



*Asesorías y Tutorías para la Investigación Científica en la Educación Puig-Salabarría S.C.
José María Pino Suárez 400-2 esq a Lerdo de Tejada, Toluca, Estado de México. 7223898475*

RFC: ATI120618V12

Revista Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores.

<http://www.dilemascontemporaneoseduccionpoliticayvalores.com/>

Año: VIII Número: 1 Artículo no.:70 Período: 1 de Septiembre al 31 de diciembre, 2020

TÍTULO: Minociclina como coadyuvante de la terapia periodontal, características y evidencia de su uso en odontología. Revisión bibliográfica.

AUTORES:

1. Esp. Ricardo Enrique Cuesta Guerra
2. Ph.D. Gabriela Liseth Vaca Altamirano.
3. Esp. Yaima Pacheco Consuegra.
4. Máster. Segundo Enrique Vaca Zambrano.

RESUMEN: La terapia antibiótica es usada como complementaria a la terapia mecánica en la enfermedad periodontal; sin embargo, su uso puede provocar efectos secundarios considerables, así como también no alcanzar la dosis necesaria para tratar la infección. En odontología, uno de los antibióticos usados en terapia periodontal es la minociclina, la cual presenta efectos adversos que limitan su uso, por lo que el desarrollo de sistemas de liberación controlada ha permitido su utilización. Durante esta revisión bibliográfica fueron analizados los resultados del uso de la minociclina a través de los dispositivos de liberación prolongada en el control de los microorganismos de la bolsa periodontal concluyendo que las microesferas de minociclina logran una mayor biodisponibilidad del medicamento usando bajas concentraciones de fármaco lo que reduce sus efectos adversos.

PALABRAS CLAVES: Antibacterianos, minociclina, microesferas, enfermedades periodontales, bolsa periodontal.

TITLE: Minocycline as coadjuvant to periodontal therapy, characteristics and evidence of its use in dentistry. Review.

AUTHORS:

1. Esp. Ricardo Enrique Cuesta Guerra
2. PhD. Gabriela Liseth Vaca Altamirano.
3. Esp. Yaima Pacheco Consuegra.
4. Master. Segundo Enrique Vaca Zambrano.

ABSTRACT: Antibiotic therapy is used as a complement to mechanical therapy in periodontal disease; however, they can trigger considerable side effects, as well as not reaching the dose needed to treat the infection. In dentistry, one of the antibiotics used in periodontal therapy is minocycline, which has adverse effects that limit its use, because of the development of controlled release systems has allowed its use. During this bibliographic review, we analyze the results of the use of minocycline through prolonged-release devices in the control of periodontal pocket microorganisms, concluding that minocycline microspheres achieve greater bioavailability of the drug using low drug concentrations, which reduces its side effects.

KEY WORDS: Antibacterial, minocycline, microspheres, periodontal diseases, periodontal pocket.

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades periodontales son las afecciones más comunes de la cavidad oral que afectan al género humano, las mismas que dañan tanto al periodonto de protección como al periodonto de inserción. Las periodontopatías como la gingivitis y la periodontitis se ubican en el segundo lugar

de los problemas de salud bucal que mayormente afectan a la población de hecho se considera que un 70% de la población mundial está afectada por alguna de estas.

Los resultados de estudios clínicos revelan que las lesiones producidas por las periodontopatías que afectan a las estructuras de soporte de los dientes en los adultos jóvenes son irreparables y que en la tercera edad privan a muchas personas de poseer todas sus piezas dentales. La prevalencia y gravedad de las periodontopatías varían en función de factores sociales, ambientales, enfermedades bucales y generales, y particularmente de la situación de higiene bucal individual (Vega Gutierrez, 2012).

En la época actual, se han identificado numerosos factores de riesgo para las enfermedades gingivales y periodontales. La placa dentobacteriana y el microbiota del surco gingival están fuertemente relacionadas con el origen y ulterior desarrollo de la gingivitis, la que puede evolucionar hacia la enfermedad periodontal que es más destructiva y crónica (Bascones & Figuero, 2005).

La respuesta de los tejidos periodontales a los microorganismos no resulta de la invasión bacteriana, sino más bien de la difusión de productos microbianos (inmunógenos) dentro de los tejidos gingivales a través del epitelio de unión, la pared blanda del surco gingival y la bolsa periodontal. La ulterior destrucción de los tejidos periodontales parece deberse a fenómenos relacionados con la activación del sistema inmune y otros mecanismos defensivos del huésped. La gravedad de las periodontopatías tiende a aumentar en el curso de su evolución y en ausencia de tratamiento, que al progresar destruye los tejidos periodontales, ocasionando importantes mutilaciones de las arcadas dentales, repercutiendo en la salud de las poblaciones y en su calidad de vida (Bascones & Figuero, 2005).

La decisión sobre la prescripción de medicamentos y uso por parte del clínico cuando se realiza tratamiento periodontal es frecuente y debe basarse en la evidencia científica disponible.

Uno de los principales medicamentos usados en la terapia son los antibióticos, reconocidos agentes antimicrobianos que impiden la proliferación de infecciones y se usan en los procesos infecciosos que afectan la salud bucal en pacientes niños, jóvenes y adultos mayores ^(Casellas, 2017). Estos se clasifican dependiendo de la forma en cómo actúan bacteriostáticos y bactericidas ^(Muñoz, 2017).

Una de las familias de antibióticos utilizada en el tratamiento de infecciones generalizadas y en especial en infecciones bucodentales son las tetraciclinas y entre las más utilizadas la minociclina, que es un antibiótico semisintético perteneciente a la segunda generación de tetraciclinas presentada por primera vez en 1967 es usada por ser la más liposoluble de las tetraciclinas comerciales (Palacio, Herrera, & Duque, 2008).

Es un agente antibacteriano de amplio espectro con actividad contra microorganismos grampositivos, gramnegativos aerobios y anaerobios, presenta un mecanismo de acción sobre la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por lo que exhibe un efecto bacteriostático (Frangkou, Poulakou, & Blizou, 2019).

A nivel internacional, las formas farmacéuticas de la minociclina tienen presentaciones definidas como: cápsulas, tabletas, geles, ungüentos, hilos y microesferas de concentraciones variadas (Aragón Fernández & González Santos, 2016).

En el Ecuador la única forma farmacéutica comercializada es cápsula dura de minociclina de 100mg producida por la Farmacéutica REFERMED.

La minociclina caracterizada como antibiótico para contrarrestar infecciones ocasionadas por bacterias bucales, es desarrollada en 3 formas de aplicación local, tales como; hilos, microcápsulas o microesferas y en ungüentos o pomadas ^(Salazar, 2002).

Por otra parte, considerando los efectos adversos que presenta la minociclina como la aparición de manchas pardas en los dientes, el descubrimiento de dispositivos de liberación prolongada de microesferas de minociclina representa ventajas significativas (Orellana & González, 2019), ya que

mejora la biodisponibilidad y actividad del antibiótico sobre la bolsa periodontal previo al raspado y alisado radicular con el propósito de mejorar el pronóstico del proceso y evitando la progresión de la enfermedad periodontal de modo que la acción del antibiótico libere una cantidad suficiente de forma terapéutica relacionada con una cantidad inicial y posteriormente se libere de una manera lenta asegurando un efecto eficaz durante el tratamiento (Aragón Fernández & González Santos, 2016).

Bajo este preámbulo, el presente artículo tiene como principal finalidad conocer los usos de los dispositivos de liberación prolongada de minociclina focalizándose en la terapia de la enfermedad periodontal y las ventajas de este tratamiento ante la terapia farmacológica convencional usada en esta patología.

DESARROLLO.

Materiales y métodos.

Se realizó una investigación de tipo bibliográfica, documental, exploratoria y no experimental, cualitativa mediante una búsqueda de artículos en bases de datos como: Pubmed, Scielo y Dentistry and Oral. Se revisaron un total de 50 artículos científicos que fueron obtenidos introduciendo los términos “dispositivos de liberación prolongada de minociclina” y “usos en odontología de las microesferas de minociclina” en el periodo enero de 2000 a enero 2020; en los buscadores mencionados, una vez revisados los 50 artículos fueron seleccionados 47, ya que contenían la información necesaria para cumplir con el objetivo principal de esta revisión. Además, se consideró un estudio llevado a cabo en 1997, ya que en este artículo se encontró la base de los primeros dispositivos de liberación prolongada a base de minociclina.

Resultados.

Infecciones periodontales.

Las infecciones periodontales son un conjunto de patologías bucodental infecto inmuno inflamatoria ubicadas en la encía y las estructuras de soporte del diente (ligamento y hueso alveolar) las mismas que con el tiempo pueden producir una pérdida de inserción clínica, presencia de bolsas periodontales hasta llegar a la perdida prematura de las piezas dentarias (Bascones & Figuero, 2005).

En la cavidad oral existe un equilibrio microbiológico en un estado de salud, el biofilm y el huésped se encuentran en una convivencia, no se encuentra evidencia de invasión bacteriana, ya que el flujo de la saliva, el líquido crevicular que se encuentra en el surco gingival ayuda a eliminar la carga bacteriana (Palacios, Herrera, & Duque, 2008); sin embargo, estas bacterias que forman parte del biofilm de la cavidad bucodental podrían cambiar su fenotipo dejando de ser flora normal e iniciando procesos agresivos como la formación de la bolsa periodontal, destrucción del tejido conectivo y reabsorción del hueso alveolar a través de mecanismos inmunopatogénicos (Bascones & Figuero, 2005).

Entre los mecanismos inmunopatogénicos se podrían citar por ejemplo que la acumulación de placa en el margen gingival causa una respuesta inflamatoria, que de no ser controlada aumentaría el nivel del líquido crevicular, aumentando así la hemoglobina, haptoglobina y transferrina, las cuales son consumidas por las bacterias proteolíticas presentes en el biofilm subgingival y otras bacterias que aumentan la inflamación y produce daño a los tejidos del huésped; además, los péptidos de la saliva, los neutrófilos y las defensinas que con el propósito de defender a la cavidad oral de los invasores bacterianos inician la producción de las Interleucinas como Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), interleuquina-1 β (IL-1 β), y mediadores inflamatorios tales como la prostaglandina E2 que son conocidos inductores de la resorción ósea (Ray C, David W, Steven, Donald F, & Gary C, 2001).

Estos se encuentran en niveles altos en tejidos gingivales y líquido crevicular gingival de pacientes con enfermedad periodontal (Gopinath V, 2009).

Entre bacterias anaerobias gramnegativas más importantes y prevalentes en el área subgingival son el *Actinobacillusactinomycetemcomitans*, *Porphyromonasgingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerellaforsythensis*, *Bacteroidesforsythus* y *Treponema denticola* (Bascones & Figuero, 2005) (Ray C, David W, Steven, Donald F, & Gary C, 2001).

Debida a la progresión de la patología que se podría presentar en el caso de no ser tratada, ha sido clasificada dependiendo de su estado en gingivitis que está limitada a la encía y periodontitis extendida a tejidos más profundos; siendo la primera producida cuando la placa bacteriana introduce toxinas en los tejidos, provocando la inflamación o irritación de las encías, y la mayoría de los casos pueden causar la pérdida de los dientes, mal aliento, encías sensibles, sangrado frecuente (Vega Gutierrez, 2012). Es importante señalar, que del agravamiento de la gingivitis se produce la periodontitis o piorrea que se identifica cuando las encías presentan una infección grave, perjudicando el tejido blando y destruyendo el hueso dental y el ligamento periodontal; en esta patología, las bacterias van creando un espacio entre el diente y los tejidos de sostén. Cuando el infiltrado inflamatorio gingival desborda la barrera de defensa, desencadena así la formación de la bolsa periodontal. Esta patología es diagnosticada cuando el sangrado o enrojecimiento de las encías es continuo, pudiendo progresar de forma crónica, progresiva o necrotizante (Vega Gutierrez, 2012).

El tratamiento exitoso de estas periodontopatías depende de detener la destrucción del tejido mediante la eliminación o el control de los agentes etiológicos, en el caso que esta infección sea leve terapias tradicionales como el cepillado dental, el uso de hilo dental, la irrigación subgingival y el desbridamiento mecánico aseguran el mejoramiento de la misma, sin embargo a medida que se profundiza el bolsillo periodontal, los procedimientos antes mencionados, pierden efectividad ya

que por sí solos no pueden eliminar las bacterias invasivas y patógenas debido a su ubicación dentro de la encía y los tejidos dentales, que son inaccesibles para los instrumentos periodontales, por lo que el uso de antibioticoterapia local y sistémica resulta una opción favorable (Gopinath V, 2009).

Tratamiento farmacológico en la enfermedad periodontal.

Fármacos como la clorhexidina, metronidazol y las tetraciclinas han sido usados en el tratamiento coadyuvante de la terapia periodontal; sin embargo, varios estudios enuncian que son las tetraciclinas los antibióticos que con más frecuencia se han utilizado para el tratamiento auxiliar de la periodontitis (Palacios, Herrera, & Duque, 2008).

Las tetraciclinas son consideradas como antibióticos de amplio espectro, ya que son activas contra una gran variedad de bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y negativas incluyendo *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Plasmodium*spp y *Mycoplasma pneumoniae* (Garrido Mesa N, 2013).

A más de la actividad antibacteriana exhiben actividad antiinflamatoria, anti apoptótica, anticolagenasa, y efectos inhibitorios en la proteólisis, angiogénesis y metástasis, por lo que se amplía su uso en otro tipo de patologías inflamatorias como la rosácea, enfermedades neutrofilicas, pyoderma gangrenoso, sarcoidosis, enfermedades periodontales y desórdenes autoinmunes (Garrido Mesa N, 2013).

Las tetraciclinas producen los siguientes efectos adversos, causan insuficiencia renal, hígado graso, así como también produce fotosensibilidad por manifestarse como una reacción exagerada al sol, en los huesos y dientes en desarrollados cambiándoles de coloración, hipoplasia del esmalte dental y el crecimiento óseo anormal en niños menores a 8 años de edad (Garrido Mesa N, 2013); además, causa náuseas, vómitos, diarrea, sobre infecciones por *Cándida*, siempre se debe administrar con agua porque produce erosiones en el esófago (Vega Gutierrez, 2012).

La doxiciclina y la minociclina están incluidas en este grupo, siendo estas semisintéticas por lo que se absorben mejor en el intestino y en consecuencia inhiben menos la flora intestinal normal, además de no depositarse con facilidad en los tejidos calcificados (Martínez J, 2003).

Su mecanismo de acción es inhibir de manera reversible la síntesis proteica en las células procariotas que contienen un ribosoma 30s(subunidades), bloqueando la unión de aminoacil ARNt con el sitio aceptor Locus A, la tetraciclina accede al sitio de acción en los ribosomas bacterianos donde es transportada por medio de la membrana plasmáticas, al ribosoma donde ejerce su mecanismo de acción antimicrobiana (Bennett, Dolin, & M, 2015).

La minociclina considerada como una de las tetraciclinas con actividad neuro protectora, ya que se han demostrado su actividad protectora en isquemia, lesiones traumáticas del cerebro, y en el dolor neuropático y en enfermedades neurodegenerativas como el Párkinson, alzhéimer, y Esclerosis amiotrófica lateral (Sheng Z, 2018) (Malhotra K & et al., 2018), también es usada en el tratamiento de acné vulgaris, de infecciones de transmisión sexual como el VIH, y la artritis reumatoidea (Garrido Mesa N, 2013). Se han registrado estudios que indican que la dosis segura de minociclina es de 200 mg/día son recomendadas por la FDA (food and drug administration).

Sin embargo, a pesar de que es considerada una dosis segura, pueden aparecer efectos adversos leves como nausea, vértigo, mareos, pero también efectos como el alto riesgo de producir un síndrome similar al lupus eritematoso y una pigmentación irreversible en dientes desarrollados por lo que su uso es limitado (Garrido Mesa N, 2013).

En la enfermedad periodontal que está caracterizada por un proceso inflamatorio y bacteriano la actividad antibacteriana, antiinflamatoria, anti-apoptótica y anticolagenasa hace que la minociclina sea un excelente antibiótico usado en el tratamiento de las periodontopatias (Garrido Mesa N, 2013).

Además, después de la administración de este antibiótico se han detectado niveles adecuados tanto en plasma, líquido crevicular y gingival lo que a su vez desencadena una significativa estimulación de los osteoclastos y además una larga exposición de estas células a este antibiótico estimulan un incremento de la mineralización de la matriz del hueso (Gomes PS, 2007). Cabe mencionar además, que estos efectos son alcanzados sin modificar la sobrevivencia y expresión de las proteínas de los fibroblastos gingivales humanos, células epiteliales y de los fibroblastos del ligamento periodontal (Susuki A, 2006).

Una dosis de 100-200 mg al día por 7 a 14 días, produce reducción en los recuentos bacterianos totales, eliminación completa de las espiroquetas por períodos de más de dos meses y mejoría en parámetros clínicos como sangramiento al sondaje, profundidad del sondaje y niveles de inserción (Basegmez C, 2011); sin embargo, son los efectos adversos de la minociclina conjuntamente con la ineffectividad de que se alcancen concentraciones efectivas de antibiótico sistémicamente hace que la terapia con minociclina de manera local (Villafuerte, 2018) se ha considerado una de las alternativas más importantes en el tratamiento de la enfermedad periodontal, ya que entre las principales ventajas de la administración de medicamentos de manera local está que la terapia no depende del compromiso del paciente en tomar su medicamento en un tiempo y dosis establecida, ya que puede ser aplicado de manera directa en el consultorio odontológico sobre el área afectada por lo que otras partes del cuerpo no serán afectadas por sus efectos adversos (Gopinath V, 2009).

Dispositivos de liberación prologada.

Los dispositivos de liberación prolongada fueron diseñados para mejorar las características y propiedades de los medicamentos, en donde se libera una cantidad inicial, y posteriormente, se liberará sustancias activas de manera lenta en los tratamientos (Nishu S, 2013).

Estos sistemas se llevan utilizando varias décadas, aunque siguen apareciendo novedades diseñadas para facilitar la posología o aportar un mejor perfil farmacocinética (Arora, Ali, Alka, & Sanjula, 2006).

Se trata de matrices lipídicas, hidrofílicas o de polímeros insolubles que permiten la difusión o liberación del principio activo de manera más uniforme y prolongada (Sato & Kawashima. et al, 2004).

El mecanismo de liberación de principios activos usado por estos dispositivos se describe en tres etapas:

1) Primero; una liberación inicial del principio activo enlazado a la superficie o embebida en la región superficial, **2)** Seguido por una liberación difusional del principio activo a través de la matriz del polímero y a través de los poros durante la degradación de la matriz, y **3)** por último, la liberación erosional **del principio activo**, por la desintegración de la matriz del polímero y disolución después que la matriz pierde su integridad y las cadenas del polímero son degradadas a un tamaño lo suficientemente pequeñas como para ser solubilizadas (Domínguez, 2017).

La liberación controlada intenta suprimir o inhabilitar los efectos adversos que provoca la concentración terapéutica de un medicamento, por lo cual, se puede valorar los dispositivos liberadores de fármacos enfocados en macropartículas (Aragón Fernández & González Santos, 2016).

El uso de estos dispositivos de liberación prolongada puede producir muchas ventajas sobre la administración sistémica como sería el caso de mayor concentración en la bolsa periodontal, además a medida que el material se degrada se produce la liberación del fármaco, lo que indica que la administración de este sea menos frecuente limitando sus efectos adversos (Harpenau, Kao, & William, 2015).

Además, estos dispositivos pueden ser usados en nuevas vías de administración ya sea intraocular, intraarterial e inhalatoria en las cuales se administra microesferas saturadas de fármacos, lo que hace que estas microesferas se transitan por el torrente sanguíneo, de esta manera, el fármaco se puede dirigir hacia los tejidos específicos del organismo para lo cual ha sido indicado (López, 2017).

Antibióticos de liberación prolongada usados en odontología.

En la década de los años 90s, se propuso la utilización de antibióticos de liberación local controlada para el manejo de sitios que no responden adecuadamente al raspado y alisado radicular convencional (Orellana & González, 2019)

Entre las diferentes opciones de antimicrobianos de liberación controlada en periodoncia, se encontraron los enjuagues bucales, ungüentos, geles, sistemas de irrigación oral, irrigación subgingival, utilizando jeringas y aparatos de irrigación mecánica (Orellana & González, 2019).

Más recientemente, en la liberación de drogas, se ha incorporado agentes en vehículos de liberación sostenida, que permiten la administración subgingival de la droga lentamente, manteniendo niveles apropiados para evitar ser barrida por la acción del fluido crevicular (Cambas & Vélez, 2014).

El papel que desempeñan los antimicrobianos dentro del área odontológica como tópicos en el tratamiento de la periodontitis colocados dentro de la bolsa periodontal alcanzan altos niveles intrasurcales del medicamento con mínima exposición sistémica, ofreciendo mayor bienestar al paciente (Orellana & González, 2019).

El principal objetivo de los antibióticos de liberación local es descargar los antimicrobianos en los sitios infectados y sostener su concentración eficaz por un tiempo suficiente para combatir los microorganismos selectivamente (Cambas & Vélez, 2014).

Diferentes sistemas de liberación prolongada han sido desarrollados para el tratamiento de la periodontitis entre ellos el Periochip® (Dexcel® Pharma Technologies Ltd., Jerusalem) es una

matriz de gelatina hidrolizada con clorhexidina, Actisite® una fibra con polímero de tetraciclina, Atridox® (DenMat, Lompoc, CA) una formulación inyectable de doxiciclina, y Arestín® (OraPharma, Bridgewater, NJ) microesferas de minociclina con un polímero biodegradable poly (ácido láctico-co glicólico) (PGLA) (Nguyen & Hiorth, 2015).

Actisite® fabricado como un cordón o fibra de 0,25mm de diámetro y 23cm de largo, que contiene 12,7 mg de Tetraciclina hidroclicorada; cuando esta fibra es colocada dentro de la bolsa periodontal, se mantiene una concentración constante del antibiótico (Ainamo, 2015).

Atridox® producida DenMates es un sistema en gel con antibiótico al 10% y es aplicado subgingivalmente por medio de una jeringa, es inyectada en la bolsa periodontal y se solidifican al contacto con saliva o fluido crevicular, mostrando gran efectividad en cuanto a la disminución de los patógenos microbianos y a la reducción de bolsa periodontal (American Dental Association, 2016).

Periochip® o “chip o membrana de metil celulosa de clorhexidina el mismo una vez que es biodegradado tiene una actividad antiséptica-antimicrobiana dentro de la bolsa periodontal con una duración de 7 a 10 días de su efecto, manteniendo un promedio de la concentración del medicamento dentro del fluido crevicular de 125 µg/ml por 7 días. (Kaner, 2017) (Lujan & Meza, 2018).

Otro antibiótico que se suministra a través de un dispositivo de liberación local en gel es el Metronidazol al 25%, denominado comercialmente como Elyzol®. La forma de presentación es de base oleosa y una vez que se aplica subgingivalmente, se licua por la acción del calor corporal y se vuelve a endurecer formando cristales en contacto con el agua (Kaner, 2017).

Finalmente, Arestín® microesferas de minociclina son polímeros biodegradables que contienen el 2% del antimicrobiano; una vez en las bolsas periodontales, las microesferas se rompen liberando la

sustancia en el interior de estas, manteniéndose en una concentración de 340µg/ml, en el líquido crevicular in incluso después de 14 días (Ray C, David W, Steven, Donald F, & Gary C, 2001).

Además, otros dispositivos de liberación prolongada como implantes, películas multicapa han sido desarrollados a base del polímero PGLA y PLA o ácido poli láctico los cuales por sus características de no ser tóxicos y biodegradables son usados en la elaboración de implantes. Uno de ellos formado por PLA y tinidazol ha sido investigado en perros Beagle en donde se observó que el implante tiene una actividad del 65% por siete días lo que lleva a disminuir los síntomas en la periodontitis en perros (Nguyen & Hiorth, 2015).

Otro de los dispositivos en forma de películas multicapa de acetato de celulosa y un biomaterial denominado pluronic F-127, ha sido cargado con varios fármacos como el metronidazol, ketoprofeno, doxiclina, y simvastatina, estos dispositivos a pesar de que aún no han sido probados in vivo, por su costo y facilidad para ser desarrollado es considerado como una terapia farmacológica innovadora, ya que en un solo dispositivo existen un agama de fármacos que pueden ayudar en la terapia periodontal (Nguyen & Hiorth, 2015) (Lujan & Meza, 2018).

Finalmente, nanopartículas han sido creados para ser usados como vehículos de liberación de fármacos de periodoncia, este estudio demuestra como un hidrogel de carbopol 90 que contiene microesferas de albumina sérica cargadas con nanopartículas óxido de zinc y minociclina fueron probadas in vitro mostrando una alta efectividad antibacteriana (Mou & Liu, 2019), así como también complejos de quelatos que consisten en la asociación de tetraciclina y una sal de ácido graso los mismo que ofrecen mayor estabilidad del medicamento, una aplicación fácil y una liberación controlada durante varias semanas (Kirchberg, Eick, & Kiesow, 2019)

En consideración a los criterios y experiencias expuestas la aplicación de este tipo de antibióticos locales es de forma efectiva como coadyuvante en la terapia periodontal, no quirúrgica, especialmente en pacientes que no mejoran luego de un raspaje y alisado radicular.

Evidencia científica de las aplicaciones clínicas de las microesferas de minociclina.

Las primeras evidencias científicas del desarrollo de dispositivos de liberación prolongada de minociclina inician a partir de los años 90. Donde aparecen estudios que evidencian que si se administra dosis sistémicas de 100 y 200 mg/día por 8 días de minociclina logran tener una efectividad en la terapia periodontal, sin embargo, los intentos por lograr una mejor eficacia terapéutica y eliminar los efectos colaterales de este antibiótico, incentivaron por Goodson (1970), quien realizó la primera forma farmacéutica de liberación prolongada antibiótica; ésta fue denominada como fibra de tetraciclina, obteniendo resultados favorables en cuanto a reducción del contaje bacteriano y reducción de índices de inflamación; sin embargo, su poca actividad contra *Actinomycesactinomecetemcomitans* y *Porphiromonagingivalis*, hace que continúen investigaciones para el desarrollo de formas farmacéuticas que puedan ser usadas en la terapia periodontal (Zerpa Bolinches & Galván Guerrero, 2003).

En la misma década, Hawiraga y cols (1998) corroboran los efectos antibacterianos de la minociclina a pesar de que en su estudio 3 de los 28 pacientes tratados no presentaron disminución *P. intermedia* sugiriendo además que podrían tratarse a que estos individuos presentaban resistencia bacteriana por otra parte Okuda y cols (1992) indican que a medida que aumenta la profundidad del surco gingival se ve disminuida la efectividad de la terapia mecánica, por lo que el uso de minociclina junto a RAR redujo en proporciones significativas espiroquetas y bacilos móviles en comparación con los pacientes solo tratados con RAR (Martínez J, 2003).

Durante esta década, además, otros autores como Yeom y cols (1997) y Timmerman y cols (1996), demostraron que existe en parámetros clínicos como la hemorragia y profundidad al sondaje un decremento, así como también disminución microbiológica cuando la minociclina es aplicada con RAR (Yeom , Park, Lee, & Rhyu, 1997).

Hasta este punto, la evidencia indica que usando minociclina conjuntamente con la terapia mecánica ayuda no solo a disminuir la carga bacteriana sino también la clínica de la enfermedad periodontal; sin embargo, los estudios clínicos de los dispositivos de liberación de minociclina inician con Kurimoto, citado en (Matsubara, et al. 1987) quien desarrolla un ungüento de minociclina al 2% mientras que otros estudios llevados a cabo en 1994 y 1996 elaboran minociclina microencapsulada en un polímero biodegradable y gel de minociclina respectivamente, los cuales tienen la característica de reducir el conteo bacteriano mejorando las características clínicas de la patología (Zerpa Bolinches & Galván Guerrero, 2003) (Martínez J, 2003). Además, Van Steenberghe y cols (1999) prueban la actividad del ungüento de minociclina al 2% en un período de 15 meses como terapia adjunta al RAR concluyendo que existe una mejoría clínica en la reducción de la profundidad de sondaje y de la hemorragia gingival, y además una reducción de patógenos causantes de la patología lo que a su vez sugiere que no existiría la necesidad de cirugía (Martínez J, 2003).

Estudios más recientes sobre este tema como el de Castillo, B y cols (2010) corroboran la efectividad de la minociclina en gel como coadyuvante en la terapia periodontal convencional en la Enfermedad Periodontal Crónica Moderada-Avanzada; sin embargo, indican que es necesario establecer una dosis y concentración adecuada del gel o microesfera usada, para lograr la efectividad del antibiótico. Además, señalan que la Minociclina Hidroclorada en gel tiene alta sustentividad, liposolubilidad, amplio espectro, menor fototoxicidad, acción antiinflamatoria, lo que inhibe la resorción ósea y la síntesis de prostaglandinas, reducción del índice gingival y profundidad al sondeo (Castillo, Guerrero, Torres, Cortazar, Vilches, & Téllez, 2010).

Además, varios estudios *in vitro* corroboran que la minociclina hidroclorada es efectiva contra la gran mayoría de patógenos causantes de la enfermedad periodontal y además que de todas las tetraciclinas, la minociclina por su alta liposolubilidad (Pandit, Dahiya, & Gupta, 2013) es adecuada

para la generación de sistemas de liberación prolongada, por lo que el único producto que existe en el mercado como microesferas de minociclina es Arestin™ producido por Ora Pharma, Inc.

Por otra parte, un estudio farmacocinético de minociclina reveló niveles medios de saliva de dosis aproximadamente 1,000 veces más altos que los del suero lo que sugiere que la minociclina tiene una absorción mínima a través del bolsillo periodontal en el suero y permanece concentrada en la saliva reduciendo los signos clínicos de la periodontitis crónica (Gopinath V, 2009).

Arestin™ es la forma farmacéutica comercial que suministra minociclina en un sistema de suministro de microesferas en polvo. Las microesferas tienen diámetros que varían de 20 a 60 μ . El ingrediente activo es el hidrocloreto de minociclina que existe como partículas distribuidas por todo el interior de las microesferas. Cuando se administra Arestin™, se adhiere inmediatamente a la bolsa periodontal donde el fluido crevicular hidroliza el polímero generando canales llenos de agua dentro de las microesferas lo que ayuda a que la microesfera tenga liberación sostenida durante un periodo de 10 días que incluso puede continuar su efecto durante 14 días, una vez que ha finalizado su acción la microesfera es absorbida (Vaelant Pharmaceutical America Nort, 2017).

La primera evidencia científica encontrada sobre el uso de Arestin es un estudio llevado a cabo por Godipath y cols (2009) en él se comparó los efectos clínicos del RAR con los del RAR y la administración local de hidrocloreto de minociclina (1 mg) (Arestin™) administrado por vía subgingival en dos ocasiones durante el tratamiento al día 1 y 7, en pacientes con periodontitis crónica los cuales presentaban profundidad de sondaje de 5 a 8 mm, así como evidencia radiográfica de pérdida ósea. Este estudio fue llevado a cabo por un periodo de 6 meses y se determinaron parámetros como el índice de placa, el índice gingival, el índice de sangrado gingival y la profundidad de sondaje de la bolsa, observándose diferencias significativas en la disminución índice de placa en el periodo entre los 90 a 180 día de tratamiento, mientras que la disminución del

índice gingival, sangrado y profundidad de sondaje de la bolsa fue evidenciado a partir de los 30 días de tratamiento (Gopinath V, 2009).

Otro de los estudios llevado a cabo por Pandit y cols (2013) en el que comparó la eficacia de Arestin™ Microesferas de minociclina y Elyzol® gel de metronidazol al 25% (Alpharma ApS, Denmark) como terapia coadyuvante al RAR en el tratamiento de la periodontitis crónica. Los pacientes del grupo A fueron tratados con RAR + Arestin, al grupo B con RAR + Elyzol y al grupo C solo RAR, y fueron determinadas cuatro variables clínicas como Índice gingival, índice de placa, profundidad de la bolsa, y la profundidad de recesión gingival durante un intervalo de tiempo de 1 a 3 meses, determinándose que los dos disminuyen la profundidad de la bolsa y la placa bacteriana mientras que en la profundidad de recesión gingival la minociclina tienen un mayor efecto que el metronidazol lo que se podría justificarse por el hecho que la minociclina no solo presenta propiedades antibióticas sino también antiinflamatorias y anticolagenasa (Pandit, Dahiya, & Gupta, 2013).

Wu y cols (2019) también comparan los efectos de la minociclina y el metronidazol, en este caso fueron comparados la pasta de minociclina clorhidrato con la barra de metronidazol, dos formas farmacéuticas de liberación local de estos antimicrobianos; este estudio corrobora lo observado anteriormente; es decir, que la minociclina clorhidrato presenta mejor efecto sobre la clínica de la enfermedad periodontal lo que una vez más es atribuido al hecho de que presenta propiedades anti colagenasa lo que promueve la fijación y proliferación de células del ligamento periodontal en la superficie de la raíz, y acelera la fijación y el crecimiento celular (Wu, Wu, & Wu, 2019).

Chiappe y cols (2015) demuestra también lo mencionado hasta el momento, en su estudio muestran que los microgránulos de minociclina aplicados en pacientes no fumadores con periodontitis crónica junto con el raspado y alisado radicular, en sitios con profundidad de bolsillo de sondeo entre 6 y 8 mm, produjeron una mayor reducción en la profundidad de sondeo y el porcentaje de sitios de

sangrado, mayor fijación y mayor reducción de *Porphyromonas gingivalis* (Chiappe, Gomez, & Rodriguez, 2015).

Finalmente, Chackartchi T y cols (2019) en su estudio comparan Arestin con el Perio-chip de minociclina (fibras de minociclina) demuestran que arestín presenta mayor efectividad en la reducción de la bolsa periodontal ≥ 7 y disminuye el índice de necesidad de una cirugía en un 30% en comparación con el Perio chip quien disminuye la bolsa periodontal <6 reduciendo en 42% la necesidad de una cirugía (Chackartchi, Hamzani, Shapira, & Polak, 2019).

Por otra parte, a pesar de que se ha comprobado con varios estudios que el uso de minociclina como microesferas es altamente efectivo como coadyuvante en la enfermedad periodontal, en la actualidad varios investigadores continúan apostando al uso de minociclina de liberación prolongada usando otros sistemas de liberación, de esta manera un estudio de Kirchberg y cols (2019) muestra como la minociclina y la doxiciclina pueden formar quelatos al ser combinados con estearato de magnesio y calcio estabilizando de esta manera al principio activo y permitiendo la incorporación en una matriz de polímero PLGA poli (ácido láctico-coglicólico), esta nueva forma farmacéutica contiene 11.5% de minociclina y son de longitud ajustable y fáciles de manejar han sido realizados estudios de liberación in vitro revelando una liberación controlada de la droga durante 42 días siendo considerados como una terapia prometedora en la periodontitis (Kirchberg, Eick, & Kiesow, 2019).

Ou J y cols (2019) desarrollaron nanopartículas de albumina sérica cargadas con minociclina-óxido de zinc, incorporadas en un hidrogel de carbopol que contiene minociclina fueron investigadas las propiedades antibacterianas in vitro contra patógenos como *S. oralis*/*S. mitis*, *Porphyromonas gingivalis* (Pg), y *S. sanguis*/*S. gordonii*. El óxido de zinc es usado, ya que estudios han demostrado que evitan resistencia bacteriana por lo que al unirse con minociclina asegura la actividad del antibiótico, por otra parte, la albumina es una proteína en la plasma usada como un transportador

biodegradable del principio activo minociclina-óxido de zinc; mientras que el hidrogel es utilizado como el transportador biocompatible y biodegradable. Los resultados muestran que la formulación usada como sistema de liberación local disminuyen los efectos citotóxicos de la dosis de la droga reduciendo los efectos adversos, así como también presenta un amplio espectro antibacteriano, una liberación constante del fármaco y buenas propiedades adhesivas del hidrogel en ratas; por lo que concluyen que podría ser un dispositivo adecuado para la entrega controlada de drogas usando una vía bioadhesiva, con lo que incrementa la biodisponibilidad, la estabilidad minimizar la dosis y así reducir los efectos adversos de la minociclina; sin embargo, se necesitaran estudios sobre su farmacocinética, actividad en seres humanos para que pueda ser considerada como parte de la terapia periodontal (Mou & Liu, 2019).

También han sido desarrolladas microesferas de vidrio de polifosfato de calcio cargadas de minociclina (Gibson, Momeni, & Filiaggi, 2019). El polifosfato de calcio presenta propiedades antibacteriales y un remodeladoras de hueso por lo que al ser unida con la minociclina presentan posibles beneficios como la capacidad de liberarse como un gel o microesferas dependiendo de las características de la periodontitis presenta buenas cualidades bio adhesivas garantizando la estabilidad del portador del principio activo dentro del surco gingival sin necesidad de retención adicional; es biocompatibilidad y finalmente la presencia del polifosfato genera un efecto sinérgico con el antibiótico proporcionando un suplemento en el tratamiento de la periodontitis; sin embargo, estudios antibacterianos y de cultivo celular son necesarios para confirmar los beneficios mencionados (Gibson, Momeni, & Filiaggi, 2019).

Discusión.

Palacios et al. (2008) en su artículo sobre los sistemas de liberación controlada de antimicrobianos en periodoncia, resalta que el uso de este tipo de sistemas ha sido uno de los pilares en el tratamiento de muchas enfermedades entre ellas la enfermedad periodontal (Palacios, Herrera, & Duque, 2008).

Durante esta revisión bibliográfica hemos podido evidenciar que antibióticos como la clorhexidina, metronidazol y las tetraciclinas entre ellas la doxiciclina y minociclina son antibióticos efectivos en la terapia periodontal. Diferentes sistemas de liberación prolongada han sido desarrollados y estudiados para el tratamiento de la periodontitis entre ellos el Periochip® (Dexcel® Pharma Technologies Ltd., Jerusalem), Actisite®, Atridox® (DenMat, Lompoc, CA) y Arestin® (OraPharma, Bridgewater, NJ) (Nguyen & Hiorth, 2015).

De todos los mencionados, se confirma que la minociclina es efectiva en la enfermedad periodontal debido a sus características farmacológicas. Arestin® el único producto comercial bajo forma de microesferas de minociclina permite que el antibiótico sea liberado por más de 14 días consecutivos por lo que es altamente efectivo en la disminución de la clínica que se presenta en la enfermedad periodontal crónica así como también en la disminución de la bolsa periodontal siempre y cuando sea usado como terapia coadyuvante al raspado y alisado radicular (Chiappe, Gomez, & Rodriguez, 2015) (Chackartchi, Hamzani, Shapira, & Polak, 2019), (Gibson, Momeni, & Filiaggi, 2019), (Jolkovsky, 2015).

Por otra parte, también se confirma que la minociclina es efectiva contra los patógenos periodontales a concentraciones menores de 1µg/ml, lo que conlleva a una baja absorción sistémica del fármaco inhibiendo sus efectos adversos, así como también una disminución de que se pudiera desarrollar resistencia bacteriana, y principalmente, una reducción del tejido inflamatorio debido a que posee una actividad farmacológica anticolagenasa que le permite inhibir metaloproteinasas de la matriz extracelular (Gibson, Momeni, & Filiaggi, 2019).

Finalmente, se muestran investigaciones que evidencian el uso de minociclina en el desarrollo de otros tipos de sistemas de liberación controlada entre ellos nanopartículas de albumina sérica cargadas con minociclina-óxido de zinc, incorporadas en un hidrogel de carbopol que contiene minociclina (Mou & Liu, 2019), microesferas de vidrio de polifosfato de calcio cargadas de minociclina (Gibson, Momeni, & Filiaggi, 2019), los mismos que mediante pruebas in-vitro han sido considerados como posibles terapias innovativas; sin embargo, se necesitan estudios adicionales para poder corroborar su actividad y que puedan ser usados en clínica.

CONCLUSIONES.

Mediante esta revisión bibliográfica, se evidencia los usos actuales de la minociclina en la enfermedad periodontal. Se comprueba en primer lugar que la minociclina presenta propiedades favorables para ser empleadas como coadyuvantes a la terapia periodontal, ya que por su actividad anticolagenasa tienen la capacidad de inhibir la resorción ósea bloqueando las metaloproteinasas causantes de este signo de la patología. Arestín® (OraPharma, Bridgewater, NJ) desarrollado con la finalidad de reducir los efectos adversos que desarrolla la minociclina, es un sistema de liberación prolongada que es administrado de manera local al interior de la bolsa periodontal como parte de la terapia coadyuvante al raspado y alisado radicular. Los parámetros clínicos más favorecidos con el empleo de la minociclina junto al raspado y alisado radicular en comparación a únicamente terapia mecánica son mayor reducción de la profundidad al sondaje, mayor reducción de la hemorragia al sondaje, índice gingival, disminución de los patógenos causantes de la infección y disminución de la necesidad de cirugía. Los estudios sugieren que podría ser usada en pacientes con periodontitis juvenil, y periodontitis crónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ainamo, J. (2015). Clinical responses to subgingival application of Metronidazole 25% gel compared to the effect of subgingival scaling in adult periodontitis. of subgingival scaling in adult periodontitis., 5(1).
2. American Dental Association. (2016). Survey of Dental (Primera ed.). Chicago: ADA.
3. Aragón Fernández, J., & González Santos, R. (2016). Estudio in vitro de liberación de fármacos desde un biomaterial compuesto. Revista CENIC. Ciencias Químicas, 41(13).
<https://www.redalyc.org/pdf/1816/181620500008.pdf>
4. Arora, S., Ali, J., Ahuja, A., Baboota, S., & Qureshi, J. (2006). Pulsatile drug delivery systems: An approach for controlled drug delivery. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 68(3).
5. Bascones Martínez, A., & Figuro Ruiz, E. (2005). Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Avances en periodoncia e implantología oral*, 17(3), 111-118.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852005000300004
6. Basegmez C, B. L. (2011). Clinical and Biochemical Efficacy of Minocycline in Nonsurgical Periodontal Therapy: A Randomized Controlled Pilot Study. *The journal of Clinical Pharmacology*, 51(6).
7. Bennett, J., Dolin, R., & M, B. (2015). Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. New York: Elsevier.
8. Benites, Rolando Manuel; Fonseca Díaz, Miguelina Grimaneza(2019). Salud bucal en escolares de segundo año de educación básica del cantón Ambato. Revista Dilemas contemporáneos: Educación, Política y Valores. Año: VII Número: Edición Especial Artículo no.:118.
<https://www.dilemascontemporaneoseduccionpoliticayvalores.com/index.php/dilemas/article/view/1272>

9. Cambas, T., & Vélez, G. (2014). *Endodoncia Simplificada*. (Primera ed.). Cali: Librería Servicio Médico.
10. Casellas, J. (2017). Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 13(4), 11-15.
<https://www.scielo.org/article/rpsp/2011.v30n6/519-528/>
11. Castillo, B., Guerrero, Á., Torres, B., Cortazar, A., Vilches, A., & Téllez, J. (2010). Efectividad de la minociclina en gel como coadyuvante en la terapia periodontal convencional. *Oral*, 11(33), 557-560. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=32769>
12. Chackartchi, T., Hamzani, Y., Shapira, L., & Polak, D. (2019). Effect of Subgingival Mechanical Debridement and Local Delivery of Chlorhexidine Gluconate Chip or Minocycline Hydrochloride Microspheres in Patients Enrolled in Supportive Periodontal Therapy: A Retrospective Analysis. *Oral Health Prev Dent*, 17(2), 167-171.
13. Chiappe, V., Gómez, M., & Rodríguez, C. (2015). Subgingivally applied minocycline microgranules in subjects with chronic periodontitis. A randomized clinical and microbiological trial. *Acta Odontol Latinoam*, 28(2).
14. Domínguez, J. M. (2007). Nuevas Formas Farmacéuticas De Liberación Modificada: Revisión Y Relevancia. *Servicio de Farmacia de La Gerencia de Atención Primaria de Guadalajara*, 5-8.
15. Fragkou, P. C., Poulakou, G., Blizou, A., Blizou, M., Rapti, V., Karageorgopoulos, D. E., ... & Tsiodras, S. (2019). The role of minocycline in the treatment of nosocomial infections caused by multidrug, extensively drug and pandrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review of clinical evidence. *Microorganisms*, 7(6), 159.

16. Garrido Mesa N, Z. A. (2013). Minocycline: far beyond an antibiotic. *British Journal of Pharmacology* (169), 337-352.
17. Gibson, Momeni, A., & Filiaggi, M. (2019). Minocycline-loaded calcium polyphosphate glass microspheres as a potential drug-delivery agent for the treatment of periodontitis. *Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials*, 17(3).
18. Gomes PS, F. M. (2007). Effect of therapeutic levels of doxycycline and minocycline in the proliferation and differentiation of human bone marrow osteoblastic cells. *Arch Oral Biol*, 52, 251-259.
19. Gopinath V, R. T. (2009). Effect of a Controlled Release Device Containing Minocycline Microspheres on the Treatment of Chronic Periodontitis: A Comparative Study. *J Indian Soc Periodontol*, 13(2), 79-84.
20. Hagiwara S., Takamatsu N. (1998). Subgingival distribution of periodontopathic bacteria in adult periodontitis and their susceptibility to minocycline HCL. *J. Periodontol*; 69:92-99.
21. Harpenau, L., Kao, R., & William, L. (2015). *Periodoncia e implantología dental de Hall: Toma de decisiones*. México: Manual Moderno.
22. Jolkovsky. D. (2015). *Agentes antimicrobianos y otros quimioterapéuticos en el tratamiento del periodonto (Periodontología Clínica ed.)*. México: McGraw-Hill.
23. Kaner, D. (2017, octubre). Clinical and microbiologic effects of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip in the treatment of periodontitis. 8(1).
24. Kirchberg, M., Eick, S., & Kiesow, A. (2019). Extrudates of lipophilic tetracycline complexes: A new option for periodontitis therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 572(15).
25. López, N. (2017). Estudios preliminares acerca del cargado y liberación controlada del complejo cobre- metronidazola partir de micropartículas de quitosano reticuladas con tripolifosfato. *Revista de la sociedad química del Perú*, 77(1), 86-94.

26. Lozada López, Fanny del Rocío; Zúniga Llerena, Marcos; Loyola Carrasco, Diego; Villacreses Medina, Mary Elena; Llori Otero, Kathy Marilou; Sánchez Sánchez, Raciél Jorge (2019). Juguete interactivo odontológico para la enseñanza efectiva de la higiene oral en niños de 3 a 5 años del nivel inicial. *Revista Dilemas contemporáneos: Educación, Política y Valores*. Año: VI Número: 2 Artículo no.:35.
<https://www.dilemascontemporaneoseduccionpoliticayvalores.com/index.php/dilemas/article/view/812>
27. Lujan, E., & Meza, J. (2018). Minociclina en la proliferación bacteriana de bolsas periodontales. *Revista odontológica clínica*, 13-16.
28. Malhotra, K., Chang, J. J., Khunger, A., Blacker, D., Switzer, J. A., Goyal, N., ... & Tsivgoulis, G. (2018). Minocycline for acute stroke treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of neurology*, 265(8), 1871-1879.
29. Martínez J, S. E. (2003). Efecto de la minociclina como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad Periodontal. *Acta Odontológica venezolana*, 41(1).
30. Matsubara, H., Nishikawa, M., Umeda, Y., Taniguchi, T., Iwasaka, T., Kurimoto, T., ... & Inada, M. (1987). The role of atrial pressure in secreting atrial natriuretic polypeptides. *American heart journal*, 113(6), 1457-1463.
31. Mou, J., & Liu, Z. (2019). Hydrogel containing minocycline and zinc oxide-loaded serum albumin nanoparticles for periodontitis application: preparation, characterization, and evaluation. *Drug delivery*, 26(1), 179-187.
32. Muñoz, K. (2017). Los antibióticos y su situación actual. *Vitae*, 11(1), 21-33.
<https://www.redalyc.org/pdf/1698/169818259003.pdf>
33. Nguyen, S., & Hiorth, M. (2015). Advanced drug delivery systems for local treatment of the oral cavity. *Therapeutic delivery*, 6(5), 595-608.

34. Nishu S, G. G. (2013). Recent trends in dental drug delivery systems. *International Research Journal of Pharmacy*, 4(7).
35. Okuda K., Wolff L., Oliver R., Osborn J., Stoltenberg J., Bereuter J., Anderson L., Foster P., Hardie N., Aeppli D., Hara K. (1992). Minocycline slow release formulation on subgingival bacteria. *J. Periodontol*; 63: 73-79.
36. Orellana, J., & González, M. (2019). Minociclina como alternativa en el tratamiento depulpotomía de dientes temporales. *Odontología Sanmarquina*, 22(3).
37. Palacio, P. A., Herrera, L. M., & Duque, A. (2008). Sistemas de liberación controlada de antimicrobianos en periodoncia. Revisión de literatura. *CES Odontología*, 21(2), 69-77.
38. Pandit, N., Dahiya, R., & Gupta, R. (2013). Comparative evaluation of locally delivered minocycline and metronidazole in the treatment of periodontitis. *Contemporary Clinical Dentistry*, 4(1).
39. Ray C, W., David W, P., Steven, O., Donald F, A., & Gary C, A. (2001). Treatment of Periodontitis by Local administration of Minocycline Microspheres: A Controlled Trial. *J. Periodontal*, 1535-1544.
40. Sato, Y., Kawashima, Y., Takeuchi, H., Yamamoto, H., & Fujibayashi, Y. (2004). Pharmacoscintigraphic evaluation of riboflavin-containing microballoons for a floating controlled drug delivery system in healthy humans. *Journal of controlled release*, 98(1), 75-85.
41. Salazar, E. (2002, agosto). Efecto de la minociclina como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Acta Odontológica Venezolana*, 41(1).
https://www.actaodontologica.com/ediciones/2003/1/efecto_minociclina_coadyuvante_nfermedad_periodontal.asp
42. Sheng Z, L. Y. (2018). Efficacy of Minocycline in Acute Ischemic Stroke: A systematic Review and meta-analysis of rodent and clinical studies. *Frontiers in Neurology*, 9 (1103).

43. Susuki A, Y. J. (2006). Effects of Minocycline and Doxycycline on Cell Survival and Gene Expression in Human Gingival and Periodontal Ligament Cells. *J Periodontal Res*, 41, 124-131.
44. ValeantPharmaceuticals North América (2017). Minocycline tratamiento periodontitis. <https://www.arestinprofessional.com/Portals/104/docs/REF-ARE-0169-PI-Arestin-Rev-05-2017-Spanish-Translation.pdf>
45. Vega Gutiérrez, M. (2012). Efectividad de la tetraciclina como coadyuvante en la terapia de raspado y alisado radicular en las bolsas periodontales en pacientes mayores de 18 años de edad de la corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena de Indias, Colombia. Corporación Universitaria Rafael Núñez.
46. Villafuerte, L. (2018). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 42(1), 18-36. <https://www.redalyc.org/pdf/579/57918590003.pdf>
47. Wu, Y., Wu, X., & Wu, S. (2019). Comparison of Minocycline Hydrochloride Ointment and Metronidazole Bar in the Treatment of Chronic Periodontal Disease. *Boletín de Malariología y salud ambiental*, 59(2), 113-118.
48. Yeom, H., Park, Y., Lee, S., & Rhyu, I. (1997). Clinical and microbiological effects of minocycline loaded microcapsules in adult periodontitis. *Periodontol*, 12(4).
49. Zerpa Bolinches, C., & Galván Guerrero, J. (2003). Utilización de sistemas locales de liberación controlada de antimicrobianos en el tratamiento quirúrgico de la periodontitis crónica. *Periodoncia*, 13(4), 291-302. http://www.sepa.es/images/stories/SEPA/REVISTA_PO/articulos.pdf/13-4_03.pdf

DATOS DE LOS AUTORES.

- 1. Ricardo Enrique Cuesta Guerra.** Especialista de Primer Grado en Parodoncia. Docente de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes. UNIANDES- Ecuador. E-mail: ua.ricardocuesta@uniandes.edu.ec
- 2. Gabriela Liseth Vaca Altamirano.** PhD Degree in Biotechnological and Pharmaceutical Sciences, Docente de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes. UNIANDES- Ecuador. E-mail: ua.gabrielavaca@uniandes.edu.ec
- 3. Yaima Pacheco Consuegra.** Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral, Docente de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes. UNIANDES- Ecuador. E-mail: ua.yaimapacheco@uniandes.edu.ec
- 4. Segundo Enrique Vaca Zambrano.** Magíster en Docencia Universitaria e Investigación Educativa. Docente de Metodología de la Investigación, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, ESPOCH, Sede Morona Santiago. Ecuador. E-mail: sevacaz@espoch.edu.ec

RECIBIDO: 3 de julio del 2020.

APROBADO: 31 de julio del 2020.