



UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA CONSERVADORA

i

**“EFECTO CLÍNICO DE LA VARIACIÓN EN EL MOMENTO DE ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA DE METRONIDAZOL MÁS AMOXICILINA DURANTE EL TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LA PERIODONTITIS CRÓNICA”**

**Francisca Rojas Bravo**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
CIRUJANO-DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dra. Johanna Contreras  
(Profesor Asistente)**

**TUTORES ASOCIADOS**

**Dra. Patricia Hernández  
(Profesor Asistente)**

**Dra. Marcela Hernández  
(Profesor Asociado)**

**Adscrito a Proyecto FIOUCH N°09-10**

**Santiago - Chile**

**2014**



*A mis padres por su apoyo y amor incondicional;  
y a mis hermanitos, compañeros de vida.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Proyecto FIOUCH N° 09-10

A mis tutoras, las doctoras Johanna Contreras y Patricia Hernández, por acogerme en este proyecto y apoyarme en el desarrollo de la investigación. Gracias por sus infinitos conocimientos compartidos, por su trabajo riguroso, y sobre todo por ser un apoyo fundamental en la realización de este proyecto.

A la doctora Marcela Hernández por su ayuda indispensable y su paciencia para comprender mis inquietudes interminables.

A Dalila y Leslie por recibirme infinitas veces, y darse un tiempo para mí cada vez que lo solicité.

Al doctor Mauricio Baeza por darse el tiempo de conocer y discutir el proyecto; y a la doctora Paola Carvajal por la generosidad de brindarme su ayuda y sus conocimientos cuando lo necesité.

A mis docentes, quienes guiaron mi aprendizaje durante todos los años de la carrera; y a los funcionarios que son parte de nuestro día a día y nos acompañan en este camino a ser profesionales.

A mis amigos y compañeros con quienes compartí en la universidad y de quienes aprendí muchísimo. Gracias por su compañía, complicidad, apoyo, amistad, y por los muchos momentos inolvidables. Especialmente a mis amigas Karina, Macarena, Carol y Pía.

A mis amigas del colegio, a quienes adoro y con quienes he crecido. Gracias por estar siempre.

A Nicolás por alegrar mis días y brindarme su apoyo incondicional.

A mis padres y hermanos por su paciencia, comprensión y cariño. Gracias por ser mi hogar y acompañarme en este largo camino.

**INDICE**

<b>1</b>	<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>12</b>
<b>6</b>	<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
6.1	<b>Diseño.....</b>	<b>13</b>
6.2	<b>Selección de la muestra .....</b>	<b>13</b>
6.3	<b>Protocolo Clínico .....</b>	<b>14</b>
6.3.1	<b>Mediciones Clínicas .....</b>	<b>14</b>
6.3.2	<b>Tratamiento Periodontal .....</b>	<b>14</b>
6.4	<b>Análisis Estadístico.....</b>	<b>18</b>
<b>7</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
7.1	<b>Características basales de la muestra.....</b>	<b>19</b>
7.2	<b>Efecto sobre la profundidad al sondaje, nivel de inserción clínica y sangrado gingival a tres meses de la terapia mecánica en los distintos grupos de tratamiento.....</b>	<b>21</b>
7.3	<b>Comparación del efecto sobre la profundidad al sondaje y nivel de inserción clínica entre los distintos grupos de tratamiento. ....</b>	<b>24</b>
7.4	<b>Reacciones adversas y cumplimiento reportado en los distintos grupos de tratamiento.....</b>	<b>34</b>
<b>8</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>36</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>46</b>
<b>10</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>47</b>
<b>11</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>51</b>

## 1 RESUMEN

**Introducción:** La periodontitis es una enfermedad infeccioso-inflamatoria cuyo tratamiento se basa en una terapia mecánica de disrupción del biofilm, la cual resulta eficiente a largo plazo. El uso de antibióticos sistémicos como coadyuvantes a esta terapia ha demostrado mejorías adicionales en parámetros clínicos y microbiológicos en ciertos pacientes, sin embargo no existe evidencia que indique el momento óptimo de su administración para obtener los mejores beneficios clínicos. El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar el efecto sobre parámetros clínicos periodontales, de la administración sistémica de metronidazol más amoxicilina (M+A) antes y durante el raspado y alisado radicular (RAR) en pacientes con periodontitis crónica.

**Material y métodos:** Ensayo clínico aleatorio, controlado, doble ciego. Se reclutaron 30 pacientes de la Clínica Odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile con periodontitis crónica, a los cuales se les realizó instrucción de higiene oral, destartraje supragingival, y raspado y alisado radicular de boca completa, más la administración de metronidazol 400 mg y amoxicilina 500 mg tres veces al día durante 7 días. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos: “M+A antes” con antibioterapia antes del RAR, “M+A durante” con antibioterapia durante el RAR, y un grupo control con placebo y RAR. Los parámetros clínicos evaluados fueron sangrado gingival, profundidad al sondaje (PS), margen gingival y nivel de inserción clínica (NIC). Los pacientes fueron evaluados al inicio del tratamiento y tres meses después. El análisis estadístico se realizó a nivel de sitio periodontal, considerando los resultados del conjunto de sitios, como de su estratificación según profundidad al sondaje basal, dentro de cada grupo. Se utilizó test-t de Student, ANOVA y Test de McNemar.

**Resultados:** Todos los grupos mostraron mejoría en los parámetros clínicos periodontales. La administración de M+A antes del RAR generó mayor disminución de la PS que su administración durante el RAR, y que el RAR por sí solo. No se observó superioridad clínica en el NIC para ninguno de ellos.

**Conclusiones:** La administración de M+A antes del RAR produjo mayor beneficio clínico en la PS que su administración durante el RAR. No fue posible demostrar un beneficio clínico adicional de la antibioterapia en el NIC.

## 2 MARCO TEÓRICO

La periodontitis es una enfermedad de carácter infeccioso inflamatorio, que involucra a los tejidos de soporte del diente provocando la destrucción progresiva del ligamento periodontal y hueso alveolar (Pihlstrom, Michalowicz et al. 2005). Su prevalencia a nivel mundial es alta; la mayoría de la población adulta se encuentra afectada por periodontitis moderada, mientras que un 5-15% padece periodontitis severa (Burt 2005). En Chile, la periodontitis crónica es altamente prevalente en la población general, alcanzando el 92,19% en adultos entre 35 y 74 años (Gamonal, Lopez et al. 1998). La etiología de esta enfermedad está dada por la compleja interacción entre bacterias periodontopatógenas, la respuesta inmune de un huésped susceptible y factores ambientales (Slots 2013).

El patrón microbiano involucrado está compuesto por más de 700 especies bacterianas (Dentino, Lee et al. 2013) organizadas en un biofilm, constituido a partir de la coagregación de bacterias en torno a una matriz polimérica extracelular, adherida a la estructura dentaria y otras localizaciones de la boca como lengua, encía y amígdalas (Quiryneen, De Soete et al. 2001). Las bacterias en biofilm poseen características diferentes a las que presentan en su forma planctónica. Esto les otorga la capacidad de adquirir protección frente a los mecanismos inmunológicos del huésped y agentes antisépticos o antimicrobianos, a través de una serie de propiedades que los transforman en un blanco más difícil de atacar (Eick, Seltmann et al. 2004; Marsh 2005). Entre éstas se encuentran la constitución de una matriz extracelular biológicamente activa que tiene la capacidad de retener nutrientes, agua y enzimas dentro del biofilm (Mah and O'Toole 2001); la transformación de los microorganismos a fases fisiológicas diferentes, adaptando su metabolismo a las condiciones ambientales (Walters, Roe et al. 2003); la presencia de canales de agua que posibilitan la difusión de nutrientes y eliminación de desechos, además del paso de agua que evita la desecación de las bacterias (Marsh 2005); y el relevante grado de comunicación interbacteriana o "*quórum sensing*", que da paso a la



expresión de genes específicos, así como al traspaso de material genético entre especies, otorgando la posibilidad de adquirir resistencia frente a determinados antibióticos (Socransky and Haffajee 2002).

Se han llevado a cabo múltiples estudios con el fin de identificar los microorganismos específicos que se relacionan directamente con el desarrollo de la enfermedad periodontal. Al respecto se ha encontrado que existe gran variabilidad entre individuos, así como también entre los distintos tipos de periodontitis y cepas bacterianas involucradas (Slots 2013).

La mayoría de las bacterias periodontopatógenas corresponden a especies anaerobias gram negativas. Los estudios han mostrado que el biofilm subgingival se organiza en comunidades bacterianas denominadas “clusters”. En los pacientes con periodontitis se pueden encontrar cinco clusters diferentes, a los que se les ha asignado un color específico para su identificación. El que más se asocia a periodontitis es el *complejo rojo*, que se encuentra frecuentemente en sacos periodontales profundos, y está compuesto por *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*), *Treponema denticola* (*T.d*) y *Tannerella forsythia* (*T.f*) (Haffajee and Socransky 1994). Estas especies son precedidas por otras más diversas pertenecientes al *complejo naranja*, tales como *Fusobacterium nucleatum* (*F.n*), *Prevotella Intermedia* (*P.i*) y *Campylobacter rectus* (*C.r*), entre otras. Las especies del complejo amarillo, verde y violeta se asocian a sitios sanos debido a su mayor compatibilidad con el huésped (Socransky, Haffajee et al. 1998).

Acorde a la etiología bacteriana de esta enfermedad, la terapia periodontal se basa principalmente en un tratamiento de tipo mecánico que busca remover el biofilm bacteriano. La realización de esta terapia, sumada a una buena higiene oral y un programa de mantención regular (Axelsson, Nystrom et al. 2004) otorgan resultados positivos en la mayoría de los casos (Cobb 2002; Van der Weijden and Timmerman 2002).

Sin embargo, este método no siempre es capaz de remover por completo los microorganismos que se ubican en localizaciones de difícil acceso como furcas,

túbulos dentinarios o sitios con profundidad al sondaje aumentada (Matthews and Tabesh 2004). Tampoco resulta ser lo suficientemente eficaz en la eliminación de aquellas bacterias que invaden los tejidos gingivales y localizaciones no periodontales de la cavidad bucal como mucosas, lengua y amígdalas. La permanencia de los microorganismos en estos sitios permite la recolonización más acelerada de los nichos subgingivales, haciendo que los efectos de la terapia sean menos eficientes, de menor duración o con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad a futuro (Slots 2004).

Es así como, en búsqueda de una terapia eficaz que logre evitar o detener la destrucción de los tejidos periodontales en enfermedades severas, se ha propuesto el uso coadyuvante de agentes antimicrobianos, los cuales han sido utilizados durante años en el tratamiento de las periodontitis (Mombelli, Cionca et al. 2011).

El objetivo de la utilización de antibioterapia en el tratamiento periodontal es la reducción de agentes patógenos de la microbiota subgingival y sitios extracreviculares, favoreciendo el crecimiento de especies compatibles con el huésped (Feres 2008). Se ha observado que el uso concomitante de antibióticos sistémicos como complemento a la terapia mecánica en algunas formas de periodontitis resulta en mayores beneficios clínicos y microbiológicos, especialmente en presencia de sacos profundos, perfiles microbiológicos específicos y periodontitis agresivas (Herrera, Sanz et al. 2002).

La administración de antibióticos por vía sistémica permite ejercer la acción antimicrobiana a través de la saliva y el fluido gingival crevicular (FGC) (Ehmke, Moter et al. 2005). En presencia de un estado inflamatorio, existe una condición de hipoalbuminemia que genera un menor grado de unión del antibiótico a las proteínas del plasma, y por lo tanto una mayor concentración libre del mismo. A su vez, la perfusión y permeabilidad capilar se encuentran aumentadas, lo cual permite que una mayor cantidad del fármaco alcance la zona afectada (Kaner, Christan et al. 2007). Estos cambios influyen en la formación, composición proteica y concentración del fluido gingival crevicular, por lo que la distribución

del agente antimicrobiano en el saco periodontal también se ve afectada por la condición en que se encuentran los tejidos periodontales (Griffiths 2003).

La elección del agente antimicrobiano debe considerar una serie de factores, entre ellos, el tipo de patógeno involucrado en la enfermedad. Por lo general en periodoncia se utilizan antibióticos de amplio espectro que abarcan la microbiota mixta, predominantemente anaerobia gram (-) de la periodontitis. Se ha estudiado la utilización de varios esquemas antibióticos en el tratamiento de esta enfermedad, con diferentes grados de éxito (Haffajee, Sockransky et al. 2003; Herrera, Alonso et al. 2008). La combinación de agentes antimicrobianos ofrece una opción ventajosa frente a la presencia de patógenos oportunistas con diferentes rangos de susceptibilidad, el desarrollo de cepas resistentes, y los efectos protectores propios del biofilm, factores que llevan a la falla terapéutica de ciertos regímenes antibióticos. Sin embargo, combinar dos antibióticos implica un espectro más amplio de posibles reacciones adversas e interacciones con otros medicamentos, o con condiciones sistémicas del paciente, así como una mayor incertidumbre en el cumplimiento por parte de éste (Slots 2000; Slots 2004).

Una de las combinaciones más utilizadas en periodoncia es la metronidazol más amoxicilina: dos antibióticos con mecanismos de acción diferentes, pero complementarios entre sí. Ambos son bactericidas, se absorben rápido y tienen buena penetración en los tejidos y fluidos corporales. El primero es un nitroimidazol que tiene acción sobre agentes anaerobios, sin efecto sobre microorganismos aerobios o microaerofílicos, por lo cual resulta efectivo en las periodontitis asociadas a bacterias gram (-) “pigmentadas de negro” y espiroquetas, las cuales constituyen gran parte de la microbiota periodontopatógena (Soares, Figueiredo et al. 2012). Su mecanismo de acción es a través de la liberación de metabolitos citotóxicos que interactúan directamente con el ADN bacteriano, y posiblemente con otras macromoléculas, provocando la muerte celular de los microorganismos anaerobios (Walker, Karpinia et al. 2004). Su incorporación como coadyuvante en el tratamiento periodontal ha sido extensamente estudiada, y su habilidad para producir

mejorías adicionales en el estado periodontal ha sido evaluada en diversos ensayos clínicos (Loesche, Giordano et al. 1992; Elter, Lawrence et al. 1997; Winkel, Van Winkelhoff et al. 2001). La amoxicilina es un agente beta-lactámico semisintético de espectro moderado, que tiene efecto sobre gran parte de las bacterias gram positivas y gram negativas. Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular, lo que resulta directamente en la muerte de la bacteria (Walker, Karpinia et al. 2004). Sin embargo, la presencia de microorganismos anaerobios y bacterias productoras de beta-lactamasas genera un efecto subóptimo de este antibiótico cuando es utilizado por sí solo adjunto al tratamiento periodontal mecánico. En tanto, el uso combinado de estos dos agentes permite ampliar el espectro antimicrobiano cubriendo tanto microorganismos anaerobios como facultativos, y reduciendo las posibilidades de sobrecrecimiento de microbiota resistente no susceptible. La acción sinérgica de ambos medicamentos permite además disminuir las dosis de cada antibiótico por separado (van Winkelhoff, Rams et al. 1996).

El sinergismo de esta combinación ha sido conocido por décadas. Su utilización en periodoncia fue introducida por van Winkelhoff y colaboradores en el año 1989, quienes reportaron su efectividad contra *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, un agente facultativo gram (-) presente principalmente en periodontitis agresivas (van Winkelhoff, Rodenburg et al. 1989). Desde entonces su uso ha sido gradualmente incorporado en la terapia periodontal, utilizándose como uno de los esquemas más exitosos también en periodontitis crónicas, reemplazando a otros antibióticos (Slots and Ting 2002).

Los estudios han mostrado que la combinación de metronidazol más amoxicilina genera beneficios adicionales en los resultados clínicos post tratamiento, en términos de reducción de la profundidad al sondaje (PS) y ganancia del nivel de inserción clínica (NIC) (Powell 2013; Zandbergen, Slot et al. 2013), avalando su empleo coadyuvante en la terapia periodontal (Sgolastra, Gatto et al. 2012). Una revisión sistemática reciente que incluyó estudios en pacientes con periodontitis crónica y agresiva (Zandbergen, Slot et al. 2013), mostró una reducción de la profundidad al sondaje de 3.72 mm y una ganancia

en el nivel de inserción clínica de 2.66 mm, en sitios con profundidad al sondaje inicial  $\geq 7$  mm en pacientes tratados con raspado y alisado radicular más administración de metronidazol y amoxicilina por vía sistémica. El período de evaluación de los estudios incluidos varió entre 2 y 24 meses. Estos datos fueron comparados con los resultados obtenidos por Cobb (Cobb 2002) en una revisión en la que evaluó a pacientes tratados sólo con terapia mecánica. La comparación arrojó una reducción adicional de 1.56 mm en la profundidad al sondaje, y una ganancia de 1.47 mm más en el nivel de inserción con la combinación de metronidazol y amoxicilina adjuntos al tratamiento mecánico. Los autores indicaron que fue una comparación indirecta, por lo que estos datos deben ser interpretados con cautela.

Los beneficios que conlleva el uso de esta combinación deben contrastarse con los potenciales efectos sistémicos no deseados. Éstos podrían influir negativamente en el cumplimiento del paciente y por ende en los resultados clínicos de la terapia. Las reacciones adversas más comunes reportadas en periodoncia corresponden a náuseas, vómitos y/o diarrea para metronidazol; y reacciones de hipersensibilidad y diarrea para amoxicilina (Slots 2004; Mombelli, Cionca et al. 2011). Si bien tienden a ser reacciones leves, se recomienda que la utilización de ambos medicamentos sea cautelosa (Zandbergen, Slot et al. 2013).

Adicionalmente, el uso de agentes antimicrobianos siempre involucra un riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana. En relación a esto, se acepta que los microorganismos subgingivales son más resistentes a la acción sistémica del antibiótico si el biofilm no está desorganizado, gracias a los mecanismos de defensa desarrollados por éste, sumados a la dificultad del agente para penetrar en él (Slots 2004). Debido a ello, la Academia Americana de Periodoncia ha establecido que, en consecuencia con el concepto de buenas prácticas médicas, los antibióticos deben emplearse siempre como complemento a la remoción mecánica, ya que los estudios realizados no han aportado evidencia suficiente que valide su uso como monoterapia en el tratamiento de pacientes con periodontitis (Haffajee, Socransky et al. 2003;

Slots 2004). La administración indiscriminada de antibióticos, así como su uso incorrecto puede causar sobrecrecimiento de patógenos resistentes. Se piensa que la administración de metronidazol más amoxicilina una sola vez, asociada al tratamiento mecánico y por un corto período de tiempo no contribuye en gran medida al desarrollo de resistencia microbiana. Sin embargo, los efectos que tiene administrar a la vez estos dos antibióticos con distinta acción son aún desconocidos y requieren de investigaciones futuras (Mombelli, Cionca et al. 2011).

A pesar de que la utilización de antibioterapia, y en particular el esquema de metronidazol más amoxicilina, está ampliamente difundida en la literatura periodontal, no existe, al igual que para el resto de los antibióticos utilizados en periodoncia, un protocolo claro en cuanto a la dosis, frecuencia y momento óptimo de administración de la antibioterapia adjunta al tratamiento mecánico. La dosis y su frecuencia se establecen en los diferentes estudios según el fármaco y la población estudiada (Haffajee, Socransky et al. 2003), sin embargo existen escasos reportes que analicen los efectos de la variación en el momento de administración del agente respecto a la terapia mecánica.

Herrera, en su revisión del año 2008 (Herrera, Alonso et al. 2008), analizó ensayos clínicos de pacientes sin enfermedades sistémicas, que padecieran periodontitis crónica o agresiva. Los estudios comparaban los resultados de la administración de antibioterapia sistémica asociada al raspado y alisado radicular, versus el raspado y alisado radicular por sí sólo, o combinado con placebo, en un período de seguimiento mínimo de 6 meses. Las conclusiones indican que los estudios que utilizaron la combinación de metronidazol más amoxicilina obtuvieron mejores resultados clínicos (disminución de la profundidad al sondaje y aumento del nivel de inserción clínica) con la administración concomitante de estos agentes, que el tratamiento mecánico por sí solo. La antibioterapia fue administrada en forma posterior a la terapia mecánica en la mayoría de los casos. El momento de prescripción del antibiótico en relación con la terapia mecánica puede influir en el resultado clínico, de forma tal que los estudios sugieren que la administración del agente

es más efectiva una vez que el biofilm ya ha sido desorganizado, y en un tiempo posterior tal que no permita su reorganización.

En relación a lo anterior, un estudio reciente (Kaner, Christian et al. 2007) mostró que la administración de metronidazol más amoxicilina inmediatamente después de la última sesión de raspado y alisado radicular tuvo mejores resultados clínicos que la administración de estos fármacos durante la fase de mantención (90 días después del tratamiento mecánico).

En concordancia con lo anterior, Griffiths y colaboradores (Griffiths, Ayob et al. 2011) también evaluaron los efectos de la variación en el momento de administración sistémica de metronidazol más amoxicilina en sujetos con periodontitis agresiva generalizada, utilizando una cohorte de pacientes de un estudio previo que pretendía comprobar beneficios adicionales de la terapia antibiótica adjunta. Los resultados indicaron que quienes recibieron la terapia antibiótica en la fase inicial del tratamiento presentaron mejorías clínicas significativamente mayores comparados con aquellos que la recibieron 6 meses después durante la fase de mantención. Los autores indicaron que ambos grupos habían recibido tratamientos similares, de modo que las diferencias podían ser atribuidas al momento de administración de la terapia antibiótica.

En pacientes con periodontitis crónica, los estudios y la experiencia clínica indican que por lo general responden bien al tratamiento periodontal mecánico, pudiendo ser éste de tipo quirúrgico o no quirúrgico. Sin perjuicio de aquello, numerosos estudios han demostrado que la administración adjunta de antibioterapia sistémica produce mejorías adicionales en la profundidad al sondaje y el nivel de inserción clínica, principalmente en sitios mayores a 6 mm (Herrera, Sanz et al. 2002; Haffajee, Socransky et al. 2003), por lo que su uso podría ser beneficioso en formas severas de esta entidad. Sin embargo, el momento óptimo de administración respecto al raspado y alisado radicular aún no ha sido esclarecido. De hecho, hasta la fecha no existen estudios que comparen los efectos de la administración del antibiótico en forma previa a la terapia convencional, y durante ésta, en periodontitis crónica.

La escasa información disponible ha motivado la realización de este estudio, que tiene como objetivo conocer las implicancias clínicas de la variación en el momento de administración sistémica de metronidazol más amoxicilina en el tratamiento no quirúrgico de la periodontitis crónica. Para ello se compararán los resultados clínicos obtenidos con la administración de antibioterapia antes y durante el raspado y alisado radicular, y un grupo control con placebo.



### **3 HIPÓTESIS**

“El uso sistémico de metronidazol más amoxicilina en el tratamiento no quirúrgico de la periodontitis crónica, administrados durante el raspado y alisado radicular, genera mejor respuesta sobre los parámetros clínicos periodontales, que al ser administrados antes del raspado y alisado radicular”.

### **4 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar y comparar el efecto sobre los parámetros clínicos periodontales, del tratamiento periodontal no quirúrgico asociado a la administración sistémica de metronidazol más amoxicilina antes y durante el raspado y alisado radicular, en pacientes adultos con periodontitis crónica.

### **5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Evaluar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico asociado a la administración sistémica de metronidazol más amoxicilina antes y durante el raspado y alisado radicular, sobre los parámetros clínicos de profundidad al sondaje, nivel de inserción clínica, sangrado gingival y porcentaje de sitios con profundidad al sondaje residual mayor o igual a 5 mm, en pacientes adultos con periodontitis crónica, al cabo de tres meses.
2. Comparar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico asociado a la administración sistémica de metronidazol más amoxicilina antes y durante el raspado y alisado radicular, sobre la profundidad al sondaje y nivel de inserción clínica del total de sitios periodontales, y de sitios periodontales estratificados según su profundidad al sondaje basal, en pacientes adultos con periodontitis crónica, al cabo de tres meses.

## 6 MATERIALES Y MÉTODOS

### 6.1 Diseño

Ensayo clínico, aleatorio, controlado, doble ciego.

### 6.2 Selección de la muestra

El presente trabajo corresponde a un estudio en el cual se reclutaron 30 pacientes con periodontitis crónica del servicio de diagnóstico de la Clínica Odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, bajo los siguientes *criterios de inclusión*:

- a) Edad  $\geq$  35 años.
- b) Al menos tres molares en boca.
- c) Un sitio en al menos tres de los cuatro cuadrantes con pérdida de inserción clínica  $\geq$  3 mm.
- d) Al menos 4 sitios en diferentes dientes con profundidad al sondaje y pérdida de inserción clínica  $\geq$  6 mm y sangrado al sondaje.
- e) Al menos catorce dientes presentes en boca.

Los *criterios de exclusión* fueron los siguientes:

- a) Haber recibido tratamiento periodontal anterior.
- b) Haber utilizado antibióticos sistémicos o tópicos, o antiinflamatorios, en los 6 meses previos al inicio del estudio.
- c) Pacientes en estado de inmunosupresión o que requieran de profilaxis antibiótica frente a procedimientos dentales.
- d) Embarazo o lactancia materna.
- e) Presencia enfermedades sistémicas que pueden afectar la progresión de la enfermedad periodontal.

f) Alergia o intolerancia al metronidazol o amoxicilina.

g) Fumadores

Los pacientes debieron firmar un consentimiento informado (*Anexo 1*) al momento de entrar al estudio. El protocolo del estudio fue aprobado previamente por el Comité de Normas Éticas de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (*Anexo 2*).

### **6.3 Protocolo Clínico**

#### **6.3.1 Mediciones Clínicas**

Tanto al inicio como luego de tres meses de realizada la terapia mecánica, un examinador calibrado (distinto al coordinador y al tratante) realizó las siguientes mediciones clínicas en 6 sitios por diente (mesiovestibular, vestibular, distovestibular, distolingual, lingual y mesiolingual), excluyendo los terceros molares: profundidad al sondaje (PS, distancia en milímetros desde el margen gingival hasta el fondo sondeable del surco gingival), margen gingival (MG, posición de la encía en relación al límite amelocementario) y nivel de inserción clínica (NIC, distancia en milímetros desde el límite amelocementario hasta el fondo sondeable del surco gingival). El sangrado gingival (SG), provocado por la introducción de una sonda periodontal, se examinó en 4 sitios por diente. Las mediciones se llevaron a cabo con una sonda periodontal manual Carolina del Norte (Hu Friedy®, Chicago, IL, USA). Los datos se consignaron en una ficha clínica especialmente diseñada para el estudio (*Anexo 3*).

#### **6.3.2 Tratamiento Periodontal**

Los pacientes recibieron tratamiento periodontal no quirúrgico, consistente en raspado y alisado radicular (RAR) de boca completa en 24 horas (Koshy, Corbet et al. 2004), más la administración de metronidazol 400 mg y amoxicilina 500 mg, un comprimido de cada uno, tres veces al día (cada 8 horas) durante 7 días. Los

pacientes fueron distribuidos en los siguientes grupos a través de una tabla de aleatorización generada computacionalmente:

- **M+A antes:** administración de antibioterapia durante los 7 días previos al RAR, más placebo por 7 días a partir del primer día del RAR (día 8).
- **M+A durante:** administración de placebo durante los 7 días previos al RAR, más antibioterapia por 7 días a partir del primer día del RAR (día 8).
- **Placebo:** grupo control con administración de placebo (cápsulas de receta magistral en base a talco) por 14 días, comenzando 7 días antes del RAR (*Tabla 1*).

Si bien los medicamentos no eran iguales en color y presentación por limitaciones de farmacia, éstos eran imposibles de distinguir por el paciente.

***Tabla 1:*** Grupos de tratamiento aleatorizados.

Grupos	Días 1-7	Días 8-14
<b>M+A antes</b>	M+A	RAR + Placebo
<b>M+A durante</b>	Placebo	RAR + M+A
<b>Placebo (control)</b>	Placebo	RAR + Placebo

**M+A**, metronidazol más amoxicilina; **RAR**, raspado y alisado radicular

Los pacientes fueron tratados por 2 periodoncistas entrenados, de acuerdo a la siguiente calendarización:

**Día x (basal):** (60 minutos aproximadamente): A todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión se les entregó un consentimiento informado y se les completó una ficha clínica en donde se registraron condiciones médicas y mediciones clínicas periodontales. Al examen clínico se añadió una radiografía periapical total complementaria en tiempo basal (día x).

**Días 1 al 7:** En el día 1 (60 minutos aproximadamente) a todos los participantes se les hizo instrucción de higiene oral: enseñanza de técnica de cepillado barrido e indicación de elementos de limpieza interproximal y/o seda dental según estuviese indicado, junto con la entrega de un cepillo y pasta dental. Además se les entregó un calendario de cumplimiento (*Anexo 4*) con los horarios sugeridos para la toma de medicamentos, y una hoja con las indicaciones para el consumo de ellos (*Anexo 5*). Se les indicó la prohibición de consumir alcohol durante las dos semanas de ingesta de comprimidos.

A cada uno de los tres grupos se le realizó destartraje supragingival con ultrasonido (Cavitron DENTSPLY), con potencia y nivel de irrigación media, utilizando insertos nuevos (Hu-Friedy nº 10), comenzando por las caras vestibulares, de distal a mesial de la arcada superior e inferior y continuando con las caras palatinas y linguales de ambos maxilares en el mismo orden anterior. Posteriormente, se efectuó pulido coronario con escobilla de copa blanda nueva y pasta de pulido (Detartrine, Septodont), en el mismo orden.

Al grupo M+A antes se le administró metronidazol 400 mg más amoxicilina 500 mg, 1 comprimido de cada uno cada 8 horas por 7 días, mientras que el grupo M+A durante y el grupo control ingirieron 2 placebos en la misma frecuencia y por igual período de tiempo.

**Días 8 al 14:** Entre los días 8 y 9, se realizó destartraje subgingival y raspado y alisado radicular de boca completa bajo anestesia en todos los grupos de sujetos mediante el uso de curetas Gracey Rígidas Estándar Hu- Friedy (Sub 0 y N° 1-2, 5-6, 11-12, 13-14, 15-16 y 17-18), en 2 sesiones dentro de 24 horas. Se comenzó en la primera sesión con un destartraje subgingival más raspado y alisado radicular de la hemiarcada superior e inferior derecha, para posteriormente terminar con la hemiarcada superior e inferior izquierda en la segunda sesión.

A partir del día 8, y por los próximos 7 días, al grupo M+A durante se le administró metronidazol 400 mg más amoxicilina 500 mg, 1 comprimido de cada uno cada 8 horas por 7 días, período durante el cual el grupo M+A antes y el grupo control ingirieron placebos.

Una vez finalizado el tratamiento los pacientes fueron citados a las 6 semanas a contar de la última cita de raspado y alisado radicular, para realizar control y reforzamiento de higiene, sin realizar ninguna acción clínica. En esta oportunidad se les solicitó el calendario de cumplimiento de la toma de medicamentos y los frascos. Además se les agendó la visita para realizar su primera mantención dentro 6 semanas más, que corresponde al control de tres meses. El cumplimiento de las distintas etapas del estudio fue registrado en una hoja de registro de cumplimiento de los pacientes (*Anexo 6*).

## 6.4 Análisis Estadístico.

Los datos demográficos y las mediciones clínicas (PS, MG, NIC y SG) de los pacientes incluidos en el estudio fueron ingresados a una planilla de Microsoft Excel para realizar el análisis estadístico con el software STATA (Stata Statistical Software, versión V11).

El *outcome* o variable de desenlace primaria fue definida como la profundidad al sondaje. La unidad de observación fueron los sitios periodontales. Por una parte se analizaron los resultados de todos los sitios periodontales de los pacientes de cada grupo; y por otra parte, los resultados de los sitios periodontales estratificados según profundidad al sondaje basal en sitios superficiales (PS basal  $\leq 3$  mm), intermedios (PS basal 4-6 mm) y profundos (PS basal  $\geq 7$  mm) en cada grupo de tratamiento.

La variación de los parámetros clínicos profundidad al sondaje y nivel de inserción clínica antes y después del tratamiento dentro de cada grupo fue analizada con test t de Student.

La variación del porcentaje de sitios con sangrado gingival y porcentaje de sitios con profundidad al sondaje mayor o igual a 5 mm antes y después del tratamiento dentro de cada grupo fue analizada con test de McNemar

La comparación de los parámetros clínicos profundidad al sondaje y nivel de inserción clínica entre los tres grupos de tratamiento se realizó con test de comparación múltiple ANOVA y test de Sheffé post hoc.

## 7 RESULTADOS

### 7.1 Características basales de la muestra.

La *tabla 1* muestra las características demográficas y parámetros clínicos basales (al inicio del estudio) de los distintos grupos: tratamiento periodontal no quirúrgico (TPNQ) con administración de placebo por 14 días (grupo placebo); tratamiento periodontal no quirúrgico con administración sistémica de metronidazol más amoxicilina por 7 días antes del raspado y alisado radicular, más 7 días de placebo (grupo M+A antes); y tratamiento periodontal no quirúrgico con administración sistémica de metronidazol más amoxicilina por 7 días durante el raspado y alisado radicular, más la administración previa de 7 días de placebo (grupo M+A durante).

Al realizar una descripción de la distribución de variables clínicas y demográficas, se puede observar que se presentan diferencias numéricas en la proporción hombre/mujer, el porcentaje de sitios con sangrado gingival (SG) y el porcentaje de sitios superficiales, intermedios y profundos de acuerdo a la profundidad al sondaje basal (PSb), entre los distintos grupos de tratamiento al inicio del estudio.

De este modo, el porcentaje de pacientes de sexo masculino sólo alcanza un 22% en el grupo placebo, mientras que en los grupos M+A antes y M+A durante fue de un 58% y un 67% respectivamente.

El porcentaje de sitios con sangrado gingival es alrededor de un 18% menor en el grupo placebo (54%) que en los grupos M+A antes (72%) y M+A durante (71%), cuyos porcentajes son similares.

El porcentaje de sitios superficiales (PSb  $\leq$ 3mm) es alrededor de un 6% menor en el grupo M+A antes (57%) que en los grupos placebo (63%) y M+A durante (64%).

El porcentaje de sitios intermedios (PSb 4-6 mm) es cerca de un 4% mayor en el grupo M+A antes (39%) en comparación a los grupos placebo (34%) y M+A durante (34%).



El porcentaje de sitios profundos (PSb  $\geq$ 7 mm) en el grupo M+A antes (4,2%), es más del doble que en el grupo M+A durante (1,6%), mientras que el grupo placebo (2,5%) tiene un porcentaje intermedio entre los otros dos grupos.

**Tabla 1:** Descripción de las características demográficas y clínicas basales de los distintos grupos de estudio.

Variable	Grupo de estudio		
	Placebo	M+A antes	M+A durante
Número de pacientes (n)	9	12	9
Número de sitios periodontales (n)	1290	1746	1374
Edad (años) ( $\bar{X}$ [rango])	53 [40-63]	47 [35-58]	45 [35-60]
Hombres (%)	22	58	67
Dientes ( $\bar{X}$ [rango])	24 [20-27]	24 [22-27]	25 [22-28]
Sitios con sangrado gingival (%)	54	72	71
PS ( $\bar{X}$ ) (mm)	3,1	3,4	3,2
NIC ( $\bar{X}$ ) (mm)	3,8	3,8	3,8
Sitios PSb $\leq$ 3 mm (%)	63	57	64
Sitios PSb 4-6 mm (%)	34	39	34
Sitios PSb $\geq$ 7 mm (%)	2,5	4,2	1,6

**Placebo:** TPNQ con placebo; **M+A antes:** TPNQ con metronidazol más amoxicilina antes del raspado y alisado radicular; **M+A durante:** TPNQ con metronidazol más amoxicilina durante el raspado y alisado radicular;  $\bar{X}$ : promedio; **PS:** profundidad al sondaje; **NIC:** nivel de inserción clínica; **PSb:** profundidad al sondaje basal.

## **7.2 Efecto sobre la profundidad al sondaje, nivel de inserción clínica y sangrado gingival a tres meses de la terapia mecánica en los distintos grupos de estudio.**

La *tabla 2* muestra un resumen de los principales parámetros clínicos periodontales medidos en cada grupo de estudio, al inicio y al cabo de tres meses de la terapia mecánica. Se calculó el promedio de la profundidad al sondaje (PS) y nivel de inserción clínica (NIC) tanto del conjunto de sitios periodontales de los pacientes, como de su estratificación por subcategoría según profundidad al sondaje basal en sitios superficiales, intermedios y profundos. Además se calculó el porcentaje de sitios con sangrado gingival (SG) y el porcentaje de sitios con profundidad al sondaje mayor o igual a 5 mm.

Todos los tratamientos produjeron una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros clínicos evaluados ( $p < 0,0001$ ), generando una disminución en el promedio de la profundidad al sondaje y nivel de inserción clínica, así como en el porcentaje de sitios con sangrado gingival y porcentaje de sitios con profundidad al sondaje mayor o igual a 5 mm, a los tres meses de la terapia periodontal no quirúrgica.

A modo descriptivo, se observa que el grupo placebo disminuyó un 36% el porcentaje de sitios con sangrado gingival, mientras que el grupo M+A durante obtuvo una disminución de 41%, y el grupo M+A antes de 46%. Este último grupo obtuvo una reducción mayor a 7% en el porcentaje de sitios con profundidad al sondaje mayor o igual a 5 mm, mientras que los grupos placebo y M+A durante los redujeron un 4% y 4,2% respectivamente.

**Tabla 2.** *Parámetros clínicos periodontales de cada grupo, al inicio del estudio (basal) y al cabo de tres meses de la terapia.*

Variable	Tiempo	Grupo de estudio		
		Placebo	M+A antes	M+A durante
<b>Total sitios</b> PS (mm) ( $\bar{X} \pm DE$ )	Basal	3,1 ± 1,5 $\downarrow$ *	3,4 ± 1,6 $\downarrow$ *	3,2 ± 1,3 $\downarrow$ *
	3 meses	2,5 ± 1,2 $\downarrow$ n= 1290	2,4 ± 1,1 $\downarrow$ n= 1746	2,6 ± 1,1 $\downarrow$ n=1347
NIC (mm) ( $\bar{X} \pm DE$ )	Basal	3,8 ± 2,1 $\downarrow$ *	3,8 ± 1,9 $\downarrow$ *	3,7 ± 1,6 $\downarrow$ *
	3 meses	3,2 ± 1,9 $\downarrow$ n=1290	3,1 ± 1,6 $\downarrow$ n=1746	3,4 ± 1,5 $\downarrow$ n=1374
Sangrado Gingival n y (%)	Basal	465 (54) $\downarrow$ *	835 (72) $\downarrow$ *	652 (71) $\downarrow$ *
	3 meses	151 (18) $\downarrow$ n=863	303 (26) $\downarrow$ n=1164	277 (30) $\downarrow$ n=916
PS $\geq$ 5 mm n y (%)	Basal	94 (7) $\downarrow$ *	160 (9) $\downarrow$ *	78 (6) $\downarrow$ *
	3 meses	42 (3) $\downarrow$ n=1290	26 (2) $\downarrow$ n=1746	20 (2) $\downarrow$ n=1374

(Continuación tabla 2 en la página siguiente)

	Variable	Tiempo	Grupo	de	estudio
Subcategoría			Placebo	M+A antes	M+A durante
<b>Sitios Superficiales</b>  (PSb ≤3mm)	PS (mm) ( $\bar{X} \pm DE$ )	Basal	2,2 ± 0,7 <sub>↓</sub> *	2,4 ± 0,6 <sub>↓</sub> *	2,4 ± 0,6 <sub>↓</sub> *
		3 meses	2,0 ± 0,8 <sub>↓</sub>	1,9 ± 0,7 <sub>↓</sub>	2,2 ± 0,7 <sub>↓</sub>
	NIC (mm) ( $\bar{X} \pm DE$ )	Basal	2,8 ± 1,6 <sub>↓</sub> *	2,9 ± 1,4 <sub>↓</sub> *	3,1 ± 1,3 <sub>↓</sub> *
		3 meses	2,6 ± 1,5 <sub>↓</sub>	2,5 ± 1,3 <sub>↓</sub>	3,1 ± 1,4 <sub>↓</sub>
			n = 820	n = 996	n = 881
<b>Sitios Intermedios</b>  (PSb 4-6 mm)	PS (mm) ( $\bar{X} \pm DE$ )	Basal	4,5 ± 0,7 <sub>↓</sub> *	4,5 ± 0,7 <sub>↓</sub> *	4,6 ± 0,7 <sub>↓</sub> *
		3 meses	3,2 ± 1,2 <sub>↓</sub>	3,0 ± 0,9 <sub>↓</sub>	3,2 ± 1,1 <sub>↓</sub>
	NIC (mm) ( $\bar{X} \pm DE$ )	Basal	5,2 ± 1,7 <sub>↓</sub> *	4,7 ± 1,4 <sub>↓</sub> *	4,8 ± 1,2 <sub>↓</sub> *
		3 meses	3,9 ± 2,1 <sub>↓</sub>	3,7 ± 1,4 <sub>↓</sub>	3,9 ± 1,5 <sub>↓</sub>
			n = 438	n = 677	n = 471
<b>Sitios Profundos</b>  (PSb ≥7mm)	PS (mm) ( $\bar{X} \pm DE$ )	Basal	7,5 ± 1,0 <sub>↓</sub> *	7,9 ± 1,2 <sub>↓</sub> *	7,2 ± 0,6 <sub>↓</sub> *
		3 meses	4,0 ± 1,9 <sub>↓</sub>	4,7 ± 1,7 <sub>↓</sub>	4,4 ± 1,6 <sub>↓</sub>
	NIC (mm) ( $\bar{X} \pm DE$ )	Basal	8,3 ± 2,3 <sub>↓</sub> *	7,9 ± 2,6 <sub>↓</sub> *	7,7 ± 1,5 <sub>↓</sub> *
		3 meses	6,1 ± 3,4 <sub>↓</sub>	5,8 ± 2,3 <sub>↓</sub>	5,5 ± 2,0 <sub>↓</sub>
			n = 32	n = 73	n = 22

**Placebo:** TPNQ con placebo; **M+A antes:** TPNQ con metronidazol más amoxicilina antes del raspado y alisado radicular; **M+A durante:** TPNQ con metronidazol más amoxicilina durante el raspado y alisado radicular;  $\bar{X}$ : promedio; **DE:** desviación estándar; **PS:** profundidad al sondaje; **NIC:** nivel de inserción clínica; **PSb:** profundidad al sondaje basal; **n:** número de sitios periodontales. \*p≤0,0001: Test t de Student para profundidad al sondaje y nivel de inserción clínica, y Test de McNemar para sangrado gingival y porcentaje de sitios con profundidad al sondaje ≥5 mm.

### 7.3 Comparación del efecto sobre la profundidad al sondaje y nivel de inserción clínica entre los distintos grupos de estudio.

Para comparar la magnitud de la disminución de la profundidad al sondaje entre los distintos grupos, se calculó el *delta PS*, que se definió como la diferencia entre la medición de profundidad al sondaje basal y la medición de profundidad al sondaje a los tres meses de evaluación, a nivel de cada sitio periodontal. Este valor representa la disminución de la profundidad al sondaje en respuesta a las terapias periodontales recibidas en cada grupo.

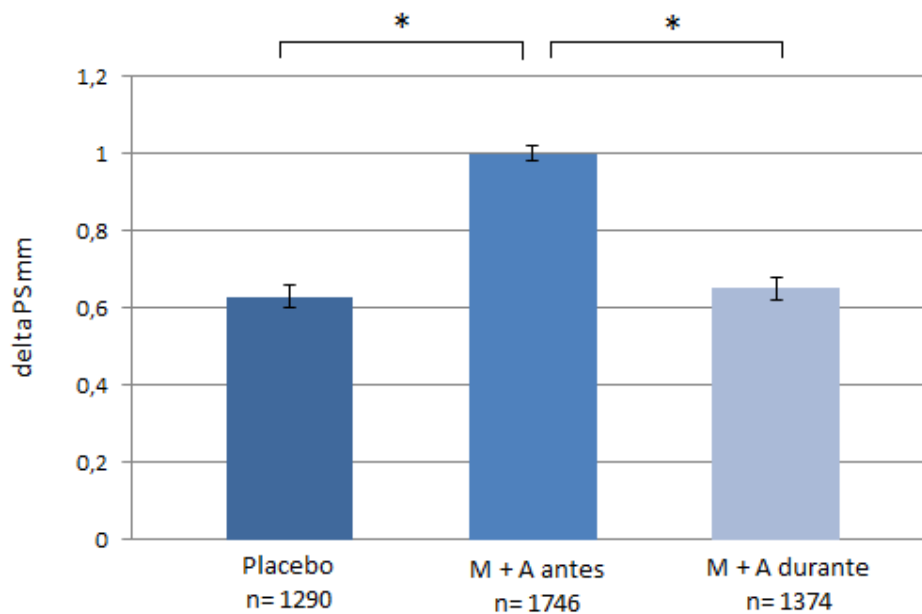
Considerando el total de sitios periodontales de cada grupo, la reducción promedio de la profundidad al sondaje (*delta PS*) en el grupo placebo fue de  $0,63 \pm 0,03$  mm, y en el grupo M+A durante fue de  $0,65 \pm 0,03$  mm, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. El grupo M+A antes obtuvo una reducción promedio de  $1 \pm 0,02$  mm, siendo superior en comparación a los otros dos grupos, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (*Figura 1*).

Al considerar los sitios periodontales según profundidad al sondaje basal, se observó que en sitios superficiales ( $PSb \leq 3$  mm), el grupo M+A antes obtuvo nuevamente la mayor disminución de profundidad al sondaje (promedio *delta PS*  $0,46 \pm 0,02$  mm), con una diferencia estadísticamente significativa en comparación a los otros dos grupos. La disminución de la profundidad al sondaje en el grupo M+A durante (promedio *delta PS*  $0,19 \pm 0,02$  mm), y el grupo placebo (promedio *delta PS*  $0,2 \pm 0,02$  mm) no registraron diferencias significativas entre ellos (*figura 1.1*).

En los sitios intermedios ( $PSb 4-6$  mm), el grupo M+A antes también alcanzó la mayor disminución de profundidad al sondaje con  $1,54 \pm 0,03$  mm en promedio. La diferencia fue estadísticamente significativa respecto al grupo placebo (promedio *delta PS*  $1,29 \pm 0,05$  mm) pero no respecto al grupo M+A durante (promedio *delta PS*  $1,4 \pm 0,05$  mm), el cual tampoco mostró diferencias significativas con el grupo placebo (*figura 1.2*).

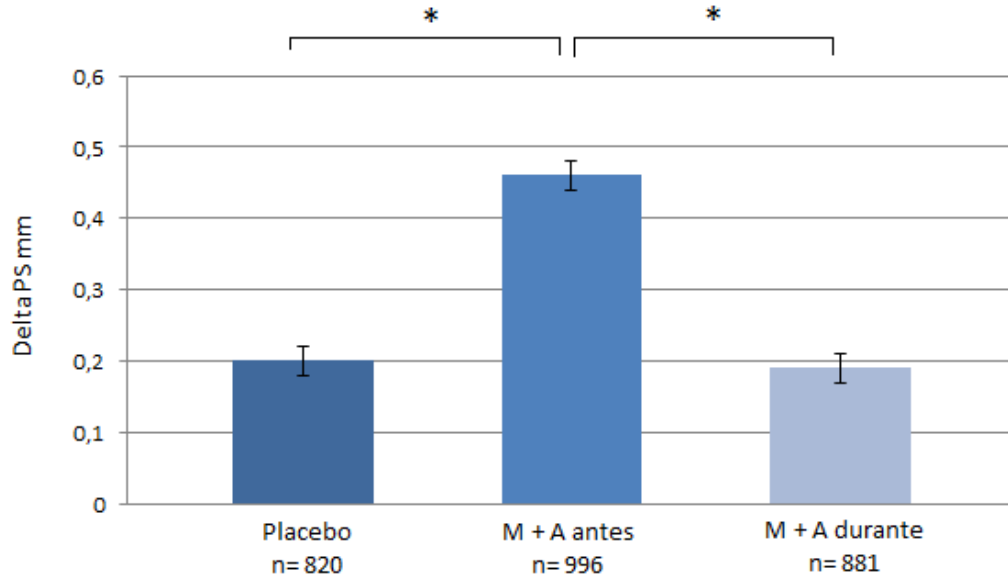
En sitios profundos (PSb  $\geq 7$  mm), el grupo M+A antes tendió a la mayor disminución de profundidad al sondaje con un promedio de  $3,29 \pm 0,2$  mm, seguido por el grupo M+A durante (promedio *delta PS*  $2,82 \pm 0,3$  mm), y luego el grupo placebo (promedio *delta PS*  $2,56 \pm 0,3$  mm); sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos (*figura 1.3*).

**Figura 1:** Comparación de la disminución de la profundidad al sondaje (*delta PS*;  $\bar{X} \pm EE$ ) del total de sitios periodontales entre los distintos grupos.



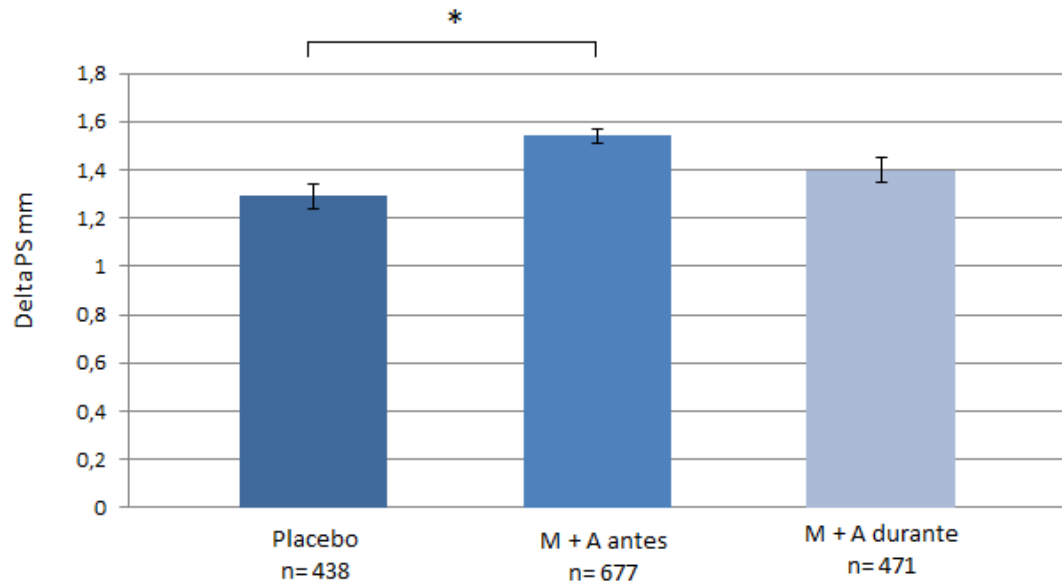
$\bar{X}$ : promedio; **EE**: error estándar; **DeltaPS**: disminución de la profundidad al sondaje; **Placebo**: TPNQ con placebo; **M+A antes**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina antes del raspado y alisado radicular; **M+A durante**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina durante el raspado y alisado radicular; **n**, número de sitios periodontales. p global ANOVA  $<0,0001$ . \*p $<0,05$  en test Scheffé post hoc.

**Figura 1.1:** Comparación de la disminución de la profundidad al sondaje (delta PS;  $\bar{X} \pm EE$ ) de sitios periodontales superficiales ( $PS \leq 3$  mm), entre los distintos grupos de estudio.



$\bar{X}$ : promedio; **EE**: error estándar; **DeltaPS**: disminución de la profundidad al sondaje; **Placebo**: TPNQ con placebo; **M+A antes**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina antes del raspado y alisado radicular; **M+A durante**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina durante el raspado y alisado radicular; **n**, número de sitios periodontales. p global ANOVA <0,0001. \*p<0,05 en test Scheffé post hoc.

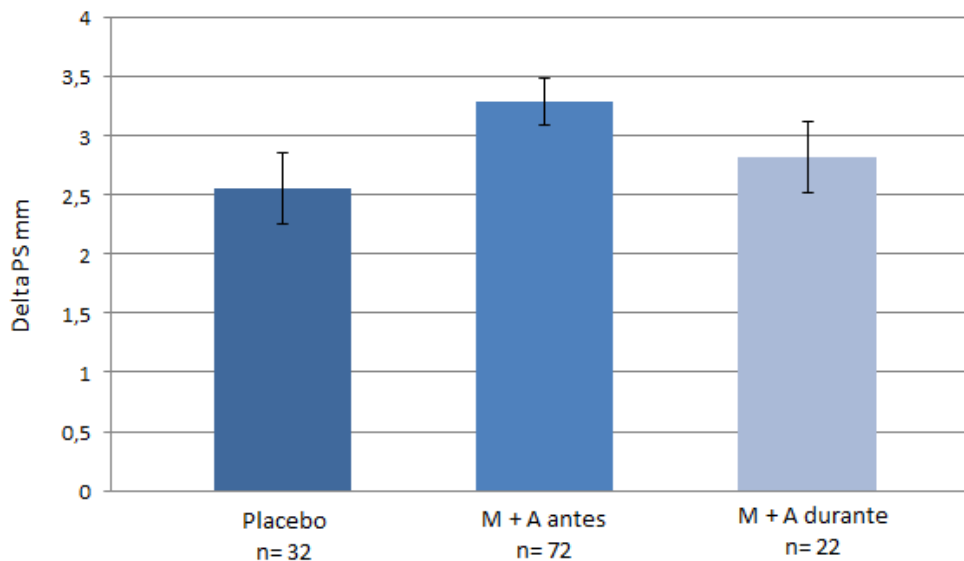
**Figura 1.2:** Comparación de la disminución de la profundidad al sondaje (delta PS;  $\bar{X} \pm EE$ ) de sitios periodontales intermedios (PS 4-6 mm), entre los distintos grupos de estudio.



$\bar{X}$ : promedio; **EE**: error estándar; **DeltaPS**: disminución de la profundidad al sondaje; **Placebo**: TPNQ con placebo; **M+A antes**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina antes del raspado y alisado radicular; **M+A durante**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina durante el raspado y alisado radicular; **n**, número de sitios periodontales. p global ANOVA = 0,0004. \*p<0,05 en test Scheffé post hoc.



**Figura 1.3:** Comparación de la disminución de la profundidad al sondaje (delta PS;  $\bar{X} \pm EE$ ) de sitios periodontales profundos (PS  $\geq 7$  mm), entre los distintos grupos de estudio.



$\bar{X}$ : promedio; **EE**: error estándar; **DeltaPS**: disminución de la profundidad al sondaje; **Placebo**: TPNQ con placebo; **M+A antes**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina antes del raspado y alisado radicular; **M+A durante**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina durante el raspado y alisado radicular; **n**, número de sitios periodontales. p global ANOVA = 0,13.

Para comparar la magnitud de la ganancia de inserción clínica entre los distintos tratamientos, se calculó el *delta NIC*, que se definió como la diferencia entre la medición de nivel de inserción clínica basal y la medición de nivel de inserción clínica a los tres meses de evaluación, a nivel de cada sitio periodontal. Este valor representa la ganancia de inserción clínica en respuesta a las terapias periodontales recibidas en cada grupo.

Considerando el total de sitios periodontales, el grupo placebo y M+A antes registraron en promedio una ganancia de inserción clínica de  $0,63 \pm 0,04$  mm y  $0,66 \pm 0,03$  mm respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos. El grupo M+A durante tuvo en promedio una ganancia de inserción

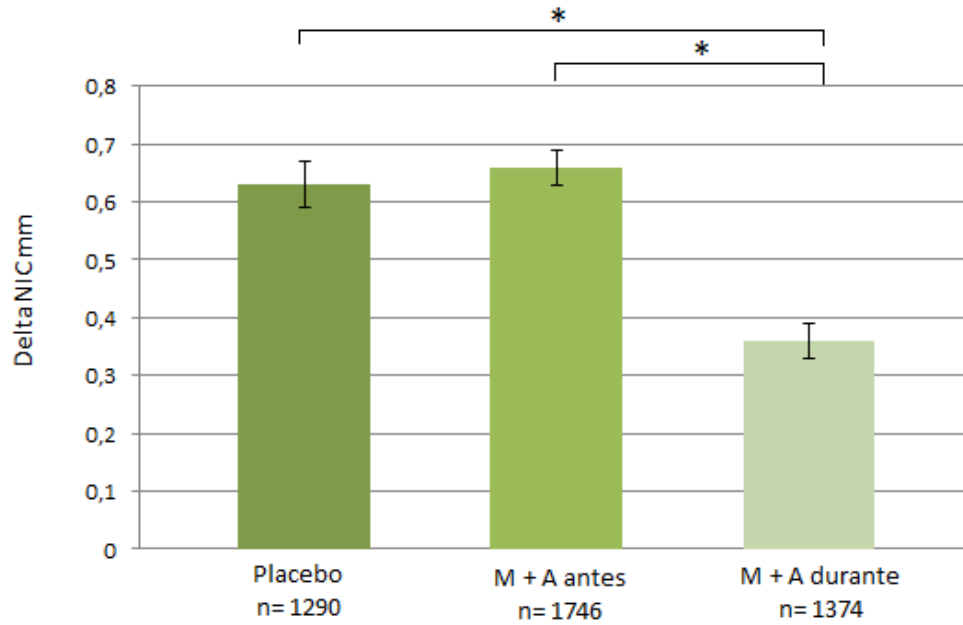
clínica de  $0,36 \pm 0,03$  mm, siendo menor a los otros dos grupos con una diferencia estadísticamente significativa (*Figura 2*).

Al considerar los sitios periodontales según profundidad al sondaje basal, en los sitios superficiales ( $PSb \leq 3$  mm) se obtuvo que los grupos placebo y M+A antes (promedio *delta NIC*  $0,21 \pm 0,04$  mm y  $0,33 \pm 0,04$  mm respectivamente) obtuvieron una ganancia de inserción clínica mayor que el grupo M+A durante (promedio *delta NIC*  $0,02 \pm 0,04$  mm), con una diferencia estadísticamente significativa. Estos dos primeros grupos no registraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos (*figura 2.1*).

En los sitios intermedios ( $PSb 4-6$  mm), los grupos M+A antes y M+A durante (promedio *delta NIC*  $1 \pm 0,05$  y  $0,92 \pm 0,06$  mm respectivamente) no registraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos. El grupo placebo registró una ganancia de inserción clínica de  $1,28 \pm 0,07$  mm promedio, siendo mayor a la de ambos grupos con antibioterapia con una diferencia estadísticamente significativa (*figura 2.2*).

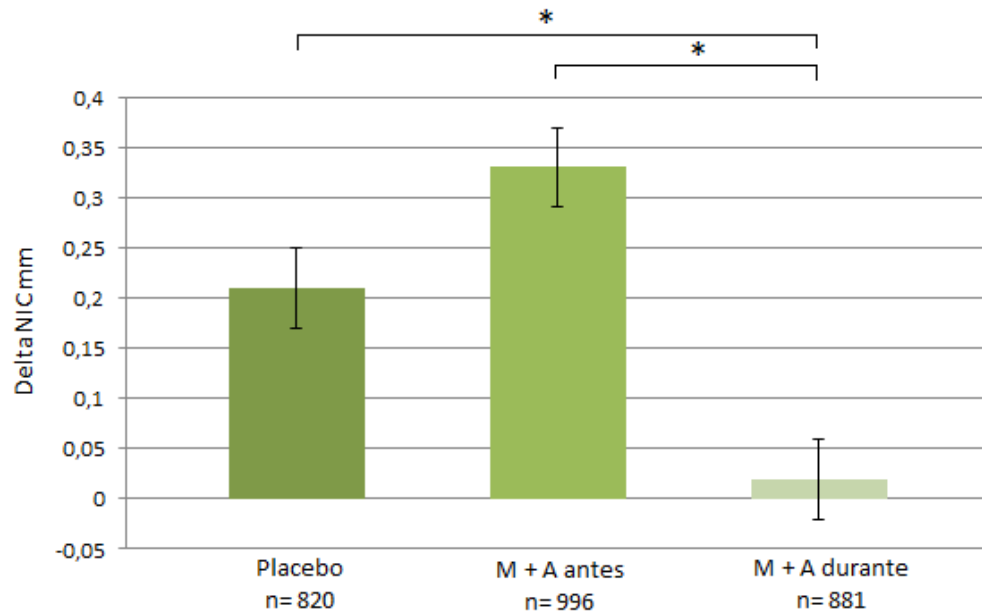
En sitios profundos ( $PSb \geq 7$  mm) el grupo placebo tendió a la mayor ganancia de inserción clínica con  $2,4 \pm 0,36$  mm en promedio, seguido por los grupos M+A antes y M+A durante (promedio *delta NIC*  $2,14 \pm 0,3$  y  $1,95 \pm 0,3$  mm respectivamente), sin embargo la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa (*figura 2.3*).

**Figura 2:** Comparación de la ganancia de inserción clínica (delta NIC;  $\bar{X} \pm EE$ ) del total de sitios periodontales, entre los distintos grupos de estudio.



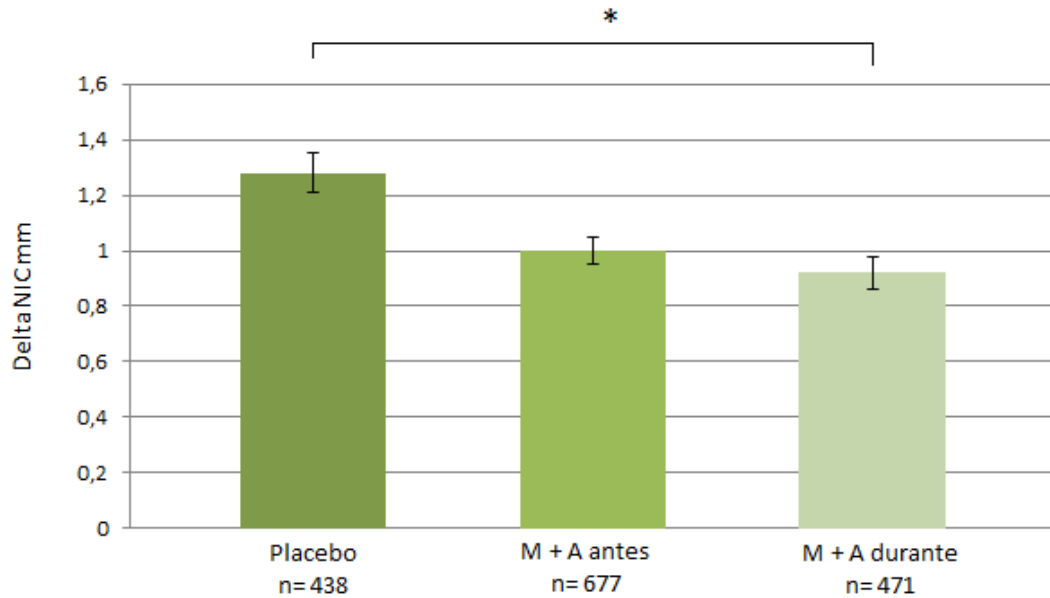
$\bar{X}$ : promedio; **EE**: error estándar; **DeltaNIC**: ganancia de inserción clínica; **Placebo**: TPNQ con placebo; **M+A antes**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina antes del raspado y alisado radicular; **M+A durante**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina durante el raspado y alisado radicular; **n**: número de sitios periodontales. p global ANOVA <0,0001. \*p<0,05 en test Scheffé post hoc.

**Figura 2.1:** Comparación de la ganancia de inserción clínica (delta NIC;  $\bar{X} \pm EE$ ) de sitios periodontales superficiales ( $PS \leq 3$  mm) entre los distintos grupos de estudio.



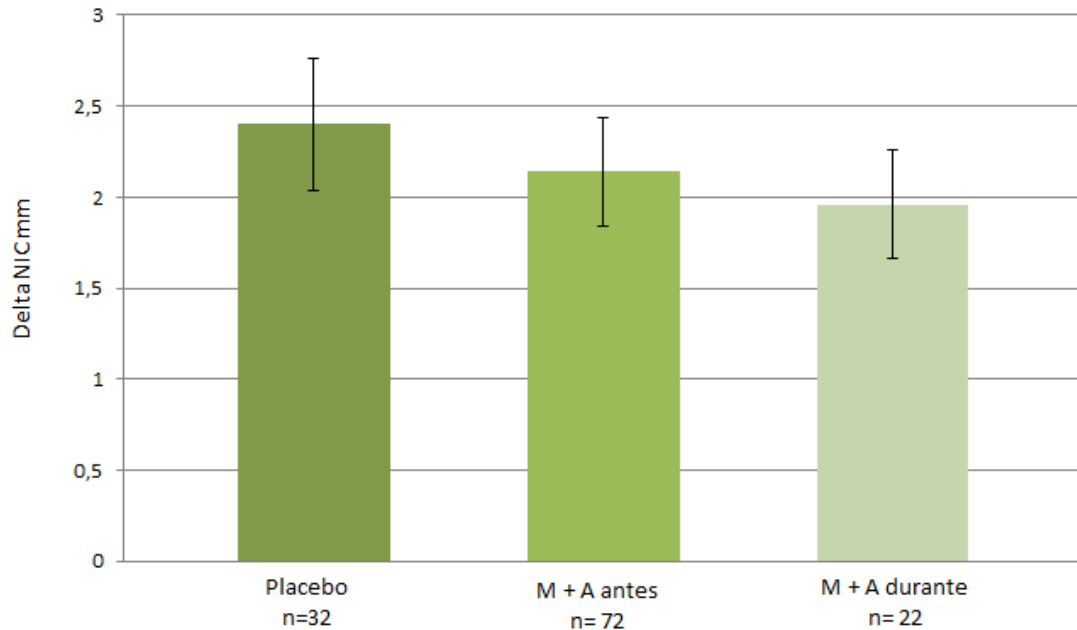
$\bar{X}$ : promedio; **EE**: error estándar; **DeltaNIC**: ganancia de inserción clínica; **Placebo**: TPNQ con placebo; **M+A antes**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina antes del raspado y alisado radicular; **M+A durante**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina durante el raspado y alisado radicular; **n**: número de sitios periodontales. p global ANOVA = 0,0001. \*p<0,05 en test Scheffé post hoc.

**Figura 2.2:** Comparación de la ganancia de inserción clínica (delta NIC;  $\bar{X} \pm EE$ ) de sitios periodontales intermedios (4-6 mm) entre los distintos grupos de estudio.



$\bar{X}$ : promedio; **EE**: error estándar; **DeltaNIC**: ganancia de inserción clínica; **Placebo**: TPNQ con placebo; **M+A antes**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina antes del raspado y alisado radicular; **M+A durante**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina durante el raspado y alisado radicular; **n**: número de sitios periodontales. p global ANOVA =0,0004. \*p<0,05 en test Scheffé post hoc.

**Figura 2.3:** Comparación de la ganancia de inserción clínica (delta NIC;  $\bar{X} \pm EE$ ) de sitios periodontales profundos ( $PS \geq 7$  mm) entre los distintos grupos de estudio.



$\bar{X}$ : promedio; **EE**: error estándar; **DeltaNIC**: ganancia de inserción clínica; **Placebo**: TPNQ con placebo; **M+A antes**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina antes del raspado y alisado radicular; **M+A durante**: TPNQ con metronidazol más amoxicilina durante el raspado y alisado radicular; **n**, número de sitios periodontales. p global ANOVA = 0,76.

#### **7.4 Reacciones adversas y cumplimiento reportado en los distintos grupos de estudio.**

La *tabla 3* muestra las reacciones adversas y el cumplimiento reportado por los pacientes durante la primera y segunda semana de administración, en los distintos grupos.

Todos los grupos presentaron reacciones adversas (RA), con distintas frecuencias de reporte. Un paciente (11,1%) sufrió RA en el grupo placebo (control), asociada a molestias estomacales durante la segunda semana de administración. Tres pacientes (25%) padecieron RA en el grupo M+A antes, en donde uno de ellos reportó molestias estomacales durante la semana de ingesta de medicamentos, mientras que los otros dos, dolor esofágico y malestar general respectivamente, durante las dos semanas de administración. En el grupo M+A durante, cuatro pacientes (44,4%) relataron molestias; dos de ellos con episodios de diarrea, y uno con sensación de boca seca, durante la semana de administración de antibioterapia; y uno con molestias estomacales durante la semana en que ingirió placebos.

El cumplimiento total del estudio fue de un 90% (incluyendo los tres grupos). En cada grupo hubo sólo un paciente que no siguió las indicaciones de toma de medicamentos, o bien suspendió su ingesta. Los motivos fueron olvido de la toma de medicamentos en el grupo placebo, ardor esofágico al ingerir los comprimidos en el grupo M+A antes, y molestias estomacales en el grupo M+A durante.

*Tabla 3. Reacciones adversas (RA) reportadas durante la primera semana, la segunda semana, o ambas semanas de administración; y cumplimiento de los pacientes, en los distintos grupos de estudio.*

Efecto Adverso	Tiempo (semana)	Grupo de estudio		
		Placebo(n[%]) (n=9)	M+A antes(n[%]) (n=12)	M+A durante (n[%]) (n=9)
Malestar estomacal	1	0	1 [8]	0
	2	1 [11]	0	0
	1 y 2	0	0	1 [11]
Diarrea	2	0	0	2 [22]
Boca seca	2	0	0	1 [11]
Ardor esofágico	1 y 2	0	1 [8]	0
Malestar general	1 y 2	0	1 [8]	0
<b>Cumplimiento (n [%])</b>		8 [89]	11 [92]	8 [89]

**Placebo:** TPNQ con placebo; **M+A antes:** TPNQ con metronidazol más amoxicilina antes del raspado y alisado radicular; **M+A durante:** TPNQ con metronidazol más amoxicilina durante el raspado y alisado radicular; **n**, número de pacientes; **1:** reportado durante la primera semana de administración, **2:** reportado durante la segunda semana de administración, **1 y 2:** reportado durante las dos semanas de administración.



## 8 DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar el efecto clínico de la administración sistémica de metronidazol más amoxicilina durante diferentes momentos de administración de antibioterapia asociada al tratamiento no quirúrgico de la periodontitis crónica en pacientes adultos, al cabo de tres meses.

A pesar de que múltiples estudios avalan la efectividad de la administración de antibioterapia en ciertos casos de periodontitis crónica (Herrera, Sanz et al. 2002), no existe un protocolo clínico establecido que norme su óptima indicación, dosis, régimen y momento de administración en relación al raspado y alisado radicular (Haffajee, Socransky et al. 2003; Herrera, Alonso et al. 2008). Hasta la fecha no hay estudios que comparen los efectos clínicos de la variación en el momento de administración de antibióticos sistémicos durante la terapia inicial.

La modalidad de tratamiento periodontal fue raspado y alisado radicular de boca completa realizado en dos sesiones dentro de 24 horas. Se eligió esta modalidad debido a que al implicar menor número de sesiones aumenta la probabilidad de cumplimiento del paciente, y facilita el diseño del estudio en relación a la administración de la antibioterapia de acuerdo a los distintos grupos y tiempos de este estudio. En teoría este tratamiento es capaz de prevenir la transmisión de agentes patógenos de nichos intraorales y subgingivales a sitios ya tratados, sin presentar diferencias en los resultados clínicos con el tratamiento convencional por cuadrantes (Eberhard, Jervoe-Storm et al. 2008).

El uso de metronidazol más amoxicilina se seleccionó en base a ensayos clínicos que demuestran un beneficio adicional de estos antibióticos en el tratamiento de la periodontitis crónica en pacientes adultos no fumadores (Winkel, Van Winkelhoff et al. 2001; Rooney, Wade et al. 2002; Haffajee, Socransky et al. 2003; Sgolastra, Gatto et al. 2012). Esta combinación alcanza concentraciones en el fluido gingival crevicular normalmente más altas que la concentración mínima inhibitoria para la mayoría de los patógenos orales, por lo que las probabilidades de ejercer un efecto antibacteriano sobre las especies que invaden los tejidos periodontales aumentan (Amid, Tabeie et al. 2012; Miranda, Feres et al. 2014). Los efectos de la

combinación de metronidazol más amoxicilina sobre el desarrollo de resistencia microbiana son desconocidos (Mombelli, Cionca et al. 2011). Si bien algunos estudios reportan la aparición de cepas resistentes, la proporción de ellas es baja, y tiende a disminuir al término del consumo de los antibióticos (Feres, Haffajee et al. 2002). Se piensa que la combinación sinérgica de los espectros antimicrobianos de estos dos fármacos implica un menor riesgo de desarrollo de cepas resistentes.

La dosis y régimen de administración de ambos antibióticos varían en los diversos estudios, y el bajo número de pacientes incluidos en ellos no ha permitido obtener conclusiones respecto a la influencia de ambos factores en los resultados clínicos (Sgolastra, Gatto et al. 2012). Van Winkelhoff especificó que se requieren 20-25 mg/kg de metronidazol para obtener una concentración efectiva en los fluidos corporales de un adulto, afirmando que dosis más bajas podrían limitar el efecto del agente sobre los parámetros clínicos y microbiológicos (Van Winkelhoff, Winkel et al. 1999). Basándose en este concepto, un número importante de estudios recientes sugieren la utilización de 1.500 mg de amoxicilina y 1.200 mg de metronidazol diarios (Matarazzo, Figueiredo et al. 2008; Silva, Feres et al. 2011). La elección de esa misma dosis para la realización de este estudio permite comparar los resultados con otras investigaciones relevantes que también la utilizan.

El momento óptimo de administración de antimicrobianos está aún menos esclarecido y reportado en la literatura. Antecedentes escasos, y principalmente teóricos, sugieren realizar la disgregación mecánica del biofilm previa a la administración de la antibioterapia sistémica, con el fin de aumentar la efectividad antibiótica, por lo que se recomendaría la utilización del agente poco tiempo después del raspado y alisado radicular para lograr la desorganización del biofilm y la acción del antibiótico antes de que ocurra la reorganización de éste (Herrera, Alonso et al. 2008).

Con el fin de buscar respuesta a esa interrogante, se llevó a cabo este estudio cuya unidad de análisis fueron los sitios periodontales. Se obtuvo que tanto el tratamiento periodontal no quirúrgico por sí solo, como asociado a la

administración sistémica de metronidazol más amoxicilina antes y durante el raspado y alisado radicular produjeron mejoría de los parámetros clínicos evaluados. Se observó disminución de la profundidad al sondaje, sangrado gingival y porcentaje de sitios con profundidad al sondaje mayor o igual a 5mm; y ganancia del nivel de inserción clínica en todos ellos al cabo de tres meses. Sin embargo, la magnitud de los cambios en los parámetros clínicos fue diferente en cada uno de los grupos de tratamiento. Al comparar el promedio del total de sitios periodontales de los pacientes en cada grupo, la administración de antibioterapia sistémica antes del raspado y alisado radicular produjo mayor reducción de la profundidad al sondaje que su administración durante éste, y que la terapia mecánica por sí sola; mientras que estos dos últimos grupos, en tanto, no experimentaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Además de analizar el promedio total de los sitios, se realizó un análisis estratificándolos en función de su profundidad al sondaje basal (PSb), en cada uno de los grupos de tratamiento. Esto último se realizó debido a que la magnitud de la reducción de la profundidad al sondaje y de la ganancia de inserción clínica obtenida con el tratamiento periodontal no quirúrgico tiene directa relación con la medida de la profundidad al sondaje inicial. Los sitios superficiales (PSb  $\leq$ 3 mm) obtienen, de acuerdo a la literatura, una mínima reducción de la profundidad al sondaje, acompañada de una pérdida en la ganancia de inserción clínica, por lo que el raspado y alisado radicular no está indicado en estos sitios. En tanto, los sitios intermedios (PSb 4-6 mm) y profundos (PSb  $\geq$ 7 mm) experimentan en general, una disminución de la profundidad al sondaje y ganancia en el nivel de inserción clínica, siendo estos últimos los que logran mayores mejorías en estos parámetros frente a la administración adjunta de la antibioterapia (Slots and Ting 2002; Adriaens and Adriaens 2004).

Al igual que lo ocurrido al analizar el promedio del total de sitios periodontales, el grupo que recibió antibioterapia antes del raspado y alisado radicular obtuvo la mayor disminución de profundidad al sondaje en los sitios superficiales. Al comparar los sitios periodontales superficiales del grupo placebo y con antibioterapia durante el raspado y alisado radicular, no se obtuvieron diferencias

estadísticamente significativas. Esto podría explicarse porque si bien la asignación aleatoria de los pacientes a cada uno de los grupos previene el sesgo de selección, ésta no garantiza la equivalencia basal de ellos (Altman and Dore 1990). Es así que al inicio del estudio, el grupo con antibioterapia durante el raspado y alisado radicular presentaba el mayor porcentaje de sitios superficiales y el menor porcentaje de sitios profundos. Los sitios superficiales no suelen experimentar mayor mejoría, por lo que su mayor número podría haber determinado la obtención de un menor promedio en la disminución de la profundidad al sondaje en este grupo. Además, los resultados de estos sitios pueden subestimar los cambios observados en los sitios más profundos, que son los de mayor relevancia terapéutica (Zandbergen, Slot et al. 2013).

En los sitios intermedios (PSb 4-6 mm), el grupo que recibió antibioterapia antes del raspado y alisado radicular obtuvo la mayor disminución de la profundidad al sondaje. Al analizar estos resultados, es importante considerar no sólo la magnitud de esta disminución, sino también el resultado que esa disminución permite obtener, y cuál es su significancia desde el punto de vista clínico. La literatura indica que los sitios con profundidad al sondaje menor a 5 mm presentan menor cantidad de microorganismos, menos sangrado al sondaje, menos infiltrado de tejido conectivo y menor progresión de la enfermedad (Greenstein 2003). Por otra parte, estudios recientes de valoración de riesgo (Matuliene, Pjetursson et al. 2008; Matuliene, Studer et al. 2010) reportan que la persistencia de sitios con profundidad al sondaje mayor o igual a 5 mm después del tratamiento aumenta el riesgo de pérdida de inserción futura. El promedio de la disminución de la profundidad al sondaje en el grupo con antibioterapia antes del raspado y alisado radicular fue cercano a los 2 mm, a diferencia de los otros dos grupos cuyos promedios fueron más cercanos a 1 mm. Esta diferencia permitiría, con la administración de antibioterapia antes del raspado y alisado radicular, la obtención de una mayor cantidad de sitios intermedios con profundidades al sondaje menores a 5 mm al cabo de tres meses, en comparación a las otras dos modalidades de tratamiento.

En los sitios profundos (profundidad al sondaje  $\geq 7$  mm) se observó la mayor disminución de profundidad al sondaje en todos los grupos, tal como era esperable de acuerdo a la literatura (Adriaens and Adriaens 2004; Zandbergen, Slot et al. 2013). En estos sitios, el grupo con antibioterapia antes del raspado y alisado radicular también tendió a una mayor disminución de la profundidad al sondaje comparado con los otros grupos, pese a no ser estadísticamente significativa. Esto puede haberse debido a la escasa cantidad de sitios profundos analizados (Tu and Gilthorpe 2012). Si bien ambos grupos con antibioterapia obtuvieron mayor disminución de la profundidad al sondaje que el grupo control, la diferencia fue clínicamente más significativa en el grupo con antibioterapia antes del raspado y alisado radicular. Esta tendencia observada, significativa desde el punto de vista clínico, debiera ser corroborada desde el punto de vista estadístico utilizando una muestra más grande. La reunión de ambas características permitiría concluir que la administración de antibioterapia antes del raspado y alisado radicular genera mayor beneficio clínico en términos de disminución de la profundidad al sondaje en sitios profundos, comparado con su administración durante el raspado y alisado radicular.

López y cols. (Lopez, Socransky et al. 2006), realizaron un estudio donde compararon los efectos de la administración sistémica de metronidazol más amoxicilina como monoterapia (sin realizar raspado y alisado radicular) versus la terapia mecánica por sí sola en pacientes con periodontitis crónica. Ambos grupos recibieron destartraje supragingival tanto al inicio del tratamiento, como durante las visitas de control. Los autores concluyeron que los cambios en los parámetros clínicos fueron similares para ambos grupos. En el presente estudio se realizó un procedimiento similar en el grupo con administración de antibioterapia antes del raspado y alisado radicular, pero los resultados obtenidos fueron superiores a los observados por López en el 2006, lo cual reafirma la importancia de la instrumentación subgingival.

Antes de la realización del tratamiento e instrumentación radicular existe mayor inflamación y mayor cantidad de fluido gingival crevicular, lo cual podría favorecer la difusión del antibiótico y su llegada a los sitios periodontales en concentraciones

suficientes para inhibir a los patógenos periodontales (Griffiths 2003; Kaner, Christan et al. 2007). Por otra parte, la remoción del cálculo supragingival muchas veces conlleva la de cálculo subgingival, permitiendo cierto acceso al saco periodontal, lo cual favorece la presencia de oxígeno y agua generando un cambio en el ecosistema y reduciendo la carga bacteriana. Este cambio en el ambiente del biofilm sumado a una alta concentración libre del antibiótico gracias a un mayor estado inflamatorio de los tejidos, podría dejar a los microorganismos susceptibles a su acción, generando una disminución inicial de patógenos en sacos periodontales y otros nichos orales con la presencia de una baja carga bacteriana al momento de realizar el raspado y alisado radicular, lo que implicaría la obtención de mejores resultados luego de llevar a cabo, finalmente, la terapia mecánica completa. El éxito del tratamiento periodontal depende de una reducción sustancial en la proporción de patógenos a un nivel manejable por el hospedero y compatible con salud (Boyen y Quirinyen 1996), por lo que esto podría haber favorecido la obtención de buenos resultados en el grupo con antibioterapia antes del raspado y alisado radicular.

Sin embargo, los resultados deben ser interpretados con cautela ya que, al igual que en el estudio de López y cols. (Lopez, Socransky et al. 2006), en el cual el grupo que recibió antibióticos como monoterapia poseía un mayor promedio de profundidad al sondaje inicial, este estudio también mostró una disparidad en las características basales inter-grupales, donde el grupo que recibió antibióticos antes del raspado y alisado radicular registraba un mayor promedio de profundidad al sondaje y mayor porcentaje de sitios intermedios y profundos en un inicio, lo cual puede haber influido en su mejor desempeño frente al tratamiento (Adriaens and Adriaens 2004).

También se debe tener en cuenta que, pese a que muchos estudios han encontrado mejoría en pacientes con periodontitis tratados con metronidazol más amoxicilina por vía sistémica (Feres, Soares et al. 2012; Sgolastra, Gatto et al. 2012), no todos presentan una respuesta clínica equivalente. Así, algunos resultados muestran que pacientes tratados con estos antibióticos no superan los resultados de los grupos controles tratados con placebos (Winkel, Van Winkelhoff

et al. 2001; Mestnik, Feres et al. 2012), pudiendo especularse como una de las causas la presencia de patógenos periodontales resistentes a la concentración terapéutica de metronidazol más amoxicilina, como bacilos entéricos gram negativos y *Pseudomonas* (Rams, Degener et al. 2014). Lo anterior también pudo haber contribuido a la obtención de resultados subóptimos en algunos pacientes del grupo con antibioterapia durante el raspado y alisado radicular.

En este estudio, y a diferencia del efecto sobre la profundidad al sondaje, no se observaron beneficios claros y estadísticamente significativos de la administración de antibioterapia en relación al placebo sobre los niveles de inserción clínica. Greenstein (Greenstein 2003) reporta que una ganancia de inserción de 0,5 - 1,5 mm es considerado un cambio clínicamente significativo, debido a que usualmente estos niveles representan una mejora sustancial de la salud periodontal. De acuerdo a lo anterior, todos los grupos de tratamiento de este estudio mostraron una ganancia de inserción significativa desde el punto de vista clínico en sitios intermedios y profundos. Sin embargo, la diferencia en la ganancia de inserción entre los grupos no supera los 0,5 mm, por lo que no sería posible afirmar superioridad clínica de ninguno de ellos para el aumento en el nivel de inserción.

En este estudio se prefirió utilizar sonda manual con el fin de aumentar la validez externa. La resolución de medición de esta sonda es de 1 mm, lo cual implica que las mediciones pueden mostrar una desviación de  $\pm 1$  mm según lo reportado en la literatura (Mombelli 2005). La posición, ángulo y fuerza utilizada para el sondaje también pueden determinar el resultado medible de un tratamiento (Tu and Gilthorpe 2012), y si bien algunos errores de medición no son totalmente descartables, es relevante mencionar que otros estudios tampoco han encontrado superioridad en la ganancia de inserción con la administración adjunta de antibióticos sistémicos. Ehmke (Ehmke, Moter et al. 2005) comparó los resultados de la terapia mecánica por sí sola versus la administración adjunta de metronidazol más amoxicilina en pacientes con periodontitis crónica, y no encontró diferencias en la ganancia de inserción de sitios superficiales e intermedios entre los grupos. Al evaluar el tercer mes y el año no se registraron diferencias

significativas para ninguna de las categorías de sitios entre el grupo control y el grupo con antibioterapia.

Aun cuando los resultados de este estudio están medidos a corto plazo (al cabo de tres meses de la terapia), los estudios muestran que es en este período donde se produce la mejoría más notoria en los parámetros clínicos debido a que ya está completada gran parte de la reparación periodontal (Adriaens and Adriaens 2004; Segelnick and Weinberg 2006). En un estudio de Feres (Feres, Soares et al. 2012), con seguimiento hasta los 12 meses, el grupo que recibió metronidazol más amoxicilina en conjunto con el tratamiento mecánico varió su promedio del nivel de inserción clínica en 1 mm a los tres meses, mientras que entre el tercer mes y el año la variación fue de 0,14 mm. El mismo patrón se observó en el grupo que recibió tratamiento mecánico sin antibioterapia. Debido a que la reparación de los tejidos periodontales continúa más allá de los tres meses, es necesario realizar un seguimiento por una mayor cantidad de tiempo para conocer cómo influyen los distintos tratamientos en la estabilidad periodontal a largo plazo, y determinar si la antibioterapia adjunta y su momento de administración son determinantes en la disminución del riesgo de futura pérdida de inserción.

Por otro lado, la relevancia del nivel de inserción clínica como parámetro para evaluar el resultado de un tratamiento ha sido discutida en el último tiempo. El propósito de la terapia periodontal es devolver salud a los tejidos y evitar la pérdida de dientes, sin embargo, no existe un consenso universal respecto al mejor método para medir éxito clínico. Actualmente, la profundidad al sondaje ha cobrado mayor importancia para este cometido que el nivel de inserción clínica, debido a que el nicho principal de los microorganismos está constituido por el saco periodontal, o los surcos residuales profundizados después del tratamiento, lo cual convertiría a este parámetro en un buen indicador de salud o enfermedad en el paciente (Feres, Soares et al. 2012).

No se puede dejar de considerar que la incorporación de antibióticos al tratamiento periodontal conlleva necesariamente la confección de un balance entre las potenciales consecuencias de los efectos adversos no deseados, y los potenciales beneficios de su utilización. Las reacciones adversas que muestran los estudios



en relación a la combinación de metronidazol más amoxicilina son leves y la tasa de reporte en general es baja, con presencia de efectos adversos incluso en los grupos control por efecto placebo. Todas las reacciones registradas en este estudio han sido reportadas en otros (Winkel, van Winkelhoff et al. 1998; Guerrero, Griffiths et al. 2005; Guerrero, Echeverria et al. 2007), por lo que no se presentó ningún efecto desconocido. La frecuencia de efectos adversos reportados en los grupos con antibióticos en el presente estudio no supera a la de otros investigadores que utilizan dosis menores (Winkel, Van Winkelhoff et al. 2001; Ribeiro Edel, Bittencourt et al. 2009), por lo que la mayor dosis de medicamentos (principalmente de metronidazol) administrada en este estudio no parece haber influido de manera considerable en este aspecto. Hasta el momento no se ha demostrado que determinados pacientes se beneficien más al ser tratados sin antibióticos, ni existen modelos de guía para determinar bajo qué circunstancias el beneficio de los antibióticos sistémicos supera los costos y riesgos de los efectos no deseados (Mombelli 2005).

El cumplimiento total de la ingesta de medicamentos del estudio fue del 90%, lo cual se condice con otros estudios que reportan buena cooperación de los pacientes (Guerrero, Griffiths et al. 2005; Ribeiro Edel, Bittencourt et al. 2009). En todos los grupos hubo un paciente que relató irregularidad en la toma, debido a olvido o molestias esofágicas al momento de la ingesta. Sólo en el grupo con antibioterapia durante el raspado y alisado radicular, la toma fue interrumpida por molestias estomacales, sin embargo, éstas fueron reportadas por el paciente en ambas semanas de administración, por lo cual éstas no pueden ser sólo atribuidas al efecto de los antibióticos. Es relevante mencionar que también existe la posibilidad de que algunos pacientes no hayan cumplido correctamente con la toma, sin reportar el hecho, ya que los métodos clásicos como entrevistas y devolución de frascos han demostrado ser poco confiables (Greenber 1984). Este también puede haber sido un factor contribuyente a la obtención de resultados subóptimos en el grupo con antibioterapia durante el raspado y alisado radicular. Un método más objetivo podría haber sido el recuento de espiroquetas de muestras de placa subgingival, ya que su reducción hubiese indicado un buen cumplimiento al menos para el metronidazol (Loesche et al 1993).

Finalmente, y considerando los resultados y limitaciones de este estudio, se concluye que la administración sistémica de metronidazol mas amoxicilina antes del raspado y alisado radicular genera mayor disminución de la profundidad al sondaje, en comparación con la administración de la terapia durante el raspado y alisado radicular, o con el raspado y alisado radicular por sí solo. Los datos no pudieron demostrar un beneficio adicional de la administración de antibióticos en el nivel de inserción clínica.

Se requieren más estudios en distintas poblaciones con una mayor cantidad de pacientes y mayor tiempo de evaluación, que comparen diferentes parámetros clínicos y microbiológicos, para determinar si la variación en el momento de administración de la antibioterapia es determinante en los resultados del tratamiento. Definir el momento óptimo de administración de antibióticos durante el tratamiento periodontal contribuiría al establecimiento de protocolos de tratamiento basados en evidencia científica, que permitieran obtener mayores beneficios periodontales en los pacientes, disminuyendo la necesidad de tratamientos posteriores, y reduciendo, eventualmente, los costos económicos y en salud para la población en general.

## 9 CONCLUSIONES

Tanto el tratamiento periodontal no quirúrgico por sí solo, como asociado a la administración sistémica de metronidazol más amoxicilina antes o durante el raspado y alisado radicular, son efectivos en el control de la periodontitis crónica al cabo de tres meses de la terapia.

Si bien el tratamiento periodontal no quirúrgico por sí solo produce mejora en la condición periodontal, el uso sistémico de metronidazol más amoxicilina asociado a esta terapia generó un beneficio adicional en la profundidad al sondaje de sitios intermedios y profundos.

El momento de administración de los antibióticos fue determinante. La administración sistémica de metronidazol más amoxicilina antes del raspado y alisado radicular fue más beneficiosa en términos de disminución de la profundidad al sondaje, que su administración durante el raspado y alisado radicular. Sin embargo, se requieren estudios con una mayor cantidad de pacientes para corroborar estos resultados.

No fue posible demostrar un beneficio adicional de la administración sistémica adjunta de metronidazol más amoxicilina, antes o durante el raspado y alisado radicular, en comparación al raspado y alisado radicular por sí solo, sobre el nivel de inserción clínica, al cabo de tres meses de la terapia mecánica en pacientes adultos con periodontitis crónica.

## 10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adriaens, P. A. and L. M. Adriaens (2004). "Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues." *Periodontol 2000* 36: 121-145.
- Altman, D. G. and C. J. Dore (1990). "Randomisation and baseline comparisons in clinical trials." *Lancet* 335(8682): 149-153.
- Amid, R., M. B. Tabeie, et al. (2012). "Local concentration of systemic amoxicillin and metronidazole in healthy and inflamed gingiva: a comparative in vivo study." *Drug Metabol Drug Interact* 27(2): 113-118.
- Axelsson, P., B. Nystrom, et al. (2004). "The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance." *J Clin Periodontol* 31(9): 749-757.
- Burt, B. (2005). "Position paper: epidemiology of periodontal diseases." *J Periodontol* 76(8): 1406-1419.
- Cobb, C. M. (2002). "Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing." *J Clin Periodontol* 29 Suppl 2: 6-16.
- Dentino, A., S. Lee, et al. (2013). "Principles of periodontology." *Periodontol 2000* 61(1): 16-53.
- Eberhard, J., P. M. Jervoe-Storm, et al. (2008). "Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review." *J Clin Periodontol* 35(7): 591-604.
- Ehmke, B., A. Moter, et al. (2005). "Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral colonization." *J Periodontol* 76(5): 749-759.
- Eick, S., T. Seltmann, et al. (2004). "Efficacy of antibiotics to strains of periodontopathogenic bacteria within a single species biofilm - an in vitro study." *J Clin Periodontol* 31(5): 376-383.
- Elter, J. R., H. P. Lawrence, et al. (1997). "Meta-analysis of the effect of systemic metronidazole as an adjunct to scaling and root planing for adult periodontitis." *J Periodontal Res* 32(6): 487-496.
- Feres, M. (2008). "Antibiotics in the treatment of periodontal diseases: microbiological basis and clinical applications." *Ann R Australas Coll Dent Surg* 19: 37-44.
- Feres, M., A. D. Haffajee, et al. (2002). "Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy." *J Clin Periodontol* 29(8): 724-735.
- Feres, M., G. M. Soares, et al. (2012). "Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial." *J Clin Periodontol* 39(12): 1149-1158.
- Gamonal, J. A., N. J. Lopez, et al. (1998). "Periodontal conditions and treatment needs, by CPITN, in the 35-44 and 65-74 year-old population in Santiago, Chile." *Int Dent J* 48(2): 96-103.
- Greenstein, G. (2003). "Clinical versus statistical significance as they relate to the efficacy of periodontal therapy." *J Am Dent Assoc* 134(5): 583-591.
- Griffiths, G. S. (2003). "Formation, collection and significance of gingival crevice fluid." *Periodontol 2000* 31: 32-42.

- Griffiths, G. S., R. Ayob, et al. (2011). "Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in generalized aggressive periodontitis at initial therapy or re-treatment: a randomized controlled clinical trial." *J Clin Periodontol* 38(1): 43-49.
- Guerrero, A., J. J. Echeverria, et al. (2007). "Incomplete adherence to an adjunctive systemic antibiotic regimen decreases clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients: a pilot retrospective study." *J Clin Periodontol* 34(10): 897-902.
- Guerrero, A., G. S. Griffiths, et al. (2005). "Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial." *J Clin Periodontol* 32(10): 1096-1107.
- Haffajee, A. D. and S. S. Socransky (1994). "Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases." *Periodontol* 2000 5: 78-111.
- Haffajee, A. D., S. S. Socransky, et al. (2003). "Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review." *Ann Periodontol* 8(1): 115-181.
- Herrera, D., B. Alonso, et al. (2008). "Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm." *J Clin Periodontol* 35(8 Suppl): 45-66.
- Herrera, D., M. Sanz, et al. (2002). "A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients." *J Clin Periodontol* 29 Suppl 3: 136-159; discussion 160-132.
- Kaner, D., C. Christan, et al. (2007). "Timing affects the clinical outcome of adjunctive systemic antibiotic therapy for generalized aggressive periodontitis." *J Periodontol* 78(7): 1201-1208.
- Koshy, G., E. F. Corbet, et al. (2004). "A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy--prevention of reinfection from bacterial reservoirs." *Periodontol* 2000 36: 166-178.
- Loesche, W. J. and J. R. Giordano (1994). "Metronidazole in periodontitis V: debridement should precede medication." *Compendium* 15(10): 1198, 1201, 1203 passim; quiz 1218.
- Loesche, W. J., J. R. Giordano, et al. (1992). "Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery." *J Clin Periodontol* 19(2): 103-112.
- Loesche, W. J., E. Schmidt, et al. (1991). "Effects of metronidazole on periodontal treatment needs." *J Periodontol* 62(4): 247-257.
- Lopez, N. J., S. S. Socransky, et al. (2006). "Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis." *J Clin Periodontol* 33(9): 648-660.
- Mah, T. F. and G. A. O'Toole (2001). "Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents." *Trends Microbiol* 9(1): 34-39.
- Marsh, P. D. (2005). "Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style." *J Clin Periodontol* 32 Suppl 6: 7-15.
- Matarazzo, F., L. C. Figueiredo, et al. (2008). "Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study." *J Clin Periodontol* 35(10): 885-896.

- Matthews, D. C. and M. Tabesh (2004). "Detection of localized tooth-related factors that predispose to periodontal infections." *Periodontol 2000* 34: 136-150.
- Matuliene, G., B. E. Pjetursson, et al. (2008). "Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance." *J Clin Periodontol* 35(8): 685-695.
- Matuliene, G., R. Studer, et al. (2010). "Significance of Periodontal Risk Assessment in the recurrence of periodontitis and tooth loss." *J Clin Periodontol* 37(2): 191-199.
- Mestnik, M. J., M. Feres, et al. (2012). "The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial." *J Clin Periodontol* 39(10): 955-961.
- Miranda, T. S., M. Feres, et al. (2014). "Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial." *J Clin Periodontol* 41(9): 890-899.
- Mombelli, A. (2005). "Antimicrobial profiles of periodontal pathogens and systemic antimicrobial therapy." *J Clin Periodontol* 32(8): 891-892.
- Mombelli, A. (2005). "Clinical parameters: biological validity and clinical utility." *Periodontol 2000* 39: 30-39.
- Mombelli, A., N. Cionca, et al. (2011). "Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery?" *Periodontol 2000* 55(1): 205-216.
- Pihlstrom, B. L., B. S. Michalowicz, et al. (2005). "Periodontal diseases." *Lancet* 366(9499): 1809-1820.
- Powell, L. V. (2013). "Amoxicillin/metronidazole therapy may improve the effectiveness of scaling and root planing in patients with periodontitis." *J Am Dent Assoc* 144(6): 640-642.
- Quirynen, M., M. De Soete, et al. (2001). "The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy. A review of the literature." *J Clin Periodontol* 28(6): 499-507.
- Rams, T. E., J. E. Degener, et al. (2014). "Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota." *J Periodontol* 85(1): 160-169.
- Ribeiro Edel, P., S. Bittencourt, et al. (2009). "Full-mouth ultrasonic debridement associated with amoxicillin and metronidazole in the treatment of severe chronic periodontitis." *J Periodontol* 80(8): 1254-1264.
- Rooney, J., W. G. Wade, et al. (2002). "Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxycillin alone and combined. A placebo controlled study." *J Clin Periodontol* 29(4): 342-350.
- Segelnick, S. L. and M. A. Weinberg (2006). "Reevaluation of initial therapy: when is the appropriate time?" *J Periodontol* 77(9): 1598-1601.
- Sgolastra, F., R. Gatto, et al. (2012). "Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis." *J Periodontol* 83(10): 1257-1269.
- Silva, M. P., M. Feres, et al. (2011). "Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of

- chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial." *J Clin Periodontol* 38(9): 828-837.
- Slots, J. (2000). "Primer for antimicrobial periodontal therapy." *J Periodontol Res* 35(2): 108-114.
- Slots, J. (2004). "Systemic antibiotics in periodontics." *J Periodontol* 75(11): 1553-1565.
- Slots, J. (2013). "Periodontology: past, present, perspectives." *Periodontol* 2000 62(1): 7-19.
- Slots, J. and M. Ting (2002). "Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease." *Periodontol* 2000 28: 106-176.
- Soares, G. M., L. C. Figueiredo, et al. (2012). "Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs." *J Appl Oral Sci* 20(3): 295-309.
- Socransky, S. S. and A. D. Haffajee (2002). "Dental biofilms: difficult therapeutic targets." *Periodontol* 2000 28: 12-55.
- Socransky, S. S., A. D. Haffajee, et al. (1998). "Microbial complexes in subgingival plaque." *J Clin Periodontol* 25(2): 134-144.
- Tu, Y. K. and M. S. Gilthorpe (2012). "Key statistical and analytical issues for evaluating treatment effects in periodontal research." *Periodontol* 2000 59(1): 75-88.
- Van der Weijden, G. A. and M. F. Timmerman (2002). "A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis." *J Clin Periodontol* 29 Suppl 3: 55-71; discussion 90-51.
- van Winkelhoff, A. J., T. E. Rams, et al. (1996). "Systemic antibiotic therapy in periodontics." *Periodontol* 2000 10: 45-78.
- van Winkelhoff, A. J., J. P. Rodenburg, et al. (1989). "Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of Actinobacillus actinomycetemcomitans associated periodontitis." *J Clin Periodontol* 16(2): 128-131.
- van Winkelhoff, A. J., E. G. Winkel, et al. (1999). "On the dosage of antibiotics in clinical trials." *J Clin Periodontol* 26(11): 764-766.
- Walker, C. B., K. Karpinia, et al. (2004). "Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials." *Periodontol* 2000 36: 146-165.
- Walters, M. C., 3rd, F. Roe, et al. (2003). "Contributions of antibiotic penetration, oxygen limitation, and low metabolic activity to tolerance of Pseudomonas aeruginosa biofilms to ciprofloxacin and tobramycin." *Antimicrob Agents Chemother* 47(1): 317-323.
- Winkel, E. G., A. J. Van Winkelhoff, et al. (2001). "Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study." *J Clin Periodontol* 28(4): 296-305.
- Winkel, E. G., A. J. van Winkelhoff, et al. (1998). "Additional clinical and microbiological effects of amoxicillin and metronidazole after initial periodontal therapy." *J Clin Periodontol* 25(11 Pt 1): 857-864.
- Zandbergen, D., D. E. Slot, et al. (2013). "The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review." *J Periodontol* 84(3): 332-351.

## 11 ANEXOS

### ANEXO 1: Consentimiento Informado.



Universidad de Chile

Facultad de Odontología

### Consentimiento Informado

*Favor leer este documento y la información anexa detenidamente. Luego, por favor, fírmelo para aceptar los términos de este consentimiento.*

*La Facultad de Odontología de la Universidad de Chile y su Departamento de Odontología Conservadora están realizando una investigación sobre la oportunidad del uso de antibióticos en el tratamiento de la Enfermedad Periodontal, cuyo investigador responsable es la Dra. Johanna Contreras B, quién trabaja en dicho departamento.*

*La enfermedad Periodontal es una infección que afecta a los dientes, encía y hueso. Esta enfermedad se manifiesta como sangramiento de la encía, movilidad de diente, e incluso pérdida de dientes cuando se deja sin tratamiento. El tratamiento consiste en eliminar la infección a través del raspado de las raíces de los dientes enfermos, lo que se puede hacer con cirugía (tratamiento quirúrgico) o sin cirugía (tratamiento no quirúrgico) y además, dependiendo de la gravedad de la Enfermedad, se puede indicar antibióticos. En esta oportunidad el tratamiento elegido es no quirúrgico, más la administración de antibióticos*



*El objetivo de esta investigación, es determinar cuándo es más efectivo dar los antibióticos, (antes, durante o después del raspado de las raíces) para obtener mejores resultados en el tratamiento periodontal.*

*No obstante y frente a cualquier duda que surgiera durante la realización del estudio usted puede contactarse al 9785047 con la Dra. Johanna Contreras o la Dra. Patricia Hernández o al Comité de Ética*

Nombre y apellido del paciente:.....

1. Consentimiento de tratamiento: En mi condición de adulto. Autorizo a que me sea brindada atención odontológica en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile
2. Se me ha explicado que he sido seleccionado(a) para participar en este estudio debido al tipo de enfermedad que presento y a la severidad.
3. Declaro conocer el diagnóstico de la condición por la que seré tratado(a).
4. Declaro que me ha sido informado que esta Clínica Odontológica pertenece a la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, y por lo mismo entiendo y acepto que el tratamiento me será realizado por especialistas en Periodoncia de la Facultad de Odontología de la misma universidad, dentro de sus dependencias
5. Declaro haber sido informado y entiendo del tipo y forma del estudio en cuestión, en lo referente al uso de medicamentos y placebos y lo que significa mi participación en el mismo.
6. Comprendo que siendo este un trabajo de investigación, mi tratamiento podría comprender sesiones de tratamiento no quirúrgico de más de dos horas y un período de control de hasta 12 meses.
7. Declaro entender que la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile se reserva el derecho de discontinuar un tratamiento por razones que así lo justifiquen, como la excesiva cancelación o ausencia a las citas de tratamiento. Acepto que los registros terapéuticos, incluyendo radiografías, sean conservadas por la unidad académica.
8. Declaro que los procedimientos necesarios para tratar mi condición me han sido explicados previamente, en forma oral y por escrito como así mismo, los beneficios del tratamiento.
9. Declaro estar en conocimiento que esta investigación no tiene retribución económica, sin embargo y por el sólo hecho de aceptar participar en el estudio, el arancel que me corresponde cancelar, corresponde al 50% del arancel total del tratamiento realizado por especialista, establecido por la Universidad. Además, tanto los medicamentos, los elementos de higiene oral y los exámenes microbiológicos me serán proporcionados por el proyecto de manera gratuita.
10. Declaro estar en perfecto conocimiento y entendimiento de los procedimientos, características y los riesgos potenciales propios de este acto terapéutico. Se me ha explicado y entiendo que los mayores riesgos de este procedimiento pueden incluir: molestias y/o sensibilidad post-operatorias, inflamación, sangramiento, adormecimiento (temporal o permanente) de zonas de punción anestésica u otras intervenidas, reacciones alérgicas, cambios en la oclusión (mordida), alteraciones de los músculos de la masticación

y/o dolor en la articulación temporomandibular, aflojamiento de dientes o prótesis fija, falla del tratamiento y complicaciones derivadas del uso de instrumentos dentales o de medicamentos varios, entre otros.

11. Declaro haber tenido el tiempo suficiente para hacer todas las preguntas necesarias para la mejor comprensión de este procedimiento terapéutico, sus beneficios, riesgos y complicaciones, y que estas han sido respondidas satisfactoriamente por el profesional.
12. El pronóstico del tratamiento que me ha sido prescrito me fue explicado y descrito detalladamente.
13. Declaro que he sido informado(a), de las alternativas de tratamiento las que incluyen tratamiento quirúrgico que significa operar la zona afectada, incluyendo la no realización del mismo.
14. Declaro que se me ha explicado y comprendo que dadas las características del tratamiento no es posible garantizar la ausencia de complicaciones terapéuticas ni la perfección de un tratamiento en particular. Autorizo a que sean tomadas las medidas que se crean oportunas para tratar las posibles reacciones adversas que eventualmente se pudieran presentar.
15. Declaro que he informado sobre todas las complicaciones médicas y/o dentales que me aquejan, alergias o ingestión de medicamentos, así como todo otro antecedente que pueda ser relevante.
16. Declaro que he sido informado y advertido acerca de la posibilidad de hacer, para más garantías del tratamiento, análisis de sangre o pruebas de alergia a medicamentos o materiales u otras pruebas si fuese necesario. Declaro entender la importancia de las mismas y que la negativa a realizarlas exime de cualquier responsabilidad a la Facultad.
17. Declaro que comprendo que las fotografías u otros registros podrán ser utilizados a lo largo del tratamiento con fines diagnósticos o terapéuticos. Autorizo al personal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile a utilizar dichos registros e información de la ficha clínica de mi persona para docencia o para comunicación profesional en caso de ser necesario. Estos registros serán de propiedad de la Universidad de Chile.
18. Declaro que se me han explicado y comprendo, que en cualquier momento, puedo negarme al procedimiento que se me ha indicado y/o revocar la presente autorización, total o parcialmente.

Declaro que he leído y entiendo en detalle cada uno de los puntos de este consentimiento informado, que estoy plenamente informado(a) de su contenido y que he tenido la oportunidad de resolver todas mis dudas con respecto a la información contenida en este documento y al tratamiento ofrecido, que lo acepto voluntariamente y lo apruebo íntegramente.

He sido plenamente informado(a) y me comprometo a participar en el estudio propuesto, seguir las indicaciones en cuanto a la ingestión de medicamentos, y asistir a las citas y controles de acuerdo a lo programado. Una vez terminado el estudio, se me citará para informarme personalmente del resultado del tratamiento y de las pruebas que se me han realizado.

Asimismo, autorizo a los profesionales participantes para proveer el tratamiento periodontal requerido.

Observaciones.....

**Firma del paciente o representante**

**Fecha:.....**

**ANEXO 2: Protocolo de autorización Comité de Ética.**





**ANEXO 3: Ficha Clínica.**

Universidad de Chile

Facultad de Odontología

**“EFECTO CLÍNICO DE LA VARIACIÓN EN EL MOMENTO DE ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA DE METRONIDAZOL MÁS AMOXICILINA DURANTE EL TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LA PERIODONTITIS CRÓNICA”**

Nº Ficha:.....

Fecha:.....

**1. Datos Personales:**

Nombre:.....

R.U.T.:.....

Género:.....

Edad:.....

Fecha de Nacimiento:.....

Estado Civil:.....

Dirección:.....

Teléfono:.....

Profesión u Oficio: .....

## 2. Anamnesis Personal:

- Medicamentos y tratamiento que sigue actualmente

.....  
 .....

- Alergias

.....  
 .....

## 3. Anamnesis Remota:

- Antecedentes Familiares de Enf. Sistémicas:

- |                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| 1. Cardiovasculares | 8. Renales             |
| 2. Respiratorias    | 9. Hepáticas           |
| 3. Sist. Inmune     | 10. Gastrointestinales |
| 4. Hematológicas    | 11. Cáncer             |
| 5. Endocrinas       | 12. Virales            |
| 6. Neurológicas     | 13. Bacterianas        |
| 7. Psiquiátricas    | 14. Micóticas.         |
|                     | 15. Otras.....         |



#### 4. Anamnesis Odontológica:

➤ Hábitos de higiene:

- Tipo de cepillo:  
(1) Duro (2) Medio (3) Blando
- Técnica:  
(1) Similar a barrido (2) Bass (3) Charters (4) Indefinida
- Frecuencia de cepillado:  
(1) 1 vez al día (2) 2 veces al día (3) 3 veces al día o más  
  
(4) Menos de 1 vez al día
- Uso de elementos auxiliares, ¿Cuáles?  
(1) Seda dental (2) Cepillos interdetales (3) Colutorios  
  
(4) Otros

#### 5. Antecedentes de Enfermedad Periodontal:

(1) Sangrado de encía

(2) Halitosis

(3) Dolor de encía

(4) Abscesos

(5) Movilidad dentaria

(6) Extrusión o migración

(7) Pérdida de piezas dentaria, edad y causa.....

Antecedentes familiares de enfermedad periodontal

(1) No

(2) Sí, ¿de quién?.....

## 6. Examen Periodontal:

- **Índice Gingival (Löe y Sillness):**

Fecha: .....

	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Vestibular														
Mesial														
Palatino														
Distal														

Índice boca completa.....

	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Vestibular														
Mesial														
Lingual														
Distal														

- **Índice de Placa (dicotómico):**

Fecha: .....

	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
V-M														
V														
V-D														
L														

Índice boca completa.....









Palatino														
Distal														

Índice boca completa.....

	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Vestibular														
Mesial														
Lingual														
Distal														

• Índice de Placa:

Fecha: .....

	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Vestibular														
Mesial														
Palatino														
Distal														

Índice boca completa.....







**ANEXO 4: Calendario de cumplimiento de toma de medicamentos.****CALENDARIO TOMA DE MEDICAMENTOS**

Nombre:

Fecha inicio tratamiento:

Fecha de término:

<b>1</b>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>
	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>
	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>
<b>8</b>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>
	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>	15 <sup>00</sup>
	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup>
			10	11	12	13		14

**INDICACIONES**

- Marque en los casilleros los días que ha tomado los medicamentos
- Marque en un círculo el o los días en que ha sentido alguna molestia
- Recuerde que los días marcados con rojo debe retirar los medicamentos desde las 9:00 a las 16:00 hrs. No olvide llevar los frascos
- En caso de dudas llamar a 9785047 Sra. Dailia

**ANEXO 5: Indicaciones de toma de medicamentos para los pacientes.**

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

**Fecha:** \_\_\_\_\_

Tomar en conjunto, un comprimido de cada frasco  
Cada 8 hrs. por 14 días.

**Indicaciones:**

- No consumir alcohol durante todo el tratamiento (los 14 días de ingestión de medicamentos).
- Consumir los medicamentos con alguna comida.
- Si hay molestias estomacales por los medicamentos tomar un Probiótico (Chamito, Uno al Día).
- Retirar los medicamentos cada 7 días llevando los frascos.
- La toma de los medicamentos no debe ser interrumpida durante el tratamiento.
- Se le entregará un calendario para facilitar la toma de los medicamentos. Usted debe ir marcando los días que ha consumido los medicamentos.
- Si tiene molestias, en el mismo calendario usted debe marcar el día de aparición.

**ANEXO 6: Hoja de registro de cumplimiento de los pacientes a lo largo del estudio.**

**REGISTRO CUMPLIMIENTO**

N°

NOMBRE PACIENTE							
FECHA INGRESO							
CONSENTIMIENTO							
TRATANTE							
	BASAL	6 SEM	3M	6M	9M	12M	
PERIODONTOGRAMA							
MUESTRA MICROB.							
CONTROL CLINICO							
MUESTRA FGC							