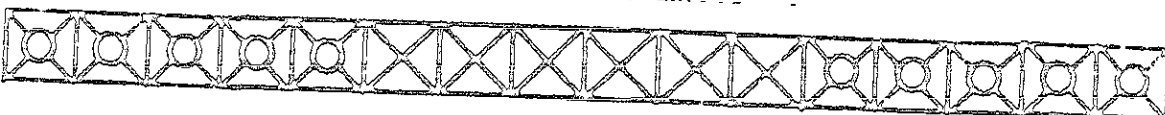
Expediente-----

Examinador-----



FECHA

INDICE



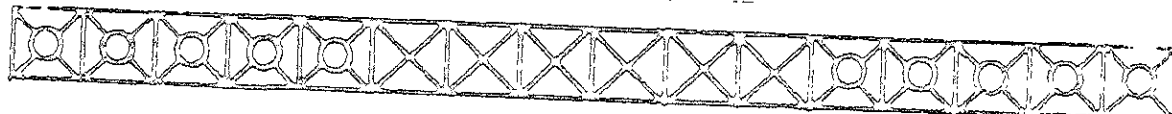
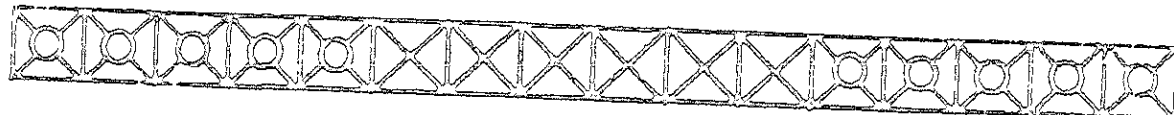
FECHA

INDICE



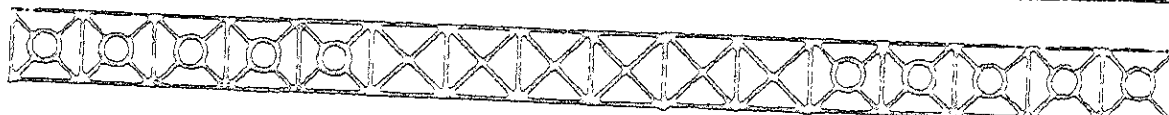
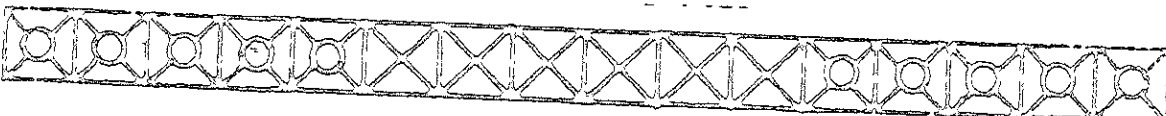
FECHA

INDICE



FECHA

INDICE



FECHA

INDICE

1. Kornman KS. Antimicrobial agents, state of the science review. In: Loe H, Kleinman D. Eds. *Dental Plaque Control Measures and Oral Hygiene Practices*. Oxford, England: IRL Press Limited 1986: 5
2. Listgarten MA. The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. *J. Clin Periodontol* 1988; 15:485-487
3. Pitcher GR, Newman HN, Strahan JD. Access to subgingival plaque by disclosing agents using mouth rinsing and direct irrigation. *J. Clin Periodontol* 1980; 7:300-308
4. Braun RE, Ciancio SG. Subgingival delivery by an oral irrigation device. *J Periodontol* 1992; 63:469-472
5. Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS. Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J Clin Periodontol* 1979; 6:83-92.
6. Lindhe J, Heiji L, Goodson JM, Socransky SS. Local tetracycline delivery using hollow fiber devices in periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1979; 6:141-149.
7. Addy M, Rawle I, Handley R, Newman HN, Coventry JF. The development and in vitro evaluation of acrylic strips and dialysis tubing for local drug delivery. *J Periodontol* 1982; 53:693-699.
8. Khoo JGL, Newman HN. Subgingival plaque control by a simplified oral hygiene regime plus local chlorhexidine or metronidazole. *J Periodont Res* 1983; 18:607-619.
- 9.bis Tonetti M, Cugini MA, Goodson JM. Zero-order deliver with periodontal placement of tetracycline-loaded ethylene vinyl acetate fibers. *Periodont Res* 1990; 25:243-249.
- 9.- Goodson JM, Holliborow D, Dunn RL, Hogan P, Dunham S. Monolithic tetracycline-containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets. *J Periodontol* 1983; 54:575-579.

10. Heijl L, Dahlen G, Sundin V, Wenander A, Goodson JM. A 4 quadrant comparative study of periodontal treatment using tetracycline containing drug delivery fibers and scaling. *J Clin Periodontol* 1991; 18:111-116.
11. Goodson JM, Tanner A, McArdle S, Dix K, Watanabe SM. Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: III. Microbiological response. *J Periodont Res* 1991; 26:440-451.
12. Maiden M, Tanner A, McArdle S, Najtauer K, Goodson JM. Tetracycline fiber therapy monitored by DNA probe and cultural methods. *J Periodont Res* 1991; 26:452-459.
13. Goodson JM, Cugini MA, Kent RI, et al. Multi-center evaluation of tetracycline fiber therapy. I. Experimental design. *J Periodont Res* 1991; 26:361-370.
14. Goodson JM, Cugini MA, Kent RI, et al. Multi-center evaluation of tetracycline fiber therapy. II. Clinical response. *J Periodont Res* 1991; 26:371-379.
15. Addy M, Hassan H, Moran J, Wade W, Newcombe R. Use of antimicrobial containing acrylic strips in the treatment of chronic periodontal disease: A three month follow-up study. *J Periodontol* 1988; 59:557-564.
18. Waerhaug J. Healing of the dentoepithelial junction following subgingival plaque control. II. As observed on extracted teeth. *J Periodontol* 1978; 49:119-134.
19. Reinhardt RA, Johnson GK, Tussing GJ. Root planing with interdental papilla reflection and fiber optic illumination. *J Periodontol* 1985; 56:721-726.
20. Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J Periodontol* 1990; 61:579-584.

21. Shaw JH, Griffiths A, Auskaps T. The influence of antibiotics on the periodontal syndrome in the rice rat. *J Dent Res* 1961; 40:511-519.
22. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, et al. Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol* 1989; 60:485-490.
23. Golub LM, Wolf, M, Lee Hm, Ramamurthy TF, Zambon J, Ciancio S. Tetracyclines inhibit tissue collagenolytic enzyme activity: a new concept in the treatment of periodontal disease. *J Dent Res* 1984; 63:267 (Abstr.869)
24. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial and etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994; 5:78-111.
25. Drisko CL., Cobb C.M., Killoy WJ et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: Clinical response. *J. Periodontol* 1995; 66: 692-699.
26. Drisko CH. Non-surgical therapy: Pharmacotherapeutics. *Ann Periodontol* 1996; 1:491-518.
27. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; 36:177-187.
28. Lindhe J. Hamp SE, Loe H. Plaque induced periodontal disease in beagle dogs - a 4 year clinical roentgenographical and histometric study. *J Periodont Res* 1975; 10: 243-255.
29. Listgarten MA. Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol* 1967; 47:1-18.



30. Socransky SS, Manganiello AD, Propas D, Oram V, van Houte J. Bacteriological studies of developing supragingival dental plaque. *J Periodont Res* 1977; 12:90-106.
31. Socransky SS, Microbiology of periodontal disease – present status and future considerations. *J Periodontol* 1977; 48:497-504.
32. Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1979; 6:351-382.
33. Socransky SS. Criteria for the infectious agents in dental caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1979; 6:16-21.
34. Siegrist B, Kornman KS, Nuki K, Soskolne A. Microbiology of ligature induced gingivitis in beagle dogs. *J Dent Res* 1980; 59:387 (Abstr. 478).
35. Page RC, Schroeder HE, Periodontitis in Man and Other Animals. A Comparative Review. Basel: Karger; 1982.
36. Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M. Some microbiological and histopathological features of periodontal disease in man. *J Periodontol* 1980; 51:264-269.
37. Aitman LC, Page RC, Vandesteen GE, Dixon LI, Brodperd C. Abnormalities of leukocyte chemotaxis in patients with various forms of periodontitis. *J Periodont Res* 1985; 20:553-563.
38. Slots J. The predominant cultivable microflora of advanced periodontitis. *Scand J Dent Res* 1977; 85:114-121.
39. Tanner AC, Haffer C, Bratthall GT, Visconti RA, Socransky SS. A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. *J Clin Periodontol* 1979; 6:278-307.
40. White D, Mayrand D. Association of oral *Bacteroides* with gingivitis and adult periodontitis. *J Periodont Res* 1981; 16:259-265.

41. Moore WEC, Ranney RR, Holdeman LV. Subgingival microflora in periodontal disease: Cultural studies. In: Genco RJ, Mergenhagen SE, eds. Host Parasite Interactions in Periodontal Diseases. Washington, DC: ASM Publications. 1982; 13-26.
42. Zambon JJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. *J. Clin Periodontol* 1985; 12:1-20.
43. Genco RJ, Zambon JJ, Christersson LA. The origin of periodontal infections. *Adv. Dent Res* 1986; 2:245-259.
44. Slots J, Bragd L, Wikstrom M, Dahlen G. The occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* in destructive periodontal disease in adults. *J Clin Periodontol* 1986; 13:570-577.
45. Slots J. Bacterial specificity in adult periodontitis. A summary of recent work. *J Clin Periodontol* 1986; 13:912-917.
46. Newman MG, Socransky SS, Savitt ED, Propas DA, Crawford A. Studies of the microbiology of periodontosis. *J Periodontol* 1976; 47:373-379.
47. Newman MG, Socransky SS. Predominant cultivable microbiota in periodontosis. *J Periodont Res* 1977; 12:120-128.
48. Christersson LA, Slots J, Rosling BG, Genco RJ. Microbiological. Moscow, Tannenbaum vol. 62, No. 5
49. Loesche WJ. Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sci Rev.* 1976; 9:65-107  
 Listgarten MA, Lindhe J, Hellden L. Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical, microbiological and histological observations. *J Clin Periodontol* 1978; 5:246-271.  
 Williams BL, Osterberg SK, Jorgensen J. Subgingival microflora of periodontal patients on tetracycline therapy. *J Clin Periodontol* 1979;6:210-221.  
 Genco RJ. Antibiotics in treatment of human periodontal diseases. *J Periodontol* 1981; 52:545-558.

- Loesche WJ, Syed SA, Morrison EC, et al. Infections due to anaerobic bacterial with short-term treatment with metronidazole. *J Periodontol* 1981; 8:29-44.
- Lindhe J, Liljenberg B, Adielson B, Börjesson I. The effect of metronidazole therapy on human periodontal disease. *J Periodont Res* 1982; 17:534-536.
- Ciancio SG, Slots J, Reynolds HS, et al. The effect of short/term administration of minocycline HCl on gingival inflammation and subgingival microflora. *J Periodontol* 1982; 53:557-561.
- Komman KS, Karl EH. The effect of long/term low/dose tetracycline therapy on the subgingival microflora in refractory adult periodontitis. *J Periodontol* 1982; 53:604-610.
- Lindhe J, Liljenberg B, Adielsson E. Effect of long/term tetracycline therapy on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1983; 10:590-601.
- Loesche WJ, Syed SA, Morrison EC, et al. Metronidazole in periodontitis. I. Clinical and bacteriological results after 15 to 30 weeks. *J Periodontol* 1984; 55:325-335.
- Heijl L. The use of chemotherapy in the management of subgingival microbiota. In: *The Dental Taken from the Journal of Periodontology*.
50. Moskow BS. Repair of an extensive periodontal defect after tetracycline administration. *J Periodontol* 1986; 57:29-34.
51. Mattout P, Moskow BS, Fourel J. Repair potential in localized juvenile periodontitis. A case in point. *Periodontol* 1990; 61:653-660.
52. Golub LM, Lee HM, Nemiroff A, McNamara TF, Kaplan R, Ramamurthy NS. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes; preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodont Res* 1983; 18:516-526.
53. Golub LM, Ramamurthy NS, McNamara TF, et al. Tetracycline inhibit tissue collagenase activity: A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J Periodont Res* 1984; 19:651-655.

54. Golub LM, Goodson JM, Lee HM, et al. Locally and low/dose systemically administered tetracyclines inhibit tissue collagenase activity: Potential new approaches in the treatment of periodontal disease. *J Periodontol* 1985; 56(Suppl.):93-97.
55. Golub LM, Wolff M, McNamara TF, Ramamurthy NS, Zambon J, Ciancio SG. Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mammalian sources. *J Periodont Res* 1985; 20:12-23.
56. Golub LM. Reduction with tetracycline of excessive collagen degradation in periodontal and other diseases. *NY State Dent* 1990; 56:24-26.
57. Golub LM, Ciancio S, Ramamurthy NS, et al. Low-dose doxycycline therapy: Effect on gingival & crevicular fluid collagenase activity in humans. *J Periodont Res* 1990; 25:321-330.
58. McCullough CAG, Birek P, Overall C, Aiken S, Lee W, Kukarni G. Randomized controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high risk patients: Antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clin Periodontol* 1990; 17:616-622.
59. Southard GL, Boulware RT, Walborn DR, et al. Sanguinarine-a new antiplaque agent. *Compend Contin Educ Dent* 1984; 5(Suppl.):72-75.
60. Goodson MA, Cugini RL, Kent GC, et al. Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy> II Clinical response. *J Periodont Res* 1991;26:371-379.
61. Goodson JM, Hogan P, Dunham S. Clinical responses following periodontal treatment by local drug delivery. *J Periodontol* 1985; 56:81-87.

62. Lindhe J, Heijl L, Goodson M, Socransky SS, Local tetracycline delivery using hollow fiber devices in periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1979; 6:141-149.
63. Heijl L, Dahlen G, Sundin Y, Wenander A, Goodson JM. A 4 quadrant comparative study of periodontal treatment using tetracycline containing drug delivery fibers and scaling. *J Clin Periodontol* 1991; 18:111-116.
64. Drisko C, Cobb C, Killoy R, et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers. Clinical response *J Periodontol* 1995; 66:692-699.
66. Lowenguth R, Caton J, Chin I, et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers. Microbiologic response. *J Periodontol* 1995; 66:700-707.
67. Maiden MFJ, Tanner A, McArdle S, Najpauer K, Goodson JM. Tetracycline fiber therapy monitored by DNA probe and cultural methods. *J Periodont Res* 1991; 26: 452-459.
68. Sanz M, Serrano C, Garcia C, Echevarria C, O'Connor A. Clinical and microbiological efficacy of tetracycline fiber therapy in relapsing periodontal sites during supportive periodontal therapy. *J Dent Res* 1997; 76(Spec.Issue):153 (Abstr. 1116).
69. Newman MG, Kornman KS, Doherty FM, A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root/planning in maintenance patients: clinical results. *J Periodontol* 1994; 65:685-691.
72. Corsair A, Long-term effect of tetracycline fibers on recurrent lesions in periodontal maintenance patients. *Periodontol Clin Invest* 1994; 16:8-13.
73. Kerry G. Tetracycline-loaded fibers as adjunctive treatment in periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1994; 125:1199-1203.
74. Slots J, Ramss TE. Microbiology of periodontal disease. In: Slots, J, Taubman MA, ed. *Contemporary oral microbiology. And immunology*. St. Louis: CV Mosby Co., 1992: 425-443.

ESTI TESIS DI SMA  
 SAM BER PA

75. Listgarten MA. The structure of dental plaque. *Periodontol* 2000 1994; 5: 52-65.
76. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal disease. *Periodontol* 2000 1994; 5: 78-111.
77. Slots J, Rams TE, Listgarten MA. Yeasts, enteric rods and pseudomonads in the subgingival flora of severe adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1998; 3: 47-52.
78. Ebersole JL, Taubman MA, Smith DJ, Haffajee AD. Effect of subgingival scaling of systemic antibody responses to oral microorganisms. *Infect Immun* 1985; 48: 534-539.
79. Slots J, Mahimo P, Levine MJ, Genco RJ. Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol* 1979; 50: 494-509.
80. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 193-207.
81. Mousques T, Listgarten MA, Phillips RW. Effect of scaling and root planing on the composition of the human subgingival microbial flora. *J Periodont Res* 1980; 15: 144-151.
82. Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human Periodontitis. *J Periodontol* 1990; 61: 579-584.
83. Nyvad B, Kilian M. Microbiology of the early colonization of human enamel and root surfaces *in vivo*. *Scand J Dent Res* 1987; 95: 369-380.
84. All RW, Lie T, Skaug N. Early effects of periodontal therapy on the detection frequency of four putative periodontal pathogens in adults. *J Periodontol* 1992; 63: 540-547.

85. Renvert S, Wikström M, Dahlén, Slots J, Egelberg J. On the inability of root debridement and periodontal surgery to eliminate *Actinobacillus actinonyctemcomitans* from periodontal pockets. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 351-355.
86. Fives-Taylor PM, Meyer DH, Sreenivasan PK, Mintz KP. Invasion of cultured epithelial cells by periodontopathogens. In: Genco RJ, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S, ed. *Molecular pathogenesis of periodontal disease*, Washington, DC: Am Soc. Microbiol, 1994. 57-68.
87. Adriaens PA, DeBoeer JA, Loesche WJ. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1988; 59: 222-230.
88. Dzink JL, Gibbons RJ, Childs WC III, Socransky SS. The predominant cultivable microbiota of crevicular epithelial cells. *Oral Microbiol Immunol* 1989; 4: 1-5.
89. Wunderlich RC, Singleton M, O'Brien WJ, Caffesse RG. Subgingival penetration of applied solutions. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1984; 6: 65-71.
90. Waerhaug J. Effect of toothbrushing on subgingival plaque formation. *J Periodontol* 1981; 52: 30-34.
91. West BL. An evaluation of an oral irrigating devices ability to reduce the microbial count of subgingival plaque at six millimeters in depth. Thesis. University of Missouri-Kansas City, 1983.
92. Braun RE, Ciancio SG: Subgingival delivery by an oral irrigation device. *J Periodontol* 1992; 63: 469-472.
93. Clark, SM. The influence of two ultrasonic tips on root surfaces - *in vivo*. *Gen Dent* 1990; 38: 125-128.