

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO



FACULTAD DE ODONTOLOGIA

Estudio comparativo sobre la efectividad del raspado y alisado radicular combinado con aplicación de doxiciclina tópica al 10% frente al uso de raspado y alisado radicular solamente, en pacientes atendidos en la clínica odontológica de la Universidad San Francisco de Quito.

Dr. Mario Javier Iturralde Piedra.

Diseño de tesis de postgrado como requisito para la
Obtención del título de Especialista en Periodoncia

Quito, Diciembre de 2008

Universidad San Francisco de Quito

Colegio de Postgrados

HOJA DE APROBACION DE TESIS

Estudio comparativo sobre la efectividad del raspado y alisado radicular combinado con aplicación de doxiciclina tópica al 10% frente al uso de raspado y alisado radicular solamente, en pacientes atendidos en la clínica odontológica de la Universidad San Francisco de Quito.

Dr. Mario Javier Iturralde Piedra

Nombre, título académico
Director de la Tesis

.....**DRA. MONICA MANCHENO**.....

Nombre, título académico
Miembro del Comité de Tesis

.....**DR. FRANCISCO SAA**.....

Nombre, título académico
Miembro del Comité de Tesis

.....**DR. IVAN BEDOYA**.....

Nombre, título académico
Miembro del Comité de Tesis

.....**DR. GERMAN MORENO**.....

Nombre, título académico
Director de la Maestría en
Periodoncia

.....**DR. ROBERTO CAMPUZANO**.....

Nombre, título académico
Decano del Colegio de Ciencias de
Salud

.....**DR. ENRIQUE NOBOA**.....

Nombre, título académico
Decano del Colegio de Postgrados

.....**DR. VICTOR VITERI**.....

Quito, Diciembre de 2008

© **Derechos de autor:** Según la actual Ley de Propiedad Intelectual, Art. 5:

“el derecho de autor nace y se protege por el solo hecho de la creación de la obra, independientemente de su mérito, destino o modo de expresión... El reconocimiento de los derechos de autor y de los derechos conexos no está sometido a registro, depósito, ni al cumplimiento de formalidad alguna.” (Ecuador. Ley de Propiedad Intelectual, Art. 5)

Dr. MARIO JAVIER ITURRALDE PIEDRA

Año 2008

DEDICATORIA

*A mi hijo, mi madre y mi familia
por su amor, colaboración, apoyo
y paciencia a lo largo de estos
años de estudio*

AGRADECIMIENTO

A todos y cada uno de mis Profesores y amigos gracias a los cuales estoy culminando con éxito esta especialidad; además agradezco a las personas que han colaborado para la realización de esta tesis como son la Dra. Mónica Mancheno, Lcda. María Augusta Iturralde y Dra. Ana Armas. Del mismo modo agradezco el apoyo y la amistad de Fernando Sandoval Vernimen para con mi persona, y mis estudios.

RESUMEN:

Objetivo.- El presente estudio se realizó para evaluar la eficacia de un gel experimental tópico de doxiciclina al 10 % que se lo deposita en bolsas periodontales con una profundidad mínima de 5 mm.

Métodos.- Se tomaron 30 pacientes con periodontitis crónica moderada o avanzada los cuales sirvieron como casos y controles en un estudio a boca dividida, se evaluaron 174 bolsas de las cuales 87 fueron casos y 87 testigos. En las bolsas periodontales que correspondían a los casos se realizó terapia de raspado y alisado conjuntamente con la aplicación del gel y posterior sellado de la bolsa con cemento quirúrgico, y en los controles únicamente se procedió a realizar la terapia básica. Luego de 21 días se realizó la reevaluación de la profundidad de sondaje.

Resultados.- En los casos la media de reducción de sondaje fue de 2,29 mm y en los controles 2,21 mm. Además se realizó una prueba de comparación de medias para muestras independientes (Epidat 3.1) con un intervalo de confianza del 95% obteniendo un valor $P > 0,05$.

Conclusión.- La terapia básica conjuntamente con la aplicación del gel de doxiciclina al 10% no tiene relevancia significativa en la disminución de la profundidad de sondaje si lo comparamos con la terapia de raspado y alisado tradicional.

ABSTRACT:

Objective.- The present study was made to evaluate the efficiency of an experimental topical gel of doxycycline at 10% that was located on periodontal pockets with a minimum depth of 5mm.

Methods.- 30 patients with moderated or advanced chronic periodontitis were evaluated and used as control cases in a study which was made in both hemi arcades of the mouth. The evaluation took place in 174 periodontal pockets, from which 87 were used as control cases and the other 87 as the real study cases. In the studied periodontal pockets, scaling and planning were performed, in addition to the appliance of the gel and the subsequent seal of the pocket with surgical cement. In later controls the only procedure made was the basic therapy. After 21 days a reevaluation of the depth probe was made.

Results.- The average reduction of the depth probe was 2.29mm, compared to the control group with 2.21mm. Besides, a comparison of middle for an independent groups test was made (Epidat 3.1), with an interval of confidence of 95% and a value $P > 0,05$.

Conclusion.- A basic therapy in addition to the appliance of a gel of doxycycline 10% has no relevance at all in the decrease of the depth probe, if compared to the usual root scaling and planning.

INDICE

1.-INTRODUCCION	2
2.-REVISION DE LITERATURA	3
3.- OBJETIVO GENERAL	20
4.- OBJETIVO ESPECÍFICO	20
5.- HIPOTESIS	20
6.-METODOS DE ESTUDIO	21
6.1.-Técnicas	22
6.2.-Instrumentos	23
6.3.-Muestra	23
6.3.1.-Criterios de Inclusión y Exclusión	24
6.4.- Equipos y Materiales	24
6.4.1.-Instrumental para el raspado y alisado	24
6.4.2.-Medicación y Soluciones	25
6.4.3.-Cuidados Postoperatorios	25
7.- PLAN DE ANALISIS	26
8.- RESULTADOS	28
9.- DISCUSION	41
10.- CONCLUSIONES	45
11.-RECOMENDACIONES	46
12.- BIBLIOGRAFIA	48
ANEXO 1.- Formulario de recopilación de Datos	52
ANEXO 2.- Carta de Consentimiento	53

LISTA DE TABLAS:

Tabla No 1	27
Tabla No 2	28
Tabla No 3	29
Tabla No 4	31
Tabla No 5	33
Tabla No 6	33
Tabla No 7	34
Tabla No 8	35
Tabla No 9	35
Tabla No 10	37

LISTA DE GRAFICOS

Gráfico No 1	28
Gráfico No 2	30
Gráfico No 3	32
Gráfico No 4	35
Gráfico No 5	37

1.- INTRODUCCION

Basándonos en el concepto de que el origen de la enfermedad periodontal es resultado de un biofilm que se deposita en los dientes y estructuras adyacentes el cual tiene una gran concentración de bacterias llamadas periodontopatógenas, varios años atrás ha existido un creciente debate sobre la utilización de antibiòticoterapia local como tratamiento de la enfermedad periodontal a mas de la terapia básica, fisioterapia oral y terapia periodontal de mantenimiento. Los debates se tornan más álgidos y crecientes hoy en día, precisamente por que existen numerosos compuestos que se han desarrollado para aliviar los problemas que trae consigo la enfermedad periodontal; loa cuales incluyen daños irremediables en las encías, destrucción del hueso más los tejidos que circundan los dientes, formación de bolsas en las encías e infección aguda. La literatura refiere diversos estudios con resultados variados en cuanto a su eficacia y efectividad.

Los avances tecnológicos a los que se está encaminando la investigación científica en el área de la odontología cada vez van en aumento, en este sentido cabe citar por ejemplo los resultados y la efectividad del raspado más alisado radicular combinado con aplicación de doxiciclina tópica al 10% y el raspado con alisado radicular solamente, en afecciones periodontales; estas estrategias conceden mayor cantidad de opciones de tratamiento permitiéndonos mejorar las expectativas y pronóstico para con nuestros pacientes.

2.- REVISION DE LA LITERATURA

La placa bacteriana es la principal causa de la enfermedad de las encías o enfermedad periodontal, cuya etapa más temprana es la gingivitis y se caracteriza por el enrojecimiento de las encías, que se inflaman y sangran fácilmente. En esta etapa existen muy pocas molestias, pero el peligro está latente. Si no se trata; la enfermedad puede derivar en periodontitis, con daños irremediables en las encías, pues el hueso y los tejidos que circundan los dientes se destruyen, se forman bolsas en las encías y se infectan. A medida que el mal avanza, los dientes se vuelven móviles o se aflojan y eventualmente, pueden perderse o requerirse su extracción. (34)

La eliminación mecánica de esta placa bacteriana se considera el principal medio para prevenir y detener el progreso de la enfermedad periodontal. Estudios longitudinales demostraron que esta eliminación mecánica mas las terapia básica pueden ser suficientes para tratar con éxito la periodontitis y mantener los resultados durante periodos prolongados, pero existen variables de la enfermedad que requieren terapia antibiótica adjunta. (13)

2.1. AGENTES ETIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL:

En la etiología de la enfermedad periodontal no hay una única especie bacteriana implicada, sino que podríamos considerarla como una infección polimicrobiana en la que están implicados diversos microorganismos, bien en combinación en un mismo periodo de tiempo, bien de una forma secuencial. Entre las bacterias que se han implicado más directamente en la patogenia de la enfermedad periodontal estarían *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides*

forsythus y *Treponema denticola*. Otras especies bacterianas como *Prevotella nigrescens*, *Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, etc, tienen un papel menos relevante, aunque ocasionalmente se han relacionado con algunas formas de enfermedad periodontal. (35).

P.gingivalis y *A. actinomycetemcomitans* se han asociado con las formas progresivas de periodontitis (1), destacando el papel de *P.gingivalis* en la patogenia de la periodontitis rápidamente progresiva. *A. actinomycetemcomitans* y *P.intermedia* serían las bacterias predominantes en la forma localizada de la periodontitis juvenil (1,3,5).

Por lo que se refiere a la periodontitis del adulto, una gran variedad de bacterias han demostrado su participación en la enfermedad. Sin embargo, *P.gingivalis* es la que parece jugar el papel más destacado (11, 30, 10).

En resumen se puede concluir que la enfermedad periodontal tiene una etiología polimicrobiana, en la que estarían implicadas un gran número de especies bacterianas, principalmente anaerobios y bacterias microaerófilas.

Un setenta y cinco por ciento de los habitantes de los EEUU, según un artículo publicado por Janice Billingley en el Healthscout Reporter, que sobrepasan los 35 años, tienen alguna forma de enfermedad periodontal, de acuerdo con lo informado por la American Dental Association. Si bien la mayoría de ellos padecen diversos tipos de gingivitis, un treinta por ciento evolucionan hacia afecciones periodontales, susceptibles de ocasionar la pérdida de piezas dentarias. (36)

Los clásicos tratamientos de las afecciones periodontales: raspado y alisado radiculares, cirugía, etc. se ven en la actualidad complementados, y en algunos casos sustituidos, por tratamientos que atacan por medio de antibióticos, tanto nuevos como ya existentes, a las bacterias causantes de la enfermedad gíngeo-periodontal. Al hablar de la periodontitis como una enfermedad infecciosa estaría indicado el uso de antibioticoterapia para contrarrestar las bacterias que dan el carácter infeccioso a esta enfermedad. (36)

En cuanto a la terapia antibiótica sistémica tiene algunas desventajas, hay autores que no consideran esta opción cuando estamos hablando de una periodontitis crónica ya que el fármaco se dispersa por todo el cuerpo y solo una pequeña porción de la dosis total alcanza realmente la microflora subgingival en la bolsa periodontal; además de esto sabemos que cuando un medicamento se administra por vía sistémica existe mayor riesgo de que provoque reacciones adversas en el organismo. (13)

El problema en cuanto al uso de antibioticoterapia sistémica es la falta de concentraciones en la zona a tratar ya que en esta zona del periodonto existe poca liberación sistémica a través de la circulación lo cual sumado al recambio constante del fluido crevicular reduce drásticamente la concentración antibiótica local. (14)

Según Niederman, de la Escuela de Medicina Dental de Harvard, la cirugía suele ser costosa, invasiva y penosa, y la gente prefiere evitar el dolor, por ello se ha constituido en un defensor del uso de antibióticos locales, a fin de evitar la cirugía y la pérdida de piezas dentarias, especialmente ahora, que la población vive más tiempo y procura mantener su salud. (36)

La aplicación de medicamentos como el Atridox o el Periochip directamente en la bolsa infectada produce, por la liberación del antibiótico durante algunos días, la desaparición de la infección, según sostienen algunos periodoncistas. Otros estudios, tanto en Europa como en Estados Unidos, muestran porcentajes sensibles de éxito con el uso de antibióticos en enfermedades periodontales severas. Esto no implica, sostienen los periodoncistas que preconizan este método, la abolición de la cirugía en los casos que sea

indispensable, pero no deben desecharse estas nuevas opciones, en especial teniendo en cuenta los factores de costo, sencillez y poca agresividad que los hacen más aceptables por los pacientes. (36)

Existe evidencia que los antimicrobianos liberados localmente actúan mejorando los parámetros microbiológicos, clínicos y pueden ser usados como coadyuvantes de la terapia mecánica en el tratamiento de pacientes con Periodontitis refractaria recurrente, y en pacientes de mantenimiento. (32)

2.2. HISTORIA DE LOS ANTIBIOTICOS DE LIBERACION LOCAL:

Un creciente interés en el tratamiento antimicrobiano como adjunto a la terapia periodontal ha surgido posterior a 1970 debido a la asociación de ciertas especies bacterianas frecuentemente encontradas en procesos periodontales. Posterior a esto desde el año de 1985 hasta la fecha se han realizado un sinnúmero de publicaciones y estudios con diversos resultados en cuanto a la utilización de antimicrobianos de liberación local para el tratamiento adjunto de la enfermedad periodontal; ya en el año 85 Goodson y colaboradores habían creado una fibra impregnada con tetraciclina demostrando que el 58,1% de la droga difundió a través de los tejidos periodontales mientras que el 42,8% del antibiótico fue liberado. También demostraba que en el seguimiento a 12 meses todos los tratamientos tendían a homogeneizarse, permitiendo, no obstante, que el 80% presentara reducción de la recurrencia de enfermedad. (9)

Durante la década pasada varios antibióticos de aplicación local sobre todo derivados de las tetraciclinas fueron aprobados por United States Food and Drug Administration como tratamiento para la periodontitis basándose en el concepto de seguridad con mayores dosis de la droga nivel local. Estas concentraciones exceden el

equivalente a 1 mg / ml, considerándose este nivel de concentración bactericida a pesar de que las tetraciclinas son medicamentos de acción bacteriostática (30)

En base a este fundamento práctico y demás estudios se han creado un gran número de intentos por desarrollar antimicrobianos de aplicación local en las bolsas periodontales. Estos antimicrobianos incluyen el metronidazol en una forma de ungüento (Elyzol), chlorohexidina (Periochip) así como doxiciclina en una forma de fibra (Actisite), o también en un sistema de aplicación polimérico (Atridox). (29)

En Estados Unidos se lanzó en el año 1998 un tratamiento para padecimientos periodontales; se trata de Atridox (hidrato de doxiciclina al 10 %), que se aplica en forma de gel y sin necesidad de anestesia en el área afectada, donde se adapta a la conformación periodontal y se solidifica. Una vez en estado sólido, libera doxiciclina durante un periodo de siete días para su bioabsorción. Especialistas aseguran que el producto se convertirá en un factor de salud periodontal, toda vez que constituye una opción eficaz para tratar las infecciones de las encías en sus etapas iniciales y, de ese modo, evitar que lleguen a etapas avanzadas. (34)

En varios estudios se ha realizado la aplicación de antibióticos tópicos luego del raspado y alisado radicular comparándolos con un placebo o higiene oral; posterior a lo cual se ha observado que con el uso de este gel de doxiciclina de liberación controlada llamado Atridox se ha llegado a tener una ganancia de inserción, disminución de sangrado al sondaje y reducción de profundidades al sondear frente a los controles con los cuales se comparó. Llegando a encontrarse una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al uso de antibióticos de aplicación local como es el caso del Atridox comparado con la

terapia básica que incluye raspado y alisado radicular sin la aplicación de este medicamento. (33)

La enfermedad periodontal es una infección caracterizada por la acumulación de gran cantidad de bacterias patógenas en las bolsas periodontales, razón por la cual los agentes antibióticos de liberación local directamente insertados en el interior de estas bolsas periodontales puede ser una buena estrategia de tratamiento como sostiene Goodson en 1983, Addy en 1989, Tonetti en 1990 y Unsal en 1994 entre otros. Una de las principales ventajas en cuanto al uso de medicación tópica es la capacidad de incrementar la concentración de la droga debido a que la menor absorción sistémica en este sitio impedirá que la dosis mayor que aquí se administra afecte al organismo. (11)

Estos antimicrobianos aplicados localmente, y particularmente el Atridox, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de bolsas periodontales localizadas. En promedio, la doxiciclina (Atridox) por ejemplo, parece ser tan eficaz como el raspado y alisado de la raíz, pero es más difícil administrar esta droga para la enfermedad generalizada en comparación con usarla para el tratamiento de defectos localizados. Este tipo de sistema de liberación de la droga en forma localizada se debe considerar definitivamente para el tratamiento de las bolsas periodontales refractarias, sitios infectados del implante, y posiblemente en sitios quirúrgicos. Esto puede ser particularmente útil en el futuro para el tratamiento de los pacientes que presenten en sitios localizados enfermedad recurrente. (29)

2.3. PROPIEDADES, FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LA DOXICICLINA:

La doxiciclina que es el producto propuesto a utilizar en este estudio es un derivado semisintético de la tetraciclina de bajo costo y con buenas propiedades farmacocinética. Pertenece al grupo de los antibióticos, dentro de este como ya mencionamos se incluye en el grupo de las tetraciclinas y funciona previniendo el crecimiento y propagación de las bacterias. Dentro de sus indicaciones constan el tratamiento de la neumonía y otras infecciones de las vías respiratorias, prevención de la malaria, Acné. (25)

En cuanto a su mecanismo de acción la doxiciclina es bacteriostática frente a una gran variedad de microorganismos tanto gram-positivos como gram-negativos. En las bacterias gram-negativas, el transporte del fármaco al interior de la célula tiene lugar por difusión pasiva pero también mediante un sistema de transporte activo ATP-dependiente. Se cree que este sistema también está presente en las bacterias gram-positivas. Al ser la doxiciclina y la minociclina más lipófilas que otras tetraciclinas, el paso al interior de las bacterias es más fácil. Una vez dentro de la célula, estos antibióticos se fijan a las subunidades ribósomicas 30S, con lo que se bloquea la unión del aminoacil-RNA de transferencia al RNA mensajero. De esta manera, las tetraciclinas bloquean la síntesis de proteínas impidiendo en definitiva el desarrollo bacteriano. En dosis muy elevadas, las tetraciclinas también pueden bloquear la síntesis de proteínas en las células de los mamíferos, pero estas carecen de los sistemas de transporte activo de las bacterias. La resistencia se produce cuando las bacterias experimentan mutaciones que hacen que su pared celular sea menos permeable. La resistencia bacteriana es cruzada para todas las tetraciclinas con la excepción de la minociclina. Sin embargo, no se recomienda la

administración rutinaria de tetraciclinas en general y de doxiciclina en particular en las infecciones por gram-negativos dado que muchos de estos microorganismos muestran resistencia. Los estreptococos del grupo de los enterococos (*streptococcus faecalis* y *S. faecium*) son siempre resistentes. Las tetraciclinas, incluyendo la doxiciclina son inefectivas frente a las infecciones ocasionadas por virus y por hongos. (19)

En el tratamiento de la periodontitis, se cree que la doxiciclina actúa inhibiendo la colagenasa, dado que las concentraciones tisulares del antibiótico son demasiado bajas como para tener un efecto antibacteriano directo cuando se realiza su administración por vía sistémica. (19)

2.4. FARMACOCINETICA DE LOS ANTIBIOTICOS LOCALES:

Al hablar de las cualidades farmacocinéticas de la doxiciclina podemos hablar de diferentes medios de administración como son vía intravenosa, oral, sublingual e intragingival. Después de su administración sublingual, las concentraciones de doxiciclina en el fluido crevicular alcanzan un valor máximo a las 2 horas. Las concentraciones de doxiciclina permanecen por encima de las concentraciones mínimas inhibitorias de los patógenos gingivales durante al menos 7 días. Después de la administración subgingival, pequeñas cantidades de doxiciclina son absorbidas sistémicamente. (19)

Después de una administración oral, la doxiciclina se absorbe en un 90-100%. La absorción es retrasada cuando el fármaco se administra con alimentos o con leche, pero de todas las tetraciclinas es la que menos afinidad tiene hacia los iones de calcio. De la misma forma, los antiácidos a base de sales de aluminio y las sales de hierro reducen la absorción de forma significativa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre las 1.5 y 4 horas. Después de las dosis terapéuticas normales, las concentraciones plasmáticas

oscilan entre 1.5—3.6 µg/mL. La doxiciclina se une a las proteínas del plasma entre el 23 y 93%. (19)

La distribución de la doxiciclina es más amplia que la de otras tetraciclinas debido a su mayor liposolubilidad, aunque sólo una pequeña cantidad de la misma pasa al líquido cefalorraquídeo. La doxiciclina atraviesa la barrera placentaria y aparece en la leche materna. Al igual que otras tetraciclinas, la doxiciclina no se metaboliza en el hígado. La mayor parte del fármaco se excreta en las heces, siendo mínimamente eliminada por vía renal. La doxiciclina experimenta una circulación enterohepática, pudiendo ser parcialmente inactiva por quelación con hierro u otros cationes del intestino. En los pacientes con la función renal normal, la excreción del fármaco activo es del 20-26% en la orina y del 20-40% en las heces en las 48 horas siguientes al tratamiento. Aunque el aclaramiento urinario se reduce al 1-5% en los pacientes con insuficiencia renal, no se observa acumulación del fármaco ya que la vía renal de eliminación es una vía metabólica minoritaria. La eliminación oscila entre 14 y 24 horas según se trate de dosis únicas o repetidas y aumenta hasta las 17-30 horas en los pacientes con insuficiencia renal. (19)

Al hablar del tratamiento de la antes conocida como periodontitis crónica del adulto ahora llamada periodontitis crónica la cual es independiente de la edad podemos utilizar el medicamento por vía subgingival o administración local y las dosis dependen del número y del tamaño de las bolsas periodontales. Se inyecta en cada bolsa una pequeña cantidad de un gel conteniendo 10% de doxiciclina cada 7 días. (1, 19)

2.5. EFECTOS ADVERSOS:

Es un medicamento ampliamente usado para absorción por vía sistémica pero también existe en otras presentaciones con el objeto de ser administrado localmente. Sus efectos adversos son pocos dentro de los cuales se incluyen:

- Diarrea
- Picazón en el recto o la vagina
- Dolor en la boca (25)

Dentro de sus contraindicaciones constan en la literatura 2 de importancia como son: mujeres embarazadas ya que este medicamento si tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria; y niños menores de 8 años ya que las tetraciclinas y sus derivados pueden causar problemas en la formación y desarrollo de dientes y huesos, además de causar pigmentación dental. (25)

Los antibióticos de liberación local si bien son mejor tolerados y presentan reacciones adversas casi nulas comparándolos con los antibióticos administrados por vía sistémica pueden presentar un efectos adversos como son una posible resistencia bacteriana ya que al ser bajas dosis de administración los microorganismos que no perecen al uso pueden crear una resistencia y trasmitirlas a otros microorganismos lo cual es muy discutido; además de esto se podría eventualmente afectar la flora gástrica normal según lo descrito por Quiryneen en el año 2002. (24)

Atridox (Gel de Doxiciclina al 10%), medicamento base del cual proyectaremos la fabricación de este gel, es un producto de liberación controlada subgingival con un sistema de 2 jeringas para mezclar. La jeringa A contiene 450 mg de Atrigel que es un material

bioabsorbible con una formulación polimérica compuesta por 36,7 % (DL-láctico) disuelto en un 63,3 % de N-metil-2-pirrolidona. La jeringa B contiene hidrato de doxiciclina equivalente a 42,5 mg de doxiciclina. Esta mezcla da una concentración del 10% de doxiciclina y el producto se solidifica al contacto con el fluido gingival y se encuentra eliminándose continuamente por un periodo de 7 días. (33, 11)

El Atridox representa una alternativa terapéutica para el tratamiento de bolsas residuales donde se decide no realizar una cirugía periodontal; Stoller y colaboradores en el año de 1998 hizo un estudio comparativo con otro gel de doxiciclina llamado Doxy elaborado por la Vivadent, el mismo que poseía igual concentración y características que el Atridox arrojando como resultado mayor concentración del gel Doxy desde un inicio hasta su eliminación, a pesar de esto los resultados no demostraron resultados estadísticamente significativos en cuanto a una posible ventaja terapéutica del gel elaborado por Vivadent. Como conclusiones de este estudio los autores coinciden que independientemente de cual de los dos medicamentos maneja mejores concentraciones en el fluido gingivocrevicular debería realizarse más casos clínicos para determinar el porcentaje de efectividad de estos productos como opciones terapéuticas tópicas adjuntas a la terapia básica. (29, 11)

El Atridox se coloca directamente en la bolsa periodontal en forma de gel y según varios artículos se manifiesta que su liberación puede llegar hasta dos semanas. En adición a esto este antibiótico de uso local penetra hasta el fondo de los tejidos periodontales y se lo tiene que proteger con el uso de un cemento quirúrgico. (35)

2.6. EFECTO ANTICOLAGENOLITICO DE LAS TETRACICLINAS:

Uno de los beneficios adicionales de los antibióticos de liberación local derivados de las tetraciclinas es su efecto inhibitor de las colagenasas lo cual mejoraría la cicatrización. Se reconoce que las tetraciclinas y sus derivados son potentes inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz la cual es una familia de enzimas que se encargan de degradar las moléculas de la matriz extracelular de los tejidos como es el colágeno. Las metaloproteinasas de la matriz juegan un rol crucial en el desarrollo de la periodontitis y son producidas por cierto tipo de células que se encuentran dentro de los tejidos periodontales, cuando se presenta la enfermedad incrementa la secreción de estas enzimas sobre todo metaloproteinasas de la matriz 8 y 9 producto de la degradación del infiltrado de leucocitos polimorfonucleares siendo esta elevación patológica de las metaloproteinasas de la matriz una perjuicio para los componentes estructurales del periodonto. Dentro del grupo de las tetraciclinas la doxiciclina es el mayor regulador de estas enzimas disminuyéndolas en los tejidos periodontales inflamados teniendo un efecto benéfico muy útil además de su capacidad antibacteriana. Cabe aclarar que este efecto anticolagenolítico se logra tanto con la administración sistémica o local de la doxiciclina. (30, 27, 12)

Así tenemos en los últimos años medicamentos tales como la doxiciclina en dosis subterapéuticas que no tienen efectos antibióticos pero se los está usando por esta capacidad anticolagenolítica en dosis de 20 mg diarios durante el tratamiento periodontal la cual es la indicación, pero Golub y colaboradores demostraron que una dosis subantimicrobiana de doxiciclina durante 2 años en mujeres menopáusicas con moderada pérdida ósea general (osteopenia) y local (periodontitis) reducía el progreso de la pérdida

de adherencia periodontal y la seriedad de la inflamación gingival y pérdida ósea debido a la reducción de la colagenasa. (8)

De igual manera Caffese y Llambés tomaron un grupo de 30 pacientes y les hicieron tartrectomía y alisamento radicular, más instrucción en higiene bucal, más colutorios de Clorohexidina dos veces por día, más doxiciclina 100 mg/día durante 15 días. A otros 30 pacientes, se les realizó lo mismo pero sin la doxiciclina. De donde concluyeron que ambos regímenes terapéuticos fueron eficaces en los diabéticos tipo 1 y que el uso de doxiciclina auxiliar proporciona resultados más significativos cuando se realiza buen control de placa. (2)

2.7. ACONDICIONAMIENTO RADICULAR CON TETRACICLINAS:

En estudios realizados por Wijesko y Madison, se sugiere que el acondicionamiento radicular con Clorhidrato de tetraciclina es la forma más común de biomodificación de la superficie radicular, porque elimina el barrillo dentinario y además expone los túbulos dentinarios. Es ésta desmineralización, la que permite la exposición de las fibras colágenas dando como resultado un sustrato adecuado para producir la inserción. La tetraciclina posee propiedades antimicrobianas y es un bacteriostático efectivo contra bacterias Gram. + y varias especies Gram.-; pero fundamentalmente su uso en Periodoncia se viene dando por tener una propiedad anticolagenolítica, debido a que actúa bloqueando los radicales reactivos de oxígeno (Superóxido O_2^- , el peróxido de hidrógeno H_2O_2 y los radicales hidroxilo OH), capaces de activar las colagenasas latentes. (4)

El acondicionamiento de la raíz con tetraciclina influye en la unión de los fibroblastos, además tiene la capacidad de aumentar la unión de fibronectina a la superficie

radicular, aunque se desconoce si realmente la acción de la tetraciclina sobre la dentina se debe a biomodificaciones químicas de la superficie radicular o a la liberación de componentes de la matriz (proteoglicanos, osteonectina, factores de crecimiento). (4)

La tetraciclina es considerada como un agente desmineralizante debido a su bajo pH y su uso se fundamenta en la capacidad que tiene ésta para absorberse a la superficie radicular y posteriormente ser liberada paulatinamente en el medio. En otras palabras, la tetraciclina al inicio por estar “pegada” a la superficie radicular podría interferir o evitar que los fibroblastos se unieran en mayor cantidad a esa superficie; y en la medida en que se va liberando, va dejando expuesta la matriz orgánica actuando posteriormente como un sustrato que favorece la respuesta celular en términos de una mayor adhesión celular. (4)

Christerson y colaboradores en 1994 demostraron que la irrigación con tetraciclina (100mg/ml) tras el raspado y alisado radicular producía una adhesión tisular significativamente mayor que la conseguida por el raspado y alisado radicular solo. Stabhulz en 1993, presentó la evidencia de la sustentividad de la tetraciclina en la dentina radicular en humanos, demostrando que la concentración de la droga es de importancia clínica, ya que una concentración de 50mg/ml exhibe una actividad antimicrobiana hasta por 14 días, mientras que 10mg/ml presenta actividad detectable por 4 días, por lo que las diferentes concentraciones pueden afectar el pronóstico del tratamiento. (4)

Dentro de las tetraciclinas la minociclina ha demostrado ser eficaz contra un amplio espectro de microorganismos. Se ha determinado que una dosis de 200 mg al día por una semana, 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

sangrado al sondaje, profundidad del sondaje y niveles de inserción. Además de su actividad antibacteriana, los efectos inhibitorios de la minociclina contra la actividad de la colagenasa fueron reportados por Hagiwara y colaboradores en 1998. Contra la colagenasa de *P. gingivalis*, la minociclina provoca inhibición de 48% y 80% en 25 y 250 m g/ml respectivamente; contra la colagenasa producida por leucocitos polimorfonucleares, la minociclina indujo inhibición de 22% y 100% en 25 y 250 m g/ml respectivamente, un mayor grado de inhibición que con tetraciclina en las mismas concentraciones. No obstante, contra la actividad de colagenasa de fibroblastos humanos, origina inhibición de 2% y 18% en 10 y 500 m g/ml respectivamente en comparación con una menor inhibición por parte de la tetraciclina. (17, 27)

La sustentividad de la minociclina en superficies radiculares y hueso permite a estos sitios actuar como reservorios de una baja pero activa liberación de concentraciones efectivas de la droga por varios días, lo que permite ejercer su acción antimicrobiana y anticolagenasa en sitios infectados por un extenso período de tiempo. Se ha demostrado la presencia de niveles terapéuticos de minociclina en fluido crevicular en 7 días posteriores al cese de la medicación sistémica con dosis de 100 y 200mg por día en un período de 8 días. (17, 27)

En el mercado podemos encontrarla integrando los sistemas de liberación controlada que pueden proveer concentraciones de esta tetraciclina superiores a 1300 m g/ml con mínimos efectos colaterales y se las encuentra disponibles en películas, ungüento o microencapsulada como es el caso del Atridox. La liberación controlada de la droga, permite que la concentración sea mantenida por varios días reduciendo además el desarrollo de especies resistentes. (17)

El uso de este medicamento se instaura como una terapia conservadora con el fin de evitar acciones quirúrgicas, a pesar de esto se puede usar conjuntamente con el tratamiento quirúrgico o no quirúrgico (raspado y alisado radicular). Todos estos resultados positivos que hemos encontrado se contraponen con un estudio que encontramos en el cual se realizó un ensayo similar al que se propone en este proyecto donde se realizó raspado y alisado radicular como terapia periodontal única frente a la combinación de esta terapia básica mas la aplicación de un gel polimérico de doxiciclina al 10 % sin encontrarse valores estadísticamente significativos en cuanto a la reducción bacteriana de periodontopatógenos postratamiento; estos autores además concluyen que no existe ventaja con la aplicación de este medicamento frente a la terapia que se ha venido utilizando durante muchos años en cuanto a la ganancia de inserción se refiere. (35, 10)

La doxiciclina en formulación subgingival no ha sido evaluada en pacientes en enfermedad periodontal avanzada o en casos en los que el tejido periodontal está muy deteriorado. Tampoco se ha evaluado en los tratamientos periodontales que implican la regeneración ósea o la colocación de implantes. Tampoco se conocen la seguridad y la eficacia de la doxiciclina subgingival en los pacientes inmunocomprometidos (pacientes con SIDA o tratados con quimio o radioterapia). Se deberá utilizar con precaución en los pacientes con historia o predisposición a las candidiasis orales ya que con frecuencia la desarrollan personas a las cuales se administra este medicamento; las mismas pueden ser candidiasis orales, rectales o vaginales después de la administración de doxiciclina debido a una reducción de las respectivas floras bacterianas. Los pacientes más debilitados, los ancianos y los sujetos tratados durante largos períodos de tiempo son más propensos a estas infecciones. Usualmente, las candidiasis se resuelven al discontinuar el tratamiento. (19)

3.- OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la efectividad en cuanto al uso de medicación antimicrobiana tópica como es el gel de doxiciclina al 10% como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

4.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comprobar el grado de resolución de las bolsas periodontales entre los casos y controles.
- Verificar reacciones adversas y perjuicios clínicos que puede producir el medicamento al se aplicado por vía tópica.

5.- HIPOTESIS:

La aplicación de un gel de doxiciclina al 10 % posterior al raspado y alisado radicular en individuos con periodontitis crónica moderada y avanzada; ya sea localizada o generalizada disminuye considerablemente la profundidad de sondaje.

6.- MÉTODOS DE ESTUDIO

En términos de la investigación se utilizó un método de estudio analítico en la medida que es un trabajo de aplicación científica y técnica de conocimientos y estrategias de trabajo odontológico. La aplicación de la modalidad experimental de tratamiento de la enfermedad periodontal se realizó en los pacientes seleccionados para el estudio y tratamiento. (5, 12)

Basándonos en la última clasificación de la enfermedad periodontal de la asociación americana de periodoncia de 1999 escogimos pacientes con periodontitis localizada o generalizada moderada y/o avanzada. (1)

En los pacientes tomamos una modalidad de estudio a boca dividida usando en este individuo varios dientes con periodontitis avanzada o severa. En un diente realizaremos raspado y alisado convencional y en el otro lo combinaremos con el uso del gel de doxiciclina el cual se depositara en la zona por un periodo de 7 días por lo cual tendrá que ir protegido con un cemento quirúrgico. Este gel se lo realizó en la Botica Olmedo de la ciudad de Cuenca lo cual consistió en usar 100 capsulas de doxiciclina de 100 mg de las cuales se extrajo el contenido del antibiótico para que posteriormente fuera disuelto en carboximetilelulosa; y a su vez este hidrocoloide fue mezclado con agua destilada llegando así al porcentaje de concentración necesaria. (13)

Luego de un periodo de 3 a 4 semanas que es el indicado para que se produzca la cicatrización del tejido conectivo y reepitelialización de la zona realizamos un sondaje de

reevaluación en los sitios de estudio comparando los resultados con el fin de valorar la recuperación de los casos y controles. (3)

Por último presentamos el caso con el uso de tablas de contingencia en la que se asociaron todas las variables y mediante una prueba de comparación de dos medias para muestras independientes en la cual determinamos si existe una diferencia estadísticamente significativa entre el uso de este gel de doxiciclina o sin el uso de este medicamento combinado con la terapia básica. (5, 12)

6.1. TECNICAS:

- Examen odontológico.- el cual incluye el formulario de recopilación de datos (Anexo 1) mediante los cuales recolectamos las diversas variables además del diagnóstico y ubicación de los sitios que sirvieron como casos y controles donde aplicamos el estudio.
- Tratamiento odontológico.- raspado y alisado radicular con el uso de curetas de Gracey 11-12 y 13- 14 para interproximal de los dientes posteriores; y 1-2, 3-4, 5-6, 7-8 para dientes anteriores y caras libres: a esto se sumó la aplicación del gel de doxiciclina al 10% en los sitios que formaron parte de los casos
- Entrevista.- En este momento evaluamos experiencias obtenidas con el gel además de reevaluar la profundidad de sondaje.
- Registros de información (formulario de recopilación de datos ANEXO 1)

6.2. INSTRUMENTOS:

- Ficha de registro personal de examen como anexo 1 lo indica; terapia de raspado y alisado radicular
- Carta de consentimiento informado. (Anexo 2)

6.3.- MUESTRA

En este estudio participaron 30 pacientes voluntarios quienes previa explicación aceptaron someterse al tratamiento y ser parte del estudio, lo cual se aseguró mediante una carta de consentimiento (ANEXO 2) de los cuales cada uno servirá al mismo tiempo como caso y control al ser un estudio de boca dividida (Sexo escogido al azar) mayores a 25 años los cuales fueron sometidos a tratamiento periodontal que incluyó raspado y alisado; y que se atendieron en el postgrado de periodoncia de la clínica odontológica de la Universidad San Francisco de Quito.

El diseño de este estudio experimental, fue un estudio de casos y controles a boca dividida., donde los pacientes fueron tratados con un gel de doxiciclina al 10 % elaborado en la Farmacia Olmedo de la ciudad de Cuenca que se aplicó posterior al raspado y alisado radicular en dientes de un sitio específico de su cavidad oral y en otro lugar nos manejamos con el tratamiento convencional sin la aplicación de este gel antibiótico.

6.3.1. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

CRITERIOS DE INCLUSION	CRITERIOS DE EXCLUSION
Ptes mayores a 25 años	Ptes menores a 25 años
Pacientes que requieran tratamiento periodontal que presenten periodontitis crónica.	Personas cuyas bolsas han sido previamente tratadas por presentar enfermedad periodontal crónica.
Pacientes que necesitaban tratamiento periodontal con raspado y alisado radicular.	Aquellos que tengan algún tipo de hipersensibilidad a los medicamentos, sustancias o materiales utilizados en el estudio
Bolsas periodontales con profundidades de sondaje de 5 mm en adelante	Pacientes con trastornos sistémicos graves y fumadores.
Hombres y mujeres	Mujeres embarazadas.

Fuente: la Investigación

Elaboración: El autor

6.4. EQUIPOS Y MATERIALES

6.4.1. Instrumental para el raspado y alisado radicular:

- 1.- Jeringa carpule con reflujo o aspiración
- 2.- Instrumentos para raspado y alisado radicular que incluyan curetas Gracey y raspadores.
- 3.- Espejo bucal y pinzas algodoneras
- 4.- Sonda Periodontal CP12
- 5.- Ultrasonido
- 6.- Gasas
- 7.- Cemento quirúrgico
- 8.- Jeringas de 20 ml
- 9.- Suero fisiológico

6.4.2. Medicación y Soluciones:

-Anestésico Local: Lidocaina 2% con epinefrina 1:100.000

-Doxiciclina en forma de gel al 10%.- constituido de la siguiente forma 100 capsulas de doxiciclina de 100 mg de las cuales se extrajo el contenido del antibiótico que posteriormente se diluyó en carboximetilcelulosa; y a su vez este hidocoloide fue mezclado con agua destilada llegando así al porcentaje de concentración necesaria.

-Solución de Digluconato de Clorhexidina al 0,12%

6.4.3. Cuidados Post- Operatórios

Los pacientes serán orientados por el especialista en cuanto a los cuidados post-operatorios que deberán tener en relación a:

1.- Tipo de higiene oral a seguir.- en este caso se recomendó únicamente un enjuague oral de Gluconato de Clorohehidina al 0,12 % para la zona donde se aplicó el gel que estaba cubierta de cemento quirúrgico; y en el sector que realizamos raspado y alisado se recomendo el mismo enjuague conjuntamente con técnica de cepillado de Bass e hilo dental

2.- Medicación analgésica a utilizar en caso de dolor.- en este caso recomendamos meloxicam de 15 mg cada 24 horas.

7.- PLAN DE ANÁLISIS

7.1. NOTAS PREVIAS.- El Análisis de resultados de la investigación sobre uso de doxiciclina al 10% en el tratamiento de periodontitis, trata de lograr los objetivos de la investigación que plantea como elementos fundamentales:

- Valorar la efectividad del uso de gel de doxiciclina al 10 % como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal.
- Resolución de las bolsas periodontales entre los casos y controles.
- Verificación de reacciones adversas y perjuicios clínicos que puede producir el medicamento al ser aplicado por vía tópica.
- Protocolizar el uso de este tipo de medicación tópica

La consecución de los objetivos en una investigación, con la modalidad cuantitativa requiere como paso fundamental la confirmación de las hipótesis, en cuanto a que la aplicación de un gel de doxiciclina al 10 % posterior al raspado y alisado radicular en individuos con periodontitis crónica moderada y avanzada; ya sea localizada o generalizada disminuirá considerablemente la profundidad de sondaje, por esta razón se configuraron las tablas de análisis en términos de las variables seleccionadas para este proceso científico

7.2. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES:

Tabla No 1.- Operacionalización de las variables

VARIABLE	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA
Raspado y alisado con aplicación de gel de doxiciclina al 10%.	Sondaje	Profundidad de sondaje de 5 mm en adelante	ANEXO 1: sondaje inicial y sondaje 21 días posteriores a la terapia
Raspado y alisado radicular	Sondaje	Profundidad de sondaje de 5 mm en adelante	ANEXO 1: sondaje inicial y sondaje 21 días posteriores a la terapia

8.- PRESENTACIÓN DE RESULTADOS:

8.1. ANALISIS DESCRIPTIVO:

Tabla No 2.- Distribución por sexo de los casos y controles del estudio sobre la efectividad del raspado y alisado radicular combinado con aplicación de doxiciclina tópica al 10% frente al uso de raspado y alisado radicular solamente.

Pacientes	No	%
Hombres	10	33.33
Mujeres	20	66.66
Total	30	99.99

Fuente: La investigación

Elaboración: Autor

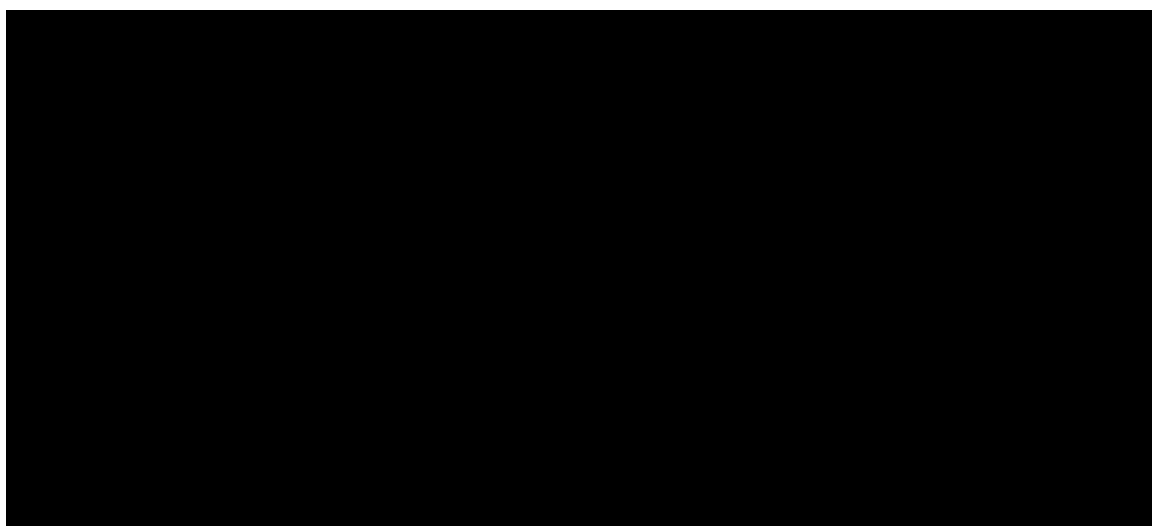


Gráfico No 1.- Distribución por sexo de los casos y controles

Fuente: La investigación

Elaboración: Autor

La distribución de la población seleccionada y estudiada para la determinación de la efectividad de la terapia antibiótica tópica está constituida al azar y es por esta razón que se logra constituir un grupo heterogéneo en relación con variables de sexo, características sociales y edad. En el cuadro advertimos esta desigualdad, 10 hombres y 20 mujeres. Sin aventurarnos a realizar interpretaciones sobre los datos de la tabla, insistimos en una tendencia cultural a una mayor preocupación de las mujeres por la salud física y por la salud oral especialmente.

Tabla No 3.- Frecuencias de la condición socioeconómica de la población de caso y controles del estudio sobre la efectividad del raspado y alisado radicular combinado con aplicación de doxiciclina tópica al 10% frente al uso de raspado y alisado radicular solamente.

Condición Socioeconómica	# Hombres	% Hombres	# Mujeres	% Mujeres	# Total	% Total
Alto	3	30	6	30	9	30
Medio	2	20	8	40	10	33,33
Bajo	5	50	6	30	11	36,66
TOTAL	10	100	20	100	30	100

Fuente: La investigación

Elaboración: Autor

Gráfico No 2.- Condición socioeconómica y sexo

Fuente: La investigación

Elaboración: Autor

En un primer momento se constituye una tabla de frecuencias simples para demostrar la condición social y económica de la población de hombres y mujeres, casos y controles que integran la investigación. Los datos demuestran rasgos notorios de la condición social, los grupos predominantes pertenecen a un sector socioeconómico medio en un 33,33 % y al sector bajo 11 casos que corresponden a un 36,66 % de población. La población con menos registros pertenece a los sectores alto y está constituida por 9 personas en total (30%). Los datos acerca de la condición socioeconómica fueron tomados de las fichas generales del área de periodoncia de cada uno de estos pacientes.

Tabla No 4.- Profundidad de sondaje en casos y controles del estudio sobre la efectividad del raspado y alisado radicular combinado con aplicación de doxiciclina tópica al 10% frente al uso de raspado y alisado radicular solamente.

PROFUNDIDADES DE SONDAJE EN LOS CASOS		
Profundidad de sondaje	No. De bolsas	%
5 mm	23	26,40
6 mm	46	52,90
7 mm	15	17,20
+ 7 mm	3	3,50
TOTAL	87	100
PROFUNDIDAD DE SONDAJE EN LOS CONTROLES		
Profundidad de sondaje	No.	%
5 mm	30	34,50
6 mm	45	51,70
7 mm	8	9,20
+ 7 mm	4	4,60
TOTAL	87	100

Fuente: La investigación
Elaboración: Autor

La profundidad de sondaje en los casos y controles está demostrada en la presente tabla, en la columna de No. Se registra el número de bolsas periodontales que formaron parte del estudio según las diferentes profundidades de sondaje.

- La mayor cantidad de bolsas periodontales incluidas en el estudio correspondieron a una profundidad de sondaje de 6 mm tanto en casos como en controles, así es que existieron 46 bolsas periodontales de 6mm en los casos y 45 bolsas periodontales en los controles.
- La menor cantidad de bolsas periodontales tratadas correspondieron a bolsas que presentaban profundidades mayores a 7 mm. 3 Bolsas en los casos y 4 bolsas en los controles.

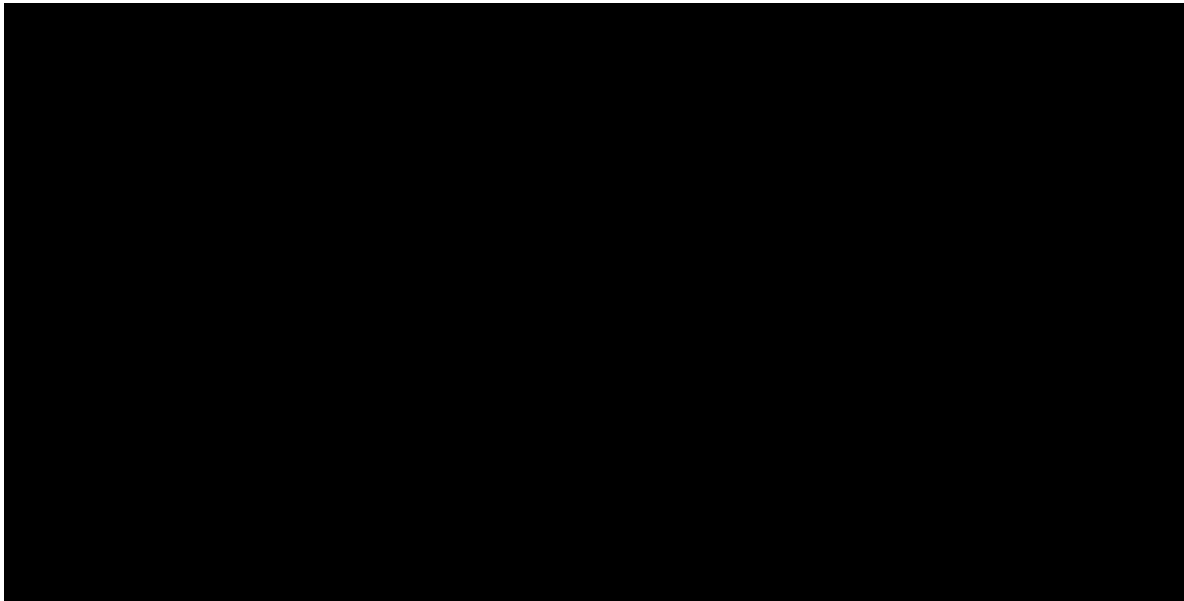


Gráfico No 3.- *Número de bolsas Periodontales en casos y controles*

Fuente: La investigación

Elaboración: Autor

Tabla No 5.- Comparación de disminución de profundidad de sondaje de bolsas periodontales de 5 mm en casos y controles

Parámetros	Milímetros /23 bolsas	Milímetros/ 30bolsas
	CASOS	CONTROLES
Sondaje en mm	5	5
Promedio reevaluación	3.1	3.1
Promedio en milímetros de reducción de profundidad	1.9	1.9

Fuente: La investigación

Elaboración: Autor

Esta tabla demuestra que no existe diferencia alguna entre los casos y controles en los pacientes al cabo de 21 días posteriores a las terapias experimentales aplicadas. Para el análisis se considera sondaje en mm, promedio de reevaluación y promedio en mm de reducción de la profundidad.

Tabla No 6.- Comparación de disminución de profundidad de sondaje de bolsas periodontales de 6 mm en casos y controles

Parámetros	Milímetros /46 bolsas	Milímetros/ 45 bolsas
	CASOS	CONTROLES
Sondaje en mm	6 mm	6 mm
Promedio reevaluación	3,70 mm	3.,68 mm
Promedio en milímetros de reducción de profundidad	2,30 mm	2,32 mm

Fuente: La investigación

Elaboración: Autor

La observación sistemática de las bolsas periodontales conforme aumenta la profundidad de sondaje va demostrando variaciones que podrían aproximarse a un rechazo de la hipótesis planteada al inicio de esta investigación. En esta tabla que compara la reducción en un sondaje de 6mm se observó una reducción del mismo en 2,30 mm en los casos y 2,32 mm en los controles existiendo una diferencia de 0,02 mm de promedio sin embargo es interesante destacar que en los casos existió una menor reducción de profundidad que en los controles.

Tabla No 7.- Comparación de disminución de profundidad de sondaje de bolsas periodontales de 7 mm en casos y controles

Parámetros	Milímetros /17 bolsas	Milímetros/ 8 bolsas
	CASOS	CONTROLES
Sondaje en mm	7 mm	7 mm
Promedio reevaluación	4 mm	4,3 mm
Promedio en milímetros de reducción de profundidad	3 mm	2,7 mm

Fuente: La investigación

Elaboración: Autor

En esta tabla se advierte en forma clara que la aplicación del gel posterior a la terapia básica mejoró la profundidad de sondaje en el momento de la reevaluación. Esta profundidad de sondaje tenía un promedio de 7 mm en los casos y se redujo a 4 mm; en los controles la profundidad de sondaje en la reevaluación fue de 4,3 mm; observándose una reducción de 0,3 mm más en los casos.

Tabla No 8.- Comparación de disminución de profundidad de sondaje de bolsas periodontales mayores a 7 mm en casos y controles

Parámetros	Milímetros /3 bolsas	Milímetros/ 4 bolsas
	CASOS	CONTROLES
Sondaje en mm	8,3 mm	8 mm
Promedio reevaluación	5 mm	6,25 mm
Promedio en milímetros de reducción de profundidad	3,3 mm	1,75 mm

Fuente: La investigación

Elaboración: Autor

El sondaje en los casos registro un valor promedio de 8,3 mm y en los controles el valor fue de 8 mm, el promedio en el momento del sondaje de reevaluación es de 5 mm para los casos y 6,25 mm para los controles. Siendo el promedio de reducción en los casos de 3,3 mm y en los controles de 1,75mm lo cual da una disminución promedio de sondaje de 1,55 mm mas en los casos comparándolo con los controles.

Tabla no 9.- Tabla comparativa de la reducción de profundidad de sondaje entre los casos y controles según las diferentes profundidades de bolsas.

VARIABLES	5 mm	6 mm	7 mm	+7 mm
Sondaje CASOS	5 mm	6 mm	7 mm	8.3 mm
Promedio de reevaluación en casos	3.1 mm	3.7 mm	4 mm	5 mm
Promedio de	1.9 mm	2.30 mm	3 mm	3 mm

reducción de profundidad en casos				
Sondaje	5 mm	6 mm	7 mm	8 mm
CONTROLES				
Promedio de reevaluación en	3.1 mm	3.68 mm	4.3 mm	6.25 mm
CONTROLES				
Promedio de reducción de profundidad en	1.9 mm	2.32 mm	2.7 mm	1.75 mm
CONTROLES				

Fuente: La investigación

Elaboración: Autor

Gráfico No 4.- Reducción de profundidad de sondaje entre los casos y controles

Fuente: La investigación

Elaboración: Autor

Tabla No 10.- Promedio total de reducción de sondaje en mm en el grupo de casos y controles

Población de estudio	# de Bolsas Periodontales Tratadas	Promedio total de Sondaje inicial	Promedio de sondaje posterior al tratamiento	Promedio de reducción en mm
CASOS	87	5,99 mm	3,65 mm	2,26
CONTROLES	87	5,84 mm	3,63 mm	2,21
Diferencia en mm		0,15 mm	0,06 mm	0,05 mm

Fuente: La investigación

Elaboración: Autor

Gráfico No 5.- Vista de la profundidad de sondaje en las diferentes etapas del tratamiento

8.2. ANALISIS ESTADISTICO

8.2.1 COMPARACIÓN DE DOS MEDIAS. MUESTRAS INDEPENDIENTES

Nivel de confianza: 95,0%

	<i>Muestra 1</i>	<i>Muestra 2</i>
<i>Media</i>	2,260	2,210
<i>Desviación estándar</i>	1,270	1,200
<i>Tamaño de muestra</i>	87	87

<i>Diferencia de medias</i>	<i>Varianzas</i>	<i>IC (95,0%)</i>	
0,050	<i>Iguals</i>	-0,320	0,420
	<i>Distintas</i>	-0,320	0,420

Prueba de comparación de medias

<i>Varianzas</i>	<i>Estadístico t</i>	<i>gl</i>	<i>Valor p</i>
<i>Iguals</i>	0,2669	172	0,7899
<i>Distintas</i>	0,2669	171	0,7899

(7)

En Epidat 3.1, el cálculo del tamaño de muestra para la comparación de medias de datos cuantitativos, cuando los dos grupos son independientes, asume que los datos siguen una distribución normal, es decir en este apartado se presentan métodos de construcción del intervalo de confianza para la diferencia de medias y contrastes de igualdad de las mismas basados en la distribución t Student. Son aplicables en aquellas situaciones en las que se dispone de dos muestras independientes extraídas de poblaciones con distribución normal. Se aplica la prueba t de dos maneras: asumiendo o no que las varianzas de las dos poblaciones son iguales. (26)

Los factores que intervienen en el cálculo son:

8.2.2. La desviación estándar de cada grupo:

Es muy habitual en la práctica asumir que los dos valores son iguales y adelantar una estimación para ese valor común. Machin y colaboradores sugieren que cuando no se conoce la magnitud de la desviación estándar, una aproximación que consiste en dividir por 4 el recorrido (diferencia entre el máximo y el mínimo) de las observaciones, cantidad que suele ser más fácil de estimar o conocer de antemano. (16)

8.2.3. La diferencia de medias esperada entre los dos grupos:

Esta cantidad representa la magnitud mínima de la diferencia que se considera clínicamente relevante y que se quiere poder declarar, en caso de que exista, como estadísticamente significativa, con el nivel de confianza y la potencia prefijadas. Es lo que, en ensayos clínicos, se conoce como "tamaño del efecto". Un índice que cuantifica la magnitud de la diferencia entre los grupos, pero que es independiente de las unidades de medida, es la denominada diferencia estandarizada de medias (d), y que resulta de dividir la diferencia de medias, en valor absoluto, entre la desviación estándar común de los dos grupos. (7)

Al ser el valor $p=0,78$ significa que la hipótesis es rechazada, a pesar de esto y remitiéndonos a los datos podemos observar que si existe diferencia significativa si aislamos la profundidad de sondaje de bolsas periodontales en el estudio; concluyendo que la aplicación del gel de doxiciclina al 10 % en mayores profundidades de sondaje provoca

una mayor disminución del mismo en los 21 días posteriores en los cuales se realiza la reevaluación si comparamos esto con una terapia básica pura. (7)

9.- DISCUSION

Los hallazgos que podemos rescatar en esta tesis vienen a apoyar evidencia expresada por autores como Wilson, Mcguire, Greenstein, Nunn, Tomasi, Koutouzis, Wennström en la cual los diferentes autores no encontraron una diferencia significativamente estadística entre la terapia de raspado y alisado convencional versus una terapia de raspado y alisado combinada con el uso de doxiciclina tópica colocada en el interior de las bolsas periodontales. (28, 31)

Un estudio realizado por Wilson, Macguire, Greenstein y Nunn publicado en el Journal of Periodontology del año 1997 cuyo título es “Long Term Results of tetracycline Therapy” el cual a pesar de ser un estudio a largo plazo arrojó como resultados al cabo de un mes en el control una profundidad de sondaje que disminuyó 1,96 mm al combinar la terapia básica con la aplicación de fibras de tetraciclina de liberación controlada y en los controles la disminución del sondaje fue de 1,61 mm como promedio 0,2 mm que no hacen una diferencia significativamente estadística entre estos grupos. (31)

Trabajos presentados de Polson, Garret y Stoller en el mismo año demuestran una diferencia estadísticamente significativa con el uso de doxiciclina tópica aplicándola a en un periodo de 9 meses en un estudio cuyo título es “Subgingival Therapy with doxycycline via controlled release. Clinical results” a pesar de esto si bien estos resultados no coinciden en forma global con nuestro estudio se destaca que en bolsas periodontales de más de 7 mm existe mayor disminución de la profundidad de sondaje comparándolas con bolsas de menor profundidad al cabo de un mes; así la doxiciclina redujo 1,6 mm la profundidad de sondaje, la sanguinaria 1,3 mm y la terapia básica usada sin combinarla con terapia

antibiótica redujo la profundidad de sondaje en 1,1 mm. En este estudio al igual que en el nuestro en bolsas periodontales de 5 y 6 mm existe menor diferencia comparándolas con la sanguinaria y la terapia básica sola siendo la reducción de aproximadamente 0,4 mm mas usando gel de doxiciclina que con las otras dos terapias. (24) A esta evidencia se suman los estudios de Philstrom y colaboradores que en el año 1995 realizaron estudios multicéntricos y a largo plazo en el cual usaron tetraciclina de liberación local adjunta a terapia básica con resultados positivos en cuanto a la disminución de sondaje y ganancia de inserción al cavo de 3 meses de estudio los cuales se mantuvieron a lo largo de un año y con un menor índice de recaída de la enfermedad comparándola con el uso de otros antibióticos aplicados tópicamente. (13)

Dentro de los antibióticos de liberación local existe otro estudio reciente en el que si existe una diferencia significativa en cuanto a la reducción de niveles de profundidad de sondaje y ganancia de inserción como es el caso de la aplicación de un barniz de clorhexidina (BCHX) a nivel subgingival en 26 personas a las cuales se realizó terapia básica y a la mitad le aplicaron el BCHX altamente concentrado. En los dos grupos de este estudio hubo reducciones significativas de bolsas y ganancia de inserción. Pero la terapia combinada dio una reducción adicional de la bolsa que fue significativa, y mayor en torno de los multirradiculares. (6)

De igual manera Pavia y cols en el 2004 concluyen que se logran mejoras estadísticamente significativas, aunque no clínicamente sustanciales en el tratamiento de la periodontitis crónica cuando se utiliza aplicación local de tetraciclina como auxiliar de la tartrectomía y alisado radicular. (21)

Un estudio reciente realizado por Tomasi, Koutouzis y Wennström en Marzo del presente año que lleva por título “ Locally Delivered Doxyxyclyne as an Adjunct to Mechanical Debridement at Retreatment of Periodontal Pockets” en el cual se tomaron dos grupos de estudio en retratamiento para el cierre de bolsas periodontales comparando un grupo control en el cual se uso terapia básica ultrasónica versus otro grupo de casos en el cual a esta terapia se adjunto una terapia antibiótica en base a doxiciclina en gel al 8,8 %; resultando que la media de disminución de la profundidad de sondaje fue similar en los dos grupos: 0,9 mm de reducción en el grupo de controles y 1 mm en el grupo de los casos al cavo de 3 meses; y al cavo de 9 meses los dos grupos llegaron a una disminución de sondaje de 1,1 mm todo esto con un índice de confiabilidad del 95 % concluyendo en este estudio que no existe una diferencia significativamente estadística entre el uso de terapia mecánica de raspado y alisado frente al uso de esta misma terapia mas la aplicación de un gel de doxiciclina. (28)

Mccoll y colaboradores realizaron un estudio aplicado un gel de minociclina luego de completar su tratamiento activo en periodontitis crónicas moderadas y avanzadas, 40 adultos fueron incluidos en un estudio donde los puntos con bolsas residuales de más de 5 mm fueron tratados con minociclina al 2% o con sólo alisamiento radicular. Concluyendo que no existía ninguna ventaja con el uso del gel de minociclina. (18)

En la revisión bibliográfica pudimos encontrar otro artículo que titula “Modified-Release Subantimicrobial Dose Doxycycline Enhances Scaling and Root Planing in Subjects With Periodontal Disease” en el cual se logro un resultado beneficioso con el uso de doxiciclina pero administrado este por vía sistémica en una dosis subantimicrobiana de 40 mg de doxiciclina al día por dos semanas luego de realizada la terapia de raspado y

alisado. Preshaw, Novak, Melloning, Magnusson y colaboradores son los autores de este estudio que concluye que la combinación de terapias usada en bolsas de 6 mm redujo estas en un promedio de 2 mm al cavo de 9 meses en el 72-76 % de los sitios examinados; y con el grupo que uso un placebo la reducción también fue de alrededor de 2 mm pero únicamente en el 56-58 % de los sitios examinados. Concluyendo que el uso de terapia antibiótica sistémica en una dosis subantimicrobiana de 40 mg posterior a la terapia de raspado y alisado disminuyen la profundidad de sondaje y aumentan el nivel de inserción además de no causar resistencia ni mayores cambios en la flora subgingival normal. (25)

La razón por la cual los autores fundamentan este estudio es porque una dosis sistémica de 40 mg de doxiciclina produce un efecto anticolagenolítico al disminuir los niveles de inductores de metaloproteinasas extracelulares de la matriz en el líquido crevicular cuyas enzimas proteolíticas colaboran con la destrucción de hueso y tejidos conectivos de soporte (27, 20)

Al hablar del Atridox que es el medicamento en el cual basamos la fabricación de nuestro gel y en base al cual se inicio este estudio Garrett y colaboradores en el año 2001 realizo un estudio con 411 pacientes con periodontitis crónica de modera a severa en un lapso de 9 meses evaluándose continuamente las modificaciones clínicas resultantes de la administración local de este clorhidrato de doxiciclina posterior a la terapia básica comparada con la terapia de raspado y alisado aplicada sin una solución coadyuvante. Observándose como resultado final que la ganancia del nivel de inserción y la reducción de la profundidad de sondaje fueron similares en los grupos. (13)

10.- CONCLUSIONES

1.- Al análisis advierte una mayor preocupación por las salud oral en el grupo de mujeres al mismo tiempo que esto confirma una incidencia mayor de periodontitis en mujeres.

2.- La distribución social del grupo investigado es similar en los estratos sociales bajo y medio, las clases altas no son clientes habituales de la clínica de la facultad de odontología de la Universidad San Francisco.

3.- Para este estudio se utilizaron 87 bolsas periodontales en los casos y 87 bolsas periodontales en los controles, se observa más homogeneidad en el número de bolsas de 6 mm y de más de 7 en el grupo de casos y controles.

4.- En las bolsas de 7 mm existe una reducción de 0,3 mm más en la profundidad de sondaje del grupo que uso la terapia antibiótica adjuntamente a la terapia básica, ya que las bolsas periodontales en los casos disminuyeron su profundidad en 3 mm y en los controles la disminución promedio fue de 2,7 mm.

5.- En las bolsas periodontales de más de 7 mm, hubo una reducción 3.3 mm en los casos y tan solo 1.75 mm en los controles lo cual si es una diferencia estadísticamente significativa la cual podemos atribuir a una mayor cantidad de bacterias anaerobias en las bolsas con mayor profundidad, el menor recambio del fluido crevicular; si a esto sumamos la dificultad de llegar a realizar una terapia básica en estas profundidades podremos admitir que en estas zonas es efectivo el uso de medicación antibiótica tópica como coadyuvante al tratamiento.

6.- Resumiendo el estudio en una perspectiva general podemos decir que el promedio de reducción de sondaje fue de 2.26 mm en los casos y 2.21 en los controles hecho que no demuestra una diferencia estadísticamente significativa, lo que se demuestra además con la

prueba de comparación de 2 medias para muestras independientes realizada con el programa Epidat versión 3.1.

7.- No se evidenciaron reacciones adversas con el uso de este gel en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio.

11.- RECOMENDACIONES:

1.- Realizar estudios a largo plazo en universos o muestras de estratos sociales mas diferenciados.

2.- Aplicar los estudios en una mayor cantidad de muestras.

3.- Basándose en evidencias científicas se ha observado que el gel como medicación tópica en periodoncia tiene mayor efectividad cuando las bolsas periodontales son mayores a 7 mm, por lo cual se recomienda que en el momento de seleccionar la muestra se intente incluir un mayor número de bolsas de esta profundidad para estudios posteriores.

4.- La investigación científica debe enfocarse desde las perspectivas modernas de las tendencias de género, en este sentido es conveniente tratar de confirmar matemáticamente la diferencia de respuestas de hombres y mujeres, desde la prevalencia, incidencia hasta las respuestas posteriores al tratamiento.

5.- En los diferentes capítulos incluidos en varios textos acerca del diagnóstico de la enfermedad periodontal se habla acerca de una mínima diferencia que puede existir en el sondaje entre un operador y otro pudiendo alterar ligeramente los resultados por lo cual es recomendable que el sondaje sea realizado por un solo operador.

6.- Además de esta revisión la invalidación de la hipótesis que coincide con la mayoría de estudios que se han encontrado nos aclara una nueva actitud profesional en el sentido de tener en cuenta los hechos basados en evidencias ya que muchas casas comerciales al no

tener la imparcialidad necesaria para este tipo de investigaciones arrojan resultados que dan características muy ventajosas a dichos productos lo cual los hace mas aptos para su comercialización. Si bien esta ha sido una discusión de muchos años actualmente las alternativas terapéuticas que se están usando son aquellas que se han estudiado investigado y que tienen significación estadística y científica.

12.- BIBLIOGRAFIA:

1. ARMITAGE G. AMERICAN ASSOCIATION OF PERIODONTOLOGY. Classification of periodontal diseases. Año 1999.
2. CAFFESE Y LLAMBÉS F, SILVESTRE F, HERNÁNDEZ-MIJARES A, GUIHA R. Effect of nonsurgical periodontal treatment with or without doxycycline on the periodontium of type 1 diabetic patients. Journal of Clinical Periodontology. Año 2005. Vol
3. CARRANZA F. PERIODONTOLOGIA CLINICA DE GLICKMAN. Cicatrización de los tejidos periodontales. Año 2001.
4. CAVIEDES J, LORENZANA T, RODRÍGUEZ E. Manejo clínico de defectos óseos: fenestración y dehiscencia. Artículos de revisión-facultad de odontología de la universidad javeriana. Año 2005
5. CERDA H. Los elementos de la investigación, como reconocerlos, diseñarlos y construirlos. Año 1993. Quito- Ecuador
6. COSYN J. Antiseptics and antibiotics in chronic adult periodontitis. Journal of Periodontology. Año 2006. Vol 77. Pag 406
7. EPIDAT VERSION 3.1. Programa para análisis epidemiológico de datos tabulados. Xunta de Galicia/Organización Panamericana de Salud (OPS/OMS). Año 2006
8. GOLUB L. Topic Doxycycline. Journal of Periodontology. Año 2008. Vol 78. Pag 1409
9. GOODSON J. M.; HOGAN P. E.; DUNHAM S. L. Clinical responses following periodontal treatment by local drug delivery. J Periodontol. Año 1985. Pag 81 – 87
10. JORGENSEN MG, SAFARIAN A, DANESHMAND N, KEIM RJ, SLOTS J. JOURNAL OF PERIODONTAL RESEARCH. Initial antimicrobial effect of

- controlled-release doxycycline in subgingival sites. Año 2004. Vol 39. Pag 315–319.
11. KIM, KLIMPEL, FIEHN, EICKHOLZ. JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY. Comparison of the pharmacokinetic profiles of two locally administered doxycycline gels in crevicular fluid and saliva. Año 2004. Vol 31. Pag 286-292.
 12. LAZCANO E, SALAZAR E, HERNANDEZ M. Estudios Epidemiológicos de casos y controles: Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. Salud Publica-México. Año 2001. Vol 43. Pag 135-149.
 13. LINDHE J. Periodontología clínica e implantología odontológica. Antibióticos locales en Periodoncia. Año 2005. Curta Edición. Pág 519-537.
 14. LIÑARES J. MARTÍN-HERRERO JE. Bases farmacomicrobiológicas del tratamiento antibiótico de las enfermedades periodontales y periimplantarias. Avances en Periodoncia e Implantología. Año 2003; Vol 15. Pag 139-147.
 15. LOESCHE WJ, GROSSMAN NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. Clinical Microbiology Review. Año 2001; Vol 14: Pag 727-752
 16. MACHIN D, CAMPBELL M, FAYERS P, PINOL A. Sample size tables for clinical studies. Año 1997. Pag 840-844
 17. MARTINEZ J, SALAZAR DE PLAZA E. Efecto de la minociclina como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Avances en Periodoncia e Implantología oral. Año 2003. Vol 41. No 1
 18. MCCOLL E. Minocyclin in Retreatment of Periodontal Pockets. Journal of clinical Periodontology. Año 2006. Vol 33. Pag 141

19. MCCULLOCH CA, BIREK P, OVERALL C. JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY. Randomized controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients. Año 1990. Vol 17. Pag 616-622.
20. PAGE-McCAW A, EWALD A, WERB Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling. Cells and Biology. Año 2007. Vol 8. Pag 221-233
21. PAVIA M, NOBILE C, ANGELILLO I. Evidence-Based Dentistry. Journal of Periodontology. Año 2003 Vol 7. Pag 916.
22. POLSON A, GARRET S, STOLLER N, BRANDT C. Subgingival Therapy with doxycycline via controlled release. Clinical results. Journal of Periodontology. Año 1997. Vol 68. No 2. Pag 119-126
23. PRESHAW P, NOVAK J, MELLONING J, MAGNUSSON I, POLSON A. Modified-Release Subantimicrobial Dose Doxycycline Enhances Scaling and Root Planing in Subjects With Periodontal Disease. Journal of Periodontology. Año 2008. Vol 79. No 3. Pag 440-452
24. QUIRYNEN M, TEUGHEL W, DE SOETE M, VAN STEENBERGHE D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. Periodontology 2000, Vol. 28, Año 2002, Pag 72-90
25. RAHN DW, MALAWISTA SE. ANN INTERN MED. Lyme disease: Recommendations for diagnosis and treatment. Año 1991. Vol 114. Pag 472-481.
26. ROSNER B. Fundamentals of biostatistics. 5ta Edición. Año 2000. Pag 110-114
27. SORSA T, TJADERHANE L, SALO T. Matrix metalloproteinases in oral diseases. Oral Diseases. Año 2004. Vol 10. Pag 311-318

28. TOMASI C, KOUTOUZIS T, WENNSTRÖM J. Locally Delivered Doxycycline as an Adjunct to Mechanical Debridement at Retreatment of Periodontal Pockets. Journal of Periodontology. Año 2008. Vol 79. No 3. Pag 469-476.
29. VEINSTEN F. ANDRADA V. FOUBA. Gel de liberación controlada: una alternativa para el tratamiento de bolsas residuales. Año 2006
30. WALKER C, KARPINIA K, BAEHNI P. PERIODONTOLOGY 2000. Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. Año 2004. Vol 36. Pag 146-165
31. WILSON T, McGUIRE M, GREENSTEIN G, NUNN M. Long Term Results of tetracycline Therapy. Journal of Periodontology. Año 1997. Vol 68. No 11. Pag 1029-1032.
32. ZERPA C. MCKESSON PROVIDER TECHNOLOGIES. Terapia antimicrobiana local. Año 2006
33. [http://www. Atridox.com](http://www.Atridox.com) ©2006 CollaGenex Pharmaceuticals, Inc. Año 2006
34. <http://www.jornada.unam.mx/1998/10/26/cien-eureka.html>. Año 1998
35. http://www.webodontologica.com/odon_noti_tra_act.asp. Año 2001-Abril
36. <http://www.od.mah.se/depts/par/eaop/eap.html>. TERAPIA PERIODONTAL NO QUIRURGICA. Notas sobre algunos medicamentos nuevos que se inscriben en el tratamiento local: avalados por la AAP. Año 2004.

ANEXO 1: FORMULARIO DE RECOPIACION DE DATOS

PACIENTE:

EDAD:

FECHA:

TELEFONO:

ENFERMEDADES SISTEMICAS:

.....

TABACO:

TIPO DE ENFERMEDAD PERIODONTAL:

Profundidad y localización de las bolsas Periodontales:

1

2

4

3

REACCIONES ADVERSAS Y COMENTARIOS LUEGO DE USAR DE ESTE GEL DE
DOXICICLINA AL 10 %:

.....

.....

Reevaluación de Profundidad y localización de las bolsas Periodontales:

1

2

4

3

ANEXO 2 Carta de consentimiento informado para pacientes que aceptan realizarse la aplicación de gel de doxiciclina al 10% posterior al raspado y alisado (adaptado de la carta de consentimiento para el tratamiento odontológico de la clínica odontológica de la Universidad San Francisco de Quito)

Yo, _____, con cédula de identidad número: _____ en pleno uso de mis facultades mentales, libremente, declaro que:

1. He sido debidamente informado(a) que el medicamento que voy a recibir (Gel de doxiciclina al 10 %) es un medicamento de eficacia comprobada con estudios científicos que avalan su utilización en el campo de la odontología.
2. Se me ha informado de todos los beneficios inmediatos y futuros de realizarme el tratamiento con el medicamento antes mencionado, así como los posibles problemas inmediatos y futuros de no realizarme dicho tratamiento.
3. Por tal motivo, acepto participar en el presente trabajo, comprometiéndome a proporcionar datos veraces y completos al momento que el alumno me realice la Historia Clínica, a cumplir con los tiempos programados y a notificar cualquier cambio en mi salud o en el tratamiento que estoy recibiendo.

Firma del paciente

Firma de alumno

Firma del tutor

Quito, _____ del 200 ____.