

Microesferas de ácido poli(láctico-co-glicólico) para liberación controlada de biomoléculas: Conceptos, aplicaciones y perspectivas en Estomatología.

Poly(lactide-co-glicolide) microspheres for controlled release of biomolecules: Concepts, applications and perspectives in Dentistry.

Bernardino I. Cerda-Cristerna
Estudiante del Doctorado Institucional en Ingeniería y Ciencia de Materiales.
Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

J. Arturo Garrocho-Rangel.
Estudiante del Doctorado Institucional en Ingeniería y Ciencia de Materiales.
Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

Héctor E. Flores-Reyes.
Profesores-Investigadores de la Facultad de Estomatología.
Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

Amaury J. Pozos-Guillén.
Profesores-Investigadores de la Facultad de Estomatología.
Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

Recibido: Agosto de 2012.

Aceptado para publicación: Noviembre de 2012.

Resumen.

Las microesferas son sistemas de liberación controlada de medicamentos por lo que tienen un gran potencial de uso en diversos tratamientos en Estomatología. Las microesferas pueden elaborarse del co-polímero biodegradable ácido poli (láctico-co-glicólico). En ellas pueden encapsularse y luego liberarse diferentes tipos de biomoléculas como antibióticos, analgésicos o proteínas. Por lo tanto, al mismo tiempo que las microesferas se degradan en los tejidos, ellas liberan por difusión las moléculas terapéuticas de manera controlada y durante un periodo de tiempo que puede ir desde horas hasta meses. Las microesferas pueden implantarse localmente sobre el sitio de una lesión, ya sea en el hueso mandibular o el órgano dentario, de tal forma que el medicamento es liberado directamente en el sitio de la lesión requiriendo muy bajas concentraciones terapéuticas. Por sus propiedades, las microesferas se han convertido en opciones atractivas para tratamientos de regeneración de tejidos,

tratamientos antimicrobianos o bien tratamientos analgésicos. La presente revisión presenta los conceptos básicos sobre las microesferas, el polímero con el que se desarrollan así como sus aplicaciones y las perspectivas de uso en Estomatología.

Palabras clave: *Microesferas, biomoléculas, liberación controlada.*

Abstract.

Microspheres are controlled drug delivery systems having great potential for diverse uses in Dentistry. The microspheres may be formed by poly (lactide-co-glycolide) acid, a biodegradable polymer. In the microspheres it is possible to encapsulate different types of biomolecules such as antimicrobial drugs, analgesics or proteins. Hence, while microspheres are degraded, they release the entrapped molecules by diffusion in a controlled profile. Such release can occur during hours or even months. The microspheres can be locally implanted into injured tissues, for instance bony defects or pulp

compromised teeth. Consequently, the biomolecule can be locally and directly released in those tissues; they represent an advantage because low concentrations of the molecules are required for a local delivery. Owing its properties, the microspheres are attractive and suitable for tissue regeneration

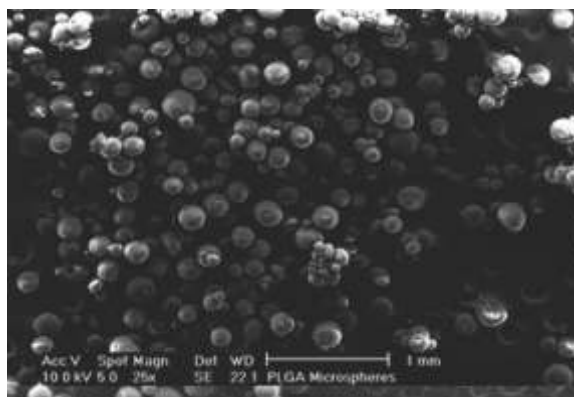
treatments, antimicrobial treatments, and control pain treatments. The present review describes the basic issues about the microspheres, the poly (lactide-co-glycolide) acid, as well as the uses and perspectives of the microspheres in dentistry.

Key words: *Microspheres, biomolecules, controlled release.*

Introducción.

En Estomatología el empleo de medicamentos es una práctica común para tratar diversas enfermedades y apoyar la resolución de procedimientos dentales y quirúrgicos. La farmacoterapia involucra drogas de tipo anestésico, analgésico o antimicrobiano que son administradas por diferentes vías (parenteral, oral o tópica).¹⁻³ La vía de administración es importante ya que determina la bio-distribución de la droga y la rapidez del inicio del efecto terapéutico. Tanto la vía parenteral como la oral distribuyen el componente activo sistémicamente con la intención de que la bio-distribución facilite su llegada al sitio de la lesión.⁴ Aunque ambas vías son eficaces, con ellas los fármacos requieren de una mayor dosis terapéutica que incrementa el riesgo de causar efectos adversos en comparación con los fármacos aplicados localmente.⁴ En este sentido, la vía de administración tópica ofrece una alternativa, la administración de la droga se realiza localmente con bajas dosis y con acción inmediata.⁵⁻⁷ Una atractiva estrategia para aprovechar los beneficios de la vía tópica es el uso de los sistemas de liberación controlada (SLC). Estos sistemas farmacéuticos pueden implantarse localmente sobre el sitio de una lesión, con la ventaja de que liberan un fármaco de manera controlada durante periodos de tiempo determinados ya sean horas, días, semanas e incluso meses;⁸ además, liberan la molécula en dosis dentro del rango de los microgramos, suficiente para inducir una respuesta biológica y disminuir el riesgo de reacciones secundarias. En un SLC, la sustancia activa “escapa” al exterior porque está “atrapada” dentro de una matriz compuesta por algún biomaterial de tipo polímero natural o sintético, cerámica, o combinaciones de diversos compuestos que reaccionan a un estímulo del ambiente permitiendo la liberación.^{8,9}

En el área estomatológica, los SLC se encuentran bajo investigación aunque algunos son ya una realidad y han mostrado ser eficaces para ciertos tratamientos. Por ejemplo, existen parches adhesivos que pueden aplicarse sobre la mucosa oral para liberar lidocaína.¹⁰ También hay SLC compuestos por una matriz de gelatina conteniendo clorhexidina (CHX);¹¹ en este caso, la CHX es liberada cuando el gel se degrada por hidrólisis, una propiedad que hace latente otra ventaja de los SLC biodegradables, pues requieren de solamente una implantación sobre los tejidos. Además de membranas o parches, los SLC pueden presentarse como microesferas (ME) (Fotografía 1).



Fotografía 1. Imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra ME de PLGA (desarrolladas en el laboratorio de Ciencias Básicas en la Facultad de Estomatología de la UASLP).

Las ME son los SLC más estudiados y han demostrado alta eficiencia para encapsular y liberar diversas moléculas incluyendo proteínas, analgésicos, antimicrobianos y anti-tumorales.¹² Las ME son atractivos SLC que podrían participar en diversos tratamientos estomatológicos al implantarse sobre tejidos periodontales o dentro del conducto radicular (Figura 1). Por consiguiente, el objetivo de esta revisión es presentar los conceptos básicos referentes a las ME así como sus aplicaciones y perspectivas de uso en el área estomatológica.

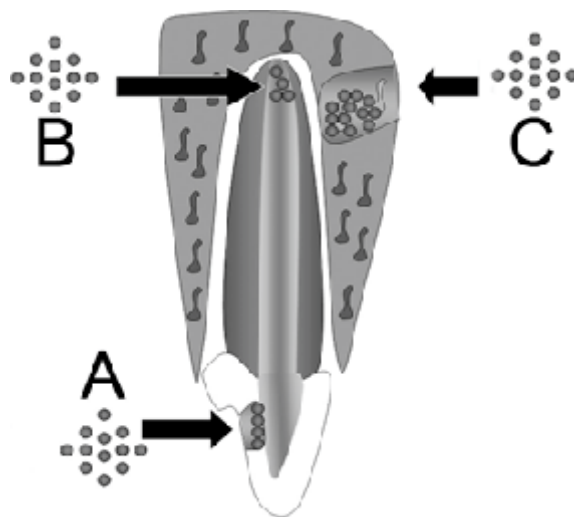


Figura 1. Aplicaciones de las microesferas en tejidos orales. A) ME cubriendo tejido pulpar en la corona, B) ME a nivel apical, C) ME en cavidad ósea.

Micro-esferas de ácido poli (láctico-co-glicólico)
Si bien en un sentido estricto una esfera tiene un cuerpo vacío, el calificativo ME refiere a partículas formadas por una matriz de polímero que encapsula a una molécula activa (Figura 2).

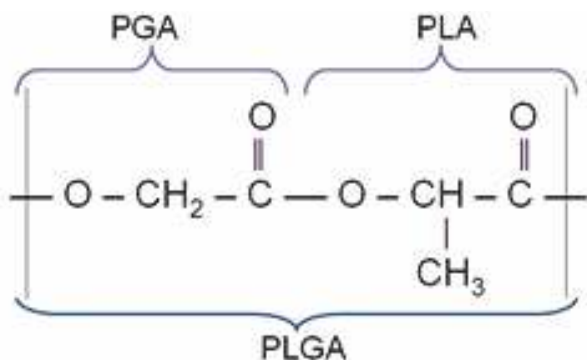


Figura 2. El copolímero PLGA se observa delimitado por la llave negra inferior, mientras que los monómeros ácido poli-glicólico y ácido poli-láctido están delimitados por las llaves superiores.

Las ME tienen diámetros entre 1-1000 μm , incluso siendo menores son llamadas ocasionalmente por el mismo nombre.¹³ Macroscópicamente, las ME asemejan un material en polvo, así que su implantación puede realizarse dentro de tejidos dentales o periodontales de una manera sencilla, inyectándolas o simplemente depositándolas con un instrumento para su transporte y aplicación. Al tener contacto con tejidos, es necesario que la matriz que las conforma sea biocompatible. Para cumplir con tal requisito, las ME se forman generalmente con el ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA). El PLGA es un co-polímero biodegradable de manera que produce ácido glicólico y el ácido láctico como productos de degradación, una situación ideal para aplicaciones *in vivo* pues ambos ácidos son metabolizados en el organismo, razón por la cual el PLGA ostenta la aprobación para su uso en seres humanos.¹⁴ Las ME de PLGA pueden degradarse durante días, semanas o meses, y por igual tiempo su sustancia activa será liberada. El mecanismo de la degradación-liberación puede simplificarse en 3 etapas: 1) implantación de las ME en tejido, 2) contacto de ME con el líquido tisular circundante (agua), y 3) degradación de las ME y consecuente liberación controlada del medicamento.¹⁵

Existen varios métodos para el desarrollo de ME de PLGA. Uno de los más comunes es el método de extracción/evaporación del solvente, que permite encapsular una amplia gama de sustancias incluyendo antibióticos, analgésicos, anestésicos, péptidos y proteínas.¹⁶ Manipulando el método se formulan partículas de tamaño y cinética de liberación que pueden adecuarse a una finalidad terapéutica y se determinan las propiedades físicas de las ME que controlan la liberación de la droga.¹⁶

Perspectivas y aplicaciones de ME

Terapia de regeneración ósea

Entre las más recientes estrategias de regeneración biológica se encuentra la ingeniería tisular basada en liberación factores de crecimiento (FC) por medio de SLC.¹⁷ Los FC son proteínas que activan la migración, diferenciación y proliferación celular por medio de señales moleculares, iniciando en receptores de membrana en los cuales provocan fosforilación de segundos mensajeros para luego inducir actividad en el núcleo celular.¹⁸ La dificultad en el uso clínico de los FC radica en la baja estabilidad estructural de las proteínas en ambientes tisulares adversos pues si sufren cambios en su conformación perderán su actividad biológica. Por lo tanto, al aplicarlas en tejidos es necesario protegerlas, requisito que se cumple al encapsularlas en ME.¹⁹ En Estomatología, la encapsulación y liberación de FC a través de ME tiene un enorme potencial, ya que estas proteínas inducen la formación y regeneración de tejidos minerales orales.^{20,21} Como ejemplo, en la osteogénesis los procesos de proliferación celular y excreción de matriz son disparados por los FC pertenecientes a la super-familia de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP).²² De manera interesante, tanto la BMP-2 como la BMP-7 han sido liberadas por SLC y se ha observado que tales moléculas promueven la regeneración de hueso, dentina y cemento.²³⁻²⁶ Además de FC, las ME pueden transportar otras sustancias activas que promueven la reparación ósea, como el alendronato, según ha sido reportado,^{27,28} esa molécula de tipo bifosfonato inhibe la resorción ósea y favorece la aposición de tejido; sin embargo, debe utilizarse con cuidado ya que se han reportado osteonecrosis del maxilar y mandíbula como resultado de su uso prolongado.²⁹ Las ME podrían evitar esos eventos indeseables al liberar dosis locales en bajas concentraciones que disminuyan el riesgo de provocar efectos secundarios indeseados.^{27,28}

Sin duda la inducción de actividad osteoblástica y la formación de nuevo tejido mineral por las ME resulta atractivo para facilitar la regeneración y cicatrización ósea posterior a cirugías orales que involucran hueso. Por otro lado, se debe ser crítico y cauteloso en cuanto a usar las partículas, pues quizá tendrían una limitante para rellenar defectos óseos grandes; en tales casos, y como se ha mencionado, sería conveniente emplear ME cargadas de biomoléculas e implantarlas junto con materiales osteoconductores o células formadoras de tejido mineral. En situaciones post-quirúrgicas que involucran cavidades alveolares o defectos óseos a nivel periapical, las ME podrían depositarse como relleno en cantidad de unos cuantos mg siendo suficiente para cubrir el defecto.

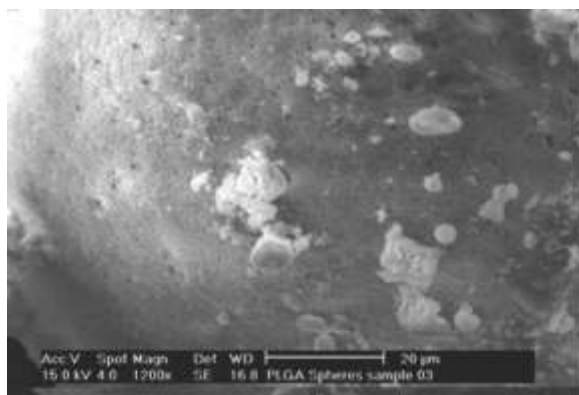
Terapia de regeneración dental

Como en el hueso, la ingeniería tisular por ME resulta factible para inducir la regeneración de tejidos dentales. En ese caso, el volumen del defecto a sanar no sería un límite pues los rellenos dentales requieren sólo unos

cuantos gramos de material. El uso ME con BMP, representa una alternativa para promover la formación de dentina, cemento e incluso pulpa, ya que las BMP inducen el crecimiento y regeneración de tales tejidos.^{18, 30}

³¹ Algunos estudios sugieren que la estrategia podría ser funcional considerando que la BMP-7 induce la diferenciación de células madres pulpaes hacia odontoblastos.³¹⁻³³ También para aplicaciones intraconducto, el $\text{Ca}(\text{OH})_2$ es otra molécula que puede ser liberada por ME considerando que es la primera elección como medicamento para recubrimiento pulpar.³⁴ La propuesta ha sido explorada por Hunter y cols. quienes desarrollaron ME de polímeros biodegradables cargadas con sales de calcio; sin embargo, las ME presentaron tamaños de hasta 2000 μm y no fueron evaluadas en su función biológica.^{35, 36}

Otra atractiva perspectiva para el uso de ME cargadas con BMP o con $\text{Ca}(\text{OH})_2$ se refiere al estímulo de la inducción del cierre apical. Las ME brindarían una valiosa opción, considerando que la formación de un puente apical toma semanas, motivo por el cual es necesario realizar varios recambios del medicamento para mantener una liberación activa de iones;³⁴ en cambio, las ME/ $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (Fotografía 2) protegerían al $\text{Ca}(\text{OH})_2$ de la degradación por los tejidos periapicales y mantendrían una liberación prolongada de los iones permitiendo una única aplicación del SLC sin necesidad de recambio. Ya sea liberando BMP o $\text{Ca}(\text{OH})_2$, por su tamaño y acción, las ME tienen un gran potencial para inducir formación de tejido mineral dentro de la corona o zona apical de la raíz.



Fotografía 2. Superficie de una ME cargada con $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Se observan porosidades y probables partículas de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ dispersas en la superficie.

Terapia antimicrobiana

El uso de las ME es una realidad clínica para la terapia antimicrobiana contra infecciones periodontales. En el mercado ya se encuentran ME cargadas con minociclina (MEM), un antibiótico de la familia de las tetraciclinas. Tales MEM han demostrado acción terapéutica en diversos tratamientos. Por ejemplo, son un adyuvante eficaz para el raspado y alisado radicular (RAR) como lo

han comprobado diferentes ensayos clínicos controlados.³⁷ Las mismas ME han favorecido significativamente la disminución de la profundidad de bolsas periodontales en pacientes con periodontitis severa.^{38, 39} Una opción más para el empleo para las MEM es su aplicación posterior a una cirugía de tercer molar, evitando riesgos de infecciones post-operatorias;⁴⁰ además de tener otras aplicaciones.^{41, 42}

Terapia analgésica

Uno de los mayores retos para el profesional de la Estomatología es evitar en el paciente la sensación de dolor postoperatorio. Luego de un procedimiento quirúrgico, el reto aumenta pues el inherente proceso inflamatorio activa una vasta gama de neurotransmisores facilitando el estímulo doloroso.⁴³ Por ese motivo, el uso de drogas anti-inflamatorias no esteroides (AINES) es la primera opción como medicamento postoperatorio.⁴⁴ Si bien es cierto, la administración oral de los AINES y la consiguiente distribución sistémica de la molécula es adecuada para el control del dolor,⁴⁵ la administración local directamente sobre el lecho quirúrgico otorga algunas ventajas.⁸ Usando las ME, los AINES se liberarían en dosis de solo microgramos, por lo tanto disminuirían los efectos secundarios de los fármacos como trastornos gastro-intestinales, somnolencia, enfermedad renal y efectos cardiovasculares protrombóticos.⁴⁶ Por tal interés, las ME que liberan ketorolaco, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco ya han sido desarrolladas.⁴⁷⁻⁵⁰ Sin embargo, aún no se han reportado datos sobre su aplicación en tratamientos dentales. Es importante considerar que en casos de pacientes con enfermedades relacionadas con disfunción plaquetaria no sería recomendable aplicar localmente AINES pues se corre el riesgo de exacerbar el problema y por consecuencia el proceso de coagulación sanguínea y cicatrización.⁵¹ En este sentido, resulta interesante el uso de ME que liberan drogas opiáceas; sus efectos secundarios como náuseas, depresión respiratoria y dependencia se evitarían fácilmente liberando dosis en rangos de microgramos. Sea con AINES o analgésicos de tipo opiáceos, la liberación local de analgésicos debe considerarse como uno de los principales objetivos para las ME y es claramente una valiosa estrategia.

Conclusiones

En Estomatología, las ME de PLGA ofrecen una valiosa alternativa para la administración de medicamentos a nivel local; los grandes beneficios de eso han sido explicados. Aunque se han estudiado ME que pudiesen aplicarse en tratamientos dentales, es recomendable que grupos de investigación en Estomatología se involucren en el desarrollo y evaluación de ME poliméricas con usos específicos para tratamientos regenerativos dentales o cráneo-faciales. La limitada aplicación de ME no debe ser causa de desinterés, al contrario, eso ofrece un campo

lleno de posibilidades. Las ME como SLC tienen el gran potencial para usarse en diversos tratamientos en el área de la Estomatología.

Referencias Bibliográficas.

1. Becker DE. Adverse drug interactions. *Anesth Analg* 2011;58:31-41.
2. Swift JQ, Gulden WS. Antibiotic therapy--managing odontogenic infections. *Dent Clin North Am* 2002;46:623-633.
3. Nusstein JM, Reader A, Drum M. Local anesthesia strategies for the patient with a "hot" tooth. *Dent Clin North Am* 2010;54:237-247.
4. Khojasteh SC, Wong H, Hop CECA. *Pharmacokinetics Drug Metabolism and Pharmacokinetics Quick Guide*. In.: Springer New York; 2011. p. 1-15.
5. Blanton PL, Jeske AH. Dental local anesthetics: alternative delivery methods. *J Am Dent Assoc* 2003;134:228-234.
6. Newbrun E. Topical fluorides in caries prevention and management: a North American perspective. *J Dent Educ* 2001;65:1078-1083.
7. Paula VA, Modesto A, Santos KR, Gleiser R. Antimicrobial effects of the combination of chlorhexidine and xylitol. *Br Dent J* 2010;209:E19.
8. Jain KK. *Drug Delivery Systems - An Overview Drug Delivery Systems*. In: Jain KK, editor.: Humana Press; 2008. p. 1-50.
9. Langer R. Drug delivery. Drugs on target. *Science* 2001;293:58-59.
10. Carr MP, Horton JE. Evaluation of a transoral delivery system for topical anesthesia. *J Am Dent Assoc* 2001;132:1714-1719.
11. Henke CJ, Villa KF, Aichelmann-Reidy ME, Armitage GC, Eber RM, Genco RJ, et al. An economic evaluation of a chlorhexidine chip for treating chronic periodontitis: the CHIP (chlorhexidine in periodontitis) study. *J Am Dent Assoc* 2001;132:1557-1569.
12. Mundargi RC, Babu VR, Rangaswamy V, Patel P, Aminabhavi TM. Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly(D,L-lactide-co-glycolide) and its derivatives. *J Control Release* 2008;125:193-209.
13. Freiberg S, Zhu XX. Polymer microspheres for controlled drug release. *Int J Pharm* 2004;282:1-18.
14. Shive MS, Anderson JM. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;28:5-24.
15. Fredenberg S, Wahlgren M, Reslow M, Axelsson A. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems--a review. *Int J Pharm* 2011;415:34-52.
16. Freitas S, Merkle HP, Gander B. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology. *J Control Release* 2005;102:313-332.
17. Moiola EK, Clark PA, Xin X, Lal S, Mao JJ. Matrices and scaffolds for drug delivery in dental, oral and craniofacial tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:308-324.
18. Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *J Endod* 2005;31:711-718.
19. Sinha VR, Trehan A. Biodegradable microspheres for protein delivery. *J Control Release* 2003;90:261-280.
20. Rosa V, Della Bona A, Cavalcanti BN, Nor JE. Tissue engineering: from research to dental clinics. *Dent Materials* 2012;28:341-348.
21. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod* 2007;33:377-390.
22. Sykaras N, Opperman LA. Bone morphogenetic proteins (BMPs): how do they function and what can they offer the clinician? *J Oral Science* 2003;45:57-73.
23. Woo BH, Fink BF, Page R, Schrier JA, Jo YW, Jiang G, et al. Enhancement of bone growth by sustained delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a polymeric matrix. *Pharm Res* 2001;18:1747-1753.
24. Alpaslan C, Irie K, Takahashi K, Ohashi N, Sakai H, Nakajima T, et al. Long-term evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 induced bone formation with a biologic and synthetic delivery system. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996;34:414-418.
25. Phillips FM, Turner AS, Seim HB, 3rd, MacLeay J, Toth CA, Pierce AR, et al. In vivo BMP-7 (OP-1) enhancement of osteoporotic vertebral bodies in an ovine model. *Spine J* 2006;6:500-506.
26. Polak SJ, Levensgood SK, Wheeler MB, Maki AJ, Clark SG, Johnson AJ. Analysis of the roles of microporosity and BMP-2 on multiple measures of bone regeneration and healing in calcium phosphate scaffolds. *Acta Biomater* 2011;7:1760-1771.
27. Samdancioglu S, Calis S, Sumnu M, Atilla Hincal A. Formulation and in vitro evaluation of bisphosphonate loaded microspheres for implantation in osteolysis. *Drug Develop Ind Pharm* 2006;32:473-481.
28. Shi X, Wang Y, Ren L, Gong Y, Wang DA. Enhancing alendronate release from a novel PLGA/hydroxyapatite microspheric system for bone repairing applications. *Pharm Res* 2009;26:422-430.
29. Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J* 2011;56:2-9.
30. Nakashima M. Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. *Cytok Growth Factor Rev* 2005;16:369-376.
31. Huang GT. Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: current progress. *Reg Med* 2009;4:697-707.
32. Yang X, Zhang S, Pang X, Fan M. Mineralized tissue formation by bone morphogenetic protein-7-transfected pulp stem cells. *J Endod* 2012;38:170-176.
33. Helder MN, Karg H, Bervoets TJ, Vukicevic S, Burger EH, D'Souza RN, et al. Bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1, OP-1) and tooth development. *J Dent Res* 1998;77:545-554.
34. Mohammadi Z, Dummer PM. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J* 2011;44:697-730.
35. Hunter AR, Kirk EE, Robinson DH, Kardos TB. In vitro characterization of poly(ethylene) glycol calcium citrate microspheres as a delivery system for the study of reparative dentinogenesis. *Endod Dent Traumatol* 1998;14:159-162.
36. Hunter AR, Kirk EE, Robinson DH, Kardos TB. A slow release calcium delivery system for the study of reparative dentine formation. *Endod Dent Traumatol* 1998;14:112-118.
37. Gopinath V, Ramakrishnan T, Emmadi P, Ambalavanan N, Mammen B, Vijayalakshmi. Effect of a controlled release device containing minocycline microspheres on the treatment of chronic periodontitis: A comparative study. *J Indian Soc Periodontol* 2009;13:79-84.
38. Hellström M-K, McClain PK, Schallhorn RG, Bellis L, Hanlon AL, Ramberg P. Local minocycline as an adjunct to surgical therapy in moderate to severe, chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:525-531.
39. Renvert S, Lessem J, Dahlen G, Renvert H, Lindahl C. Mechanical and repeated antimicrobial therapy using a local drug delivery system in the treatment of peri-implantitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2008;79:836-844.
40. Stavropoulos MF, Shugars DA, Phillips C, Conrad SM, Fleuchaus PT, White RP, Jr. Impact of topical minocycline with third molar surgery on clinical recovery and health-related quality of life outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:1059-1065.
41. Javed S, Kohli K. Local delivery of minocycline hydrochloride: a

- therapeutic paradigm in periodontal diseases. *Curr Drug Deliv* 2010;7:398-406.
42. Schar D, Ramseier CA, Eick S, Arweiler NB, Sculean A, Salvi GE. Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: six-month outcomes of a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2012 May 9 doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02494.x.
 43. Henry MA, Hargreaves KM. Peripheral mechanisms of odontogenic pain. *Dent Clin North Am* 2007;51:19-44.
 44. Poveda Roda R, Bagan JV, Jimenez Soriano Y, Gallud Romero L. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal* 2007;12:E10-18.
 45. Botting RM. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *J Physiol Pharma* 2006;57 Suppl 5:113-124.
 46. Hargreaves K, Abbott PV. Drugs for pain management in dentistry. *Aust Dent J* 2005;50:S14-22.
 47. Castelli F, Conti B, Maccarrone DE, Conte U, Puglisi G. Comparative study of 'in vitro' release of anti-inflammatory drugs from polylactide-co-glycolide microspheres. *Int J Pharm* 1998;176:85-98.
 48. Fernández-Carballido A, Herrero-Vanrell R, Molina-Martínez IT, Pastoriza P. Biodegradable ibuprofen-loaded PLGA microspheres for intraarticular administration: Effect of Labrafil addition on release in vitro. *Int J Pharm* 2004;279:33-41.
 49. Ricci M, Blasi P, Giovagnoli S, Rossi C, Macchiarulo G, Luca G, Basta G, Calafiore R. Ketoprofen controlled release from composite microcapsules for cell encapsulation: effect on post-transplant acute inflammation. *J Control Release* 2005;107:395-407.
 50. Tuncay M, Calis S, Kas HS, Ercan MT, Peksoy I, Hincal AA. Diclofenac sodium incorporated PLGA (50:50) microspheres: formulation considerations and in vitro/in vivo evaluation. *Int J Pharm* 2000;195:179-188.
 51. Daniel NG, Goulet J, Bergeron M, Paquin R, Landry PE. Antiplatelet drugs: is there a surgical risk? *J Can Dent Assoc* 2002;68:683-687.

Correspondencia.

Dr. Amaury de Jesús Pozos Guillén.
Laboratorio de Ciencias Básicas.
Facultad de Estomatología.
Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
Av. Dr. Manuel Nava #2,
Zona Universitaria, C.P. 78290.
San Luis Potosí, S.L.P. México.
E-mail: apozos@uaslp.mx